

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

COGNITIVE IMPAIRMENT BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE
UND DIE COGNITIVE RESERVE THEORIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sophie Gebel

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. ULRICH BOGDAN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

COGNITIVE IMPAIRMENT BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE
UND DIE COGNITIVE RESERVE THEORIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sophie Gebel

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. Robert Weissert
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas-Christian Wetter, M.A.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2016

Vorwort	15
1. Einleitung	18
1.1 Epidemiologie	18
1.2 Pathogenese	18
1.3 Klinische Symptomatik und Verlaufsformen	22
1.4 Diagnostik	28
1.5 Cognitive impairment bei Patienten mit MS	29
1.5.1 Überblick	29
1.5.2 Kortikale Plaques und cognitive impairment	29
1.6 Das Konzept des cognitive reserve	34
1.6.1 Das passive cognitive reserve	35
1.6.2 Das aktive cognitive reserve	37
1.6.2.1 Der cognitive reserve-Anteil der aktiven Reserve	38
1.6.2.2 Der compensation-Anteil der aktiven Reserve	40
1.6.3 Zusammenfassung und Interpretationshilfen für das aktive und passive Modell des cognitive reserve	42
1.6.4 Surrogatparameter des cognitive reserve	43
1.6.5. MS und die cognitive reserve-Theorie – Was ist bekannt?	45
1.7 Neuropsychologische Grundlagen	48
1.7.1 Definition	48
1.7.2 Häufige neuropsychologische Schädigungsmuster bei MS	50
1.7.2.1 Problemlösen und Sprache	51
1.7.2.2 Visuelle Perzeption und Konstruktion	52
1.7.2.3 Exekutive Funktionen	53
1.7.2.4 Aufmerksamkeit	55
1.7.2.5 Exekutive Funktionen	57

1.7.2.6 Lernen und Gedächtnis	57
2. Zielsetzung und Hypothesen	60
3. Methodik	62
3.1 Auswahl und Detektion der entsprechenden MS-Patientenkollektiv	62
3.2 Erstellung eines sozialen, kognitiven und klinischen Profils des Patientenkollektivs	63
3.3 Evaluation und Gruppenbildung zur Beurteilung der Parameter des cognitive reserve	64
3.3.1 Patienteninterviews als Grundlage der Evaluation	64
3.3.2 Sportliche Aktivität	65
3.3.3 Bildungshintergrund	66
3.3.4 Beruf	67
3.3.5 Leseaktivität	68
3.4 Die statistische Analyse	69
3.5 Zusammenfassung	71
3.6 Die Neuropsychologische Testbatterie	72
3.6.1 Beschreibung der einzelnen Tests und ihres Ablaufs	73
3.6.1.1 Ruff 2&7-Aufmerksamkeitstest	73
3.6.1.2 Rey-Complex-Figure-Test (RCFT)	76
3.6.1.3 California-Verbal-Learning-Test (CVLT)	80
3.6.1.4 Wechsler-Logical-Memory	82
3.6.1.5 Trail-Making-Test (TMT)	83
3.6.1.6 Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene III	85
3.6.1.7 Controlled-Oral-Word-Association-Test (COWA)	88
3.6.1.8 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	90
3.6.1.9 Ray-Visual-Design-Verbal-Learning-Test (RVLT)	92

3.6.1.10 Corsi-Blockspanne	93
3.6.1.11 Semantic-Fluency-Test	94
3.6.2.Die sechs neuropsychologischen Funktionsgebiete und die entsprechende Testzuteilung	96
3.6.2.1 Lernen und Gedächtnis	96
3.6.2.2 Visuelle Perzeption und Konstruktion	97
3.6.2.3 Aufmerksamkeit	97
3.6.2.4 Exekutive Funktionen	97
3.6.2.5 Allgemeine kognitive Leistungen	97
3.6.2.6 Problemlösen und Sprache	98
4. Ergebnisse	101
4.1 Das Patientenkollektiv im Überblick	101
4.1.1 Alter	101
4.1.2 Geschlechterverteilung	102
4.1.3 Klinische Verlaufsformen	102
4.1.4 Bildungshintergrund	103
4.1.5 Nikotinkonsum	104
4.1.6 MRT-Befunde	104
4.1.7 Oligokonale Banden im Liquor	105
4.1.8 Inanspruchnahme von Therapieverfahren	105
4.1.9 Erstsymptomatik	106
4.1.10 Chronologische und geographische Charakteristika bezüglich der Erstdiagnose	107
4.1.11 Die Chronologische Einteilung der neuropsychologischen Untersuchungsbefunde	108
4.2 Demographisch-soziologische Analyse des MS-Patientenkontingents in Bezug	

zu den jeweiligen MS-Verlaufstypen	109
4.2.1 Alter	110
4.2.2 Geschlecht	110
4.2.3 Bildung	111
4.2.4 Sportverhalten	111
4.2.5 Beruf	112
4.2.6 Lesen	113
4.3 MS-Verlaufstyp und Kognition	114
4.3.1 Korrelationsanalyse nach Spearman	114
4.3.1.1 Aufmerksamkeit	115
4.3.1.2 Exekutive Funktionen	117
4.3.1.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion	117
4.3.1.4 Allgemeine kognitive Leistungen	118
4.3.1.5 Problemlösen und Sprache	118
4.3.2 Kruskal-Wallis-Rangsummentest	119
4.3.2.1 Lernen und Gedächtnis	120
4.3.2.2 Aufmerksamkeit	120
4.3.2.3 Exekutive Funktionen	121
4.3.2.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion	122
4.2.3.5 Allgemein kognitive Leistung	122
4.2.3.6 Problemlösen und Sprache	122
4.3.3 Rangsummenanalyse mit dem Mann-Whitney-U-Test	123
4.3.3.1 Lernen und Gedächtnis	124
4.3.3.2 Aufmerksamkeit	126
4.3.3.3 Exekutive Funktionen	127
4.3.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion	129

Graphik 5: Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und allgemeinen kognitiven Leistungen nach Mann-Whitney-U-Testung	131
4.3.4 Zusammenfassung	134
4.4 Kognition und Sport	136
4.4.1 Korrelationsanalyse nach Spearman	136
4.4.1.1 Lernen und Gedächtnis	137
4.4.1.2 Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Allgemeine kognitive Leistungen	137
4.4.1.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion	138
4.4.2 Rangsummenvergleich nach Kruskall-Wallis	139
4.4.2.1 Lernen und Gedächtnis	139
4.4.2.2 Aufmerksamkeit und Exekutive Funktionen	139
4.4.2.3 Allgemeine kognitive Leistungen	140
4.4.2.4 Problemlösen und Sprache	140
4.4.3 Rangsummenvergleich durch Mann-Whitney-U	141
4.4.3.1 Lernen und Gedächtnis	141
4.4.3.2 Aufmerksamkeit	142
4.4.3.3 Exekutive Funktionen	143
4.4.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion	143
4.4.3.5 Allgemeine kognitive Leistungen	144
4.4.3.6 Problemlösen und Sprache	145
4.4.4 Zusammenfassung	147
4.5 Kognition und Bildung	149
4.5.1 Korrelationsanalyse nach Spearman	149
4.5.1.1 Lernen und Gedächtnis	149
4.5.1.2 Aufmerksamkeit	150

4.5.1.3 Exekutive Funktionen	150
4.5.1.4 Allgemeine kognitive Leistungen	151
4.5.1.5 Problemlösen und Sprache	151
4.5.2 Rangsummenvergleich nach Kruskall-Wallis	152
4.5.2.1 Lernen und Gedächtnis	153
4.5.2.2 Aufmerksamkeit	153
4.5.2.3 Exekutive Funktionen#	154
4.5.2.4 Allgemeine kognitive Leistungen	154
4.5.2.5 Problemlösen und Sprache	154
4.5.3 Rangsummenanalyse nach Mann und Whitney	155
4.5.3.1 Lernen und Gedächtnis	155
4.5.3.2 Aufmerksamkeit	156
4.5.3.3 Exekutive Funktionen	157
4.5.3.4 Allgemeine kognitive Leistungen	158
4.5.3.5 Problemlösen und Sprache	159
4.6 Kognition und Beruf	164
4.6.1 Korrelationsanalyse nach Spearman	164
4.6.1.1 Lernen und Gedächtnis	164
4.6.1.2 Aufmerksamkeit	165
4.6.1.3 Exekutive Funktionem	165
4.6.1.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion	165
4.6.1.5 Allgemeine kognitive Leistungen	166
4.6.2 Rangsummenanalyse mithilfe des Kruskall-Wallis-Tests	167
4.6.2.1 Lernen und Gedächtnis	168
4.6.2.2 Exekutive Funktionen und Visuelle Perzeption und Konstruktion	168
4.6.2.3 Allgemeine kognitive Leistungen	168

4.6.3 Rangsummenanalyse nach Mann-und Whitney	169
4.6.3.1 Gedächtnis	170
4.6.3.2 Aufmerksamkeit	170
4.6.3.3 Exekutive Funktionen	172
4.6.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion	172
4.6.3.5 Allgemein kognitive Leistungen	173
4.6.3.6 Problemlösen und Sprache	174
4.6.4 Zusammenfassung	175
4.7 Kognition und Leseaktivität	178
4.7.1 Korrelationsanalyse nach Spearman	178
4.7.1.1 Aufmerksamkeit	178
4.7.1.2 Exekutive Funktionen	179
4.7.1.4 Allgemeine kognitive Leistungen	179
4.7.2 Rangsummenanalyse durch Kruskall-Wallis-Testung	180
4.7.2.1 Aufmerksamkeit	180
4.7.2.2 Exekutive Funktionen	181
4.7.2.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion	181
4.7.2.4 Allgemeine kognitive Leistungen	181
4.7.2.5 Problemlösen und Sprache	182
4.7.3 Rangsummenanalyse durch Mann-Whitney-U Testung	182
4.7.3.1 Lernen und Gedächtnis	183
4.7.3.2 Aufmerksamkeit	183
4.7.3.3 Exekutive Funktionen	183
4.7.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion	184
4.7.3.5 Allgemeine kognitive Fähigkeiten	186
4.7.3.6 Problemlösen und Sprache	187

4.7.4 Zusammenfassung	188
4.8. Kognition und EDSS	189
4.8.1. Lernen und Gedächtnis	190
4.8.2. Aufmerksamkeit	191
4.8.3. Exekutive Funktionen	191
4.8.4. Visuelle Perzeption und Konstruktion	191
4.8.5. Allgemeine kognitive Fähigkeiten	192
4.8.6. Problemlösen und Sprache	192
4.8.7. Zusammenfassung	193
5. Diskussion	195
5.1 Zusammenfassung der Resultate	195
5.2 Vergleichende Analyse der Ergebnisse hinsichtlich der bisher publizierten For- schungsliteratur	196
5.2.1 Altersunterschied	196
5.2.2 Korrelation zwischen klinischem Verlaufstyp und sportlicher Aktivität	196
5.2.3 Korrelation zwischen klinischem Verlaufstyp und Beruf	198
5.2.4 Korrelation zwischen Kognition und klinischem Verlaufstyp	199
5.2.4.1 Betroffene Funktionssysteme	199
5.2.4.2 Ausmaß des Impairment	200
5.2.5 Korrelation zwischen Kognition und cognitive reserve	205
5.2.5.1 Korrelation zwischen Kognition und sportlicher Aktivität	205
5.2.5.2 Korrelation zwischen Kognition und Bildung	207
5.2.5.3 Korrelation zwischen Kognition und Beruf	208
5.2.5.4 Korrelation zwischen Kognition und Leseaktivität	209
5.3 Limitationen der Studie	211
5.3.1 Retrospektives Studiendesign	211

5.3.2 Fehlende Kontrollgruppen	212
5.3.3 Fehlende Korrelation der Studie zu bildgebenden Markern des cognitive impairment	213
5.3.4 Methodik der Gruppenzuteilung für die Parameter des cognitive reserve	216
5.3.4.1 Fehlende Vergleichbarkeit durch fehlende Standardisierung der Gruppenzuteilung	216
5.3.4.2. Information Bias	217
5.3.4.4. Fehlende Differenzierbarkeit zwischen prä- und postmorbiden Effekten	218
5.4 Stärken der Studie	220
5.4.1 Prospektive Merkmale	220
5.4.2 Erstellung einer umfangreichen Datenbank	221
5.4.3. Beitrag zur epidemiologischen Forschung durch Untersuchung des cognitive reserve in einer süddeutschen Kohorte mit den ihr spezifischen Merkmalen	222
5.4.4 Umfang der Studie	224
5.4.4.1 Größe der Patientenpopulation	224
5.4.4.2 Umfang der neuropsychologischen Testbatterie	225
5.4.4.3 Anzahl der untersuchten Parameter des cognitive reserve	226
5.5 Ausblick	228
5.5.1. Mögliche weitere Forschungsmöglichkeiten, basierend auf den Ergebnissen der Studie	228
5.5.1.1 Konzentration auf chronisch progrediente Verlaufstypen	228
5.5.1.2 Korrelation mit neuropsychologischen, klinischen und anderen Datensätzen anderer white matter diseases	229

5.5.1.3 Weiterentwicklung des neuropsychologischen Screening-Protokolls	229
5.5.1.4 Korrelation der neuropsychologischen Daten mit kortikalen Pathologien im MRT	230
5.5.1.5 Erforschung eines potentiellen common pathway aller neurodegenerativen Erkrankungen	232
5.5.2 Beitrag der Studie zu neuen Therapieempfehlungen für die Detektion von Risikogruppen von Patienten mit MS	234
5.5.2.1 Neue Therapiekonzepte und Behandlungsstrategien	234
5.5.2.2 Detektion von Hochrisikogruppen	235
6. Zusammenfassung	237
7. Ausblick	241
Literaturverzeichnis	246
Danksagung	267

Vorwort

„The final decade of the 1900s was called the Decade of the Brain, [...] [with] advances in science and technology [that provided] [providing] unprecedeted views of the human brain in action and [enhanced] [enhancing the] appreciation of the complexity and resilience of the normally functioning brain. The coming decade my well become the Decade of Brain Fitness, [as] [with] scientists, clinicians and entrepreneurs [...] [trying to improve and sustain] human cognitive function[...]“

(‘La Rue 2010)

Bereits heute ist der Begriff Gehirnjogging und das damit verbundene Konzept nicht nur in aller Munde, sondern wird auch von einer zunehmenden Anzahl von Menschen im Alltag aktiv umgesetzt. Sicherlich spielt hierbei die große Verfügbarkeit von einfachen Programmen, die eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung versprechen, eine große Rolle – man denke an Smartphones, Tablet-PCs und diverse andere elektronische Medien, die schon heute in großen Teilen der Gesellschaft verbreitet sind und vielfach ein schnelles, leicht zugängliches Gehirnjogging anbieten. Schon dieses Beispiel lässt erkennen, welch hohen Stellenwert kognitive Leistungsfähigkeit, ihr Erhalt und ihre Optimierung im gesellschaftlichen Bewusstsein heute einnehmen.

Einen keineswegs geringen Anteil daran hat vermutlich auch die anhaltende Diskussion und Auseinandersetzung mit der Problematik der Alzheimer-Demenz (AD), die nicht nur die Besorgnis darüber, sondern zugleich auch die Bereitschaft zur Vorsorge gegen eine kognitive Einschränkung – das sogenannte *cognitive impairment* – erhöht, auch und gerade weil die Krankheit bis 2050 laut statistischer Berechnungen zur Volkskrankheit Nummer eins werden wird. Dementsprechend zahlreich und forcierter sind auch die Forschungsbemühungen rund um das *cognitive impairment* mit

dem Ziel, dieses nicht nur zu definieren, sondern auch in all seinen Facetten zu charakterisieren, um dessen negative Auswirkungen einzämmen zu können.

Im Zuge dieser Anstrengungen bildete sich, neben dem medikamentös-therapeutischen Weg, in Einklang mit modernen Theorien zum Einfluss von Lifestyle-Faktoren auf diverse Krankheitsbilder auch in diesem Zusammenhang ein Lifestyle-Ansatz heraus. Dieser gründet in der Überzeugung, dass Patienten selbst einem *cognitive impairment* durch einen kognitiv stimulierenden Lebensentwurf entgegentreten können.

Einer der meist diskutierten Ansätze ist dabei die Theorie des *cognitive reserve*, die zunächst vor allem für die AD-Forschung entwickelt wurde. Sie besagt, dass im Zuge auftretender Pathologien im Gehirn, und zwar nicht nur mithilfe individueller passiver Reserven wie z.B. der Anzahl der Synapsen und Neuronen oder der Größe des Gehirns selbst, sondern auch aktiver Reserven wie beispielsweise der Aktivierung effizienterer Verarbeitungsprozesse, die klinischen Auswirkungen der kognitiven Einschränkung moduliert und teilweise kompensiert werden können. Weiterhin seien vor allem die aktiven Reserven durch Lifestyle-Faktoren beeinflussbar, wobei typischerweise hier Bildungshintergrund, Beruf sowie regelmäßige körperliche und kognitive Aktivitäten als Surrogatparameter angeführt werden.

In jüngster Zeit findet die *cognitive reserve*-Theorie auch Anwendung bei anderen Krankheitsbildern, bei denen *cognitive impairment* ein zentrales Symptom ist. Gerade die MS, im Zuge deren Krankheitsverlauf 43-65% (2McIntosh et al. 1991, 3Peyser et al. 1990) die Patienten von kognitiven Leistungsminderungen betroffen sind und bei der sich mit der Wiederentdeckung der kortikalen Pathologien, die neuropathologisch eng mit der klinischen Manifestation des *cognitive impairment* einherzugehen scheinen, für die Forschung ein zunehmendes Interesse dafür und seiner wissenschaftliche Aufarbeitung entwickelt.

Im Rahmen dieser Bestrebungen wurde daher erstmals auch vermehrt der Einfluss des *cognitive reserve*, in seiner Definition analog zu der Anwendung bei AD, auf diese Symptomatik untersucht, die bereits in Frühstadien der Krankheit zu detektieren ist. Jedoch sind wissenschaftliche Untersuchungen und Publikationen auf diesem Gebiet noch immer sehr rar, weshalb diese Arbeit auch dazu dienen soll, weiteres Licht auf die Problematik zu werfen, indem sie einen Beitrag dazu leistet, das *cognitive impairment* bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) näher zu beleuchten, um so schließlich die Auswirkungen im Alltagsleben der Patienten abmildern und so ihre Lebensqualität verbessern zu können.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die MS ist eine chronisch entzündlich demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), die sich meist im frühen Erwachsenenalter, typischerweise jedoch in der dritten oder vierten Lebensdekade manifestiert. Sie ist die häufigste Krankheitsursache des ZNS, die eine dauerhafte Behinderung junger Erwachsener verursacht. Nach neuesten Schätzungen sind derzeit ca. zwei Millionen Menschen weltweit an MS erkrankt, wobei Europa als sogenannte „high prevalence region“, wie von Kurtzke definiert (⁴Kurtzke 2000), bezeichnet wird und mehr als die Hälfte aller mit MS diagnostizierter Patienten beherbergt. So beträgt die Inzidenz in Europa und Nordamerika 6/100 000/Jahr und die Prävalenz 1/100 000 (⁵WHO 2008).

Global gesehen ist ein deutliches Nord-Süd-Gefälle erkennbar, sodass die Prävalenz auf den nördlichen und südlichen Hemisphären mit zunehmendem Breitengrad ansteigt. Zu den geographischen Hochrisikogebieten zählen heute Kanada, Zentral- und Nordeuropa sowie die nördlichen Regionen der USA.

Überdies wurde für Frauen ein 1,5 bis 2 mal so hohes Erkrankungsrisiko ermittelt (⁶Pugliatti et al. 2006), wodurch diese ebenso wie Raucher, Maigeborene und Patienten mit Vitamin-D-Mangel zur Risikopatientengruppe zählen, wobei in den beiden letztgenannten Fällen Zusammenhänge mit Sonnenexposition vermutet werden (⁷Kingwell et al. 2013).

1.2 Pathogenese

Selbst mit den modernsten Techniken und Verfahren konnte die genaue Pathogenese der MS noch nicht vollständig entschlüsselt werden, klar ist jedoch, dass es sich

um eine autoimmunvermittelte Krankheit des zentralen Nervensystems handelt, die letzten Endes zu Veränderungen im Bereich der Leistungsfähigkeit der Neuronen, durch Schädigung primär von Oligodendrozyten und Neuronen, führt (⁸Weissert 2013). Hierbei spielen neben CD4+-Zellen vor allem, auch CD8+-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen und nicht zu vergessen Antikörper eine wichtige Rolle.

Im Zentrum der Pathogenese stehen dabei die demyelinisierten MS-spezifischen Läsionen, die eine Klassifizierung je nach Ausmaß ihrer Durchsetzung von myelin-phagozytierten Makrophagen erfahren:

Charakterisierend für die sogenannten **acute active plaques** ist ihre Hyperzellularität bei relativem Erhalt axonaler Integrität. So findet man zahlreiche mit Myelin beladene Makrophagen, die jedoch gleichmäßig in der Läsion verteilt sind, was als klassischer *sea of macrophages* bezeichnet wird. Weiterhin zeichnen diese Plaques sich durch einen variablen Verlust an Oligodendrozyten aus und zeigen nur wenig Infiltration durch B-Zellen. Ein zentrales Merkmal ist wiederum einerseits die perivaskuläre und parenchymale Infiltration durch T-Lymphozyten und die prominente reaktive Astrozytose (⁹Popescu et al. 2013).

Der zweite Typ die sogenannten **chronic active plaques** zeichnen sich als demyelinisierte Läsionen mit wiederum relativem Erhalt axonaler Integrität und scharf definierten Rändern aus. Die myelinbeladenen Makrophagen finden sich hier vor allem zentrifugal an den Läsionsrändern und nehmen zum hypozellulären, inaktiven, dichten, gliotischen Zentrum hin stark ab. Insgesamt kann man diesen Plaque Typ also als zentral inaktiven MS-Plaque mit zahlreichen Makrophagen und Mikroglia-Zellen an den Läsionsrändern beschreiben, die zum Teil noch Abbauprodukte des Myelins tragen (⁹Popescu et al. 2013).

Die sogenannten ***inactive plaques*** sind in sich vollkommen hypozellulär und charakterisiert durch substantiellen Verlust von Axonen, Oligodendrozyten und nur geringer Infiltration durch Makrophagen und Mikroglia sowie Lymphozyten.

Schließlich sind auch noch ***shadow plaques*** zu unterscheiden, die scharf begrenzte Areale darstellen, deren reduzierte jedoch nicht fehlende Anfärbbarkeit mit Myelinmarkern remyelinisierten Arealen entspricht (⁹Popescu et al. 2013).

Acute und ***chronic active plaques*** findet man vor allem in Frühformen der MS, aber auch in SPMS mit noch immer aufgesetzten Schüben, während sich ***inactive plaques*** vor allem bei Patienten mit PPMS und SMPS ohne aufgesetzte Schübe darstellen lassen. (¹⁰Popescu et al. 2012).

Auf die Besonderheit der kürzlich wieder neu entdeckten und an Bedeutung für die Forschung zunehmend gewinnenden kortikalen Läsionen soll an späterer Stelle dieser Arbeit in einem eigenen Punkt eingegangen werden, weswegen auf ihre Erwähnung hier verzichtet wird.

Nun stellt sich für die Pathogenese zunächst die Frage, welche Mechanismen überhaupt für die Krankheitsinduktion einerseits, aber auch für ihre Aufrechterhaltung andererseits führend sind. So konnte erst kürzlich gezeigt werden, dass auch die systemische Immunantwort eine wichtige Rolle für die Entstehung im Mausmodell, namentlich bei der EAE der MS spielt. Hierbei war vor allem die Immunantwort des Magen-Darm-Trakts, aber auch die der Lunge von entscheidender Bedeutung. (¹¹Berer et al. 2011, ¹²Odoardi et al. 2012). Aber auch lokale Immunmechanismen spielen eine tragende Rolle, die Meinung das ZNS sei ein „*immunprivileged organ*“ (¹³Weller et al. 1996) ist bereits lange überholt, denn heute ist bekannt, dass das Immunsystem ständig den Status und Zustand des ZNS überwacht. Wahrscheinlich ist hierbei vor allem das Zusammenspiel zwischen T-Zellen, die die Blut-Hirn-Schranke überqueren (¹⁴Sallusto et al. 2012) und Mikrogliazellen, deren Aufgabe wohl darin be-

steht, vor allem Veränderungen im ZNS im Zuge von Autoimmunreaktionen wahrzunehmen (¹⁵Lauterbach et al. 2006, ¹⁶Ransohoff & Perry 2009). Im Kontext von Entzündungen und Autoimmunreaktionen werden überdies Makrophagen und andere bereits im ZNS residierende Zellen aktiviert, die dann lokale Mediatoren produzieren und Antigene präsentieren (¹⁷Becher et al. 2000; ¹⁸Grewal et al. 2001).

Von Bedeutung sind weiterhin Beobachtungen, dass Immunantworten im ZNS zu Veränderungen von Signalkaskaden und Astrozyten und Neuronen führen können (¹⁹Sholl-Franco et al. 2002, ²⁰Garg et al. 2008), was zur Theorie führte, dass eventuell Immunantworten im ZNS ein Programm in im ZNS residierenden Immunzellen auslösen, das sekundär und damit unabhängig von der zunächst stattfindenden Entzündungsreaktion zur Neurodegeneration führt (²¹Centonze et al. 2010).

Auch Antigenpräsentation, die vor allem perivaskulär stattfindet, wie im Tiermodell der EAE gezeigt werden konnte (²²Pesic et al. 2013), ist ein zentraler Mechanismus der Pathogenese der MS. So konnte gezeigt werden, dass Autoantigene auf Antigenpräsentierenden-Zellen (APCs), wie den dendritischen Zellen präsentiert werden und im Zusammenspiel mit weiteren Signalkaskaden autoreaktive T-Zell-Klone aktivieren, die sich subsequent vermehren (²³Weissert et al. 2001). Dies gilt auch für B-Zellen, die ihrerseits Antigene präsentieren können, die sie über IgD-Rezeptoren aufgenommen und internalisiert und schließlich auf MHC-Molekülen präsentiert haben (²⁴-Forsthuber et al. 2001). Dies wiederum führt zur klonalen Vermehrung von B-Zell-Klonen, die sich zu Plasmazellen differenzieren und ihrerseits Antikörper präsentieren. Beide, die T- und B-Zell-Vermehrungen als Antwort auf Antigenpräsentation im ZNS können schließlich an anderen Orten ihre eigentliche Wirkung entfalten.

Weitere Hinweise darauf, dass B-Zellen eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der MS spielen, sind einerseits das Vorhandensein von oligoklonalen Banden im Liquor (²⁵Delmotte 1971), die von Plasmazellen lokal produzierte Immunglobuline

darstellen, andererseits die Anwesenheit von B-Zell-Follikeln in den Meningen mancher MS-Patienten (26Serafini et al. 2004), die klinische Verbesserung und damit das Ansprechen eines Teils der MS-Patienten auf Plasmaaustauschverfahren (27Keegan et al. 2005) einerseits und auf anti-CD20 mAK Therapie andererseits (28Hauser et al. 2008).

Als entsprechende Autoantigene sind neben dem myelin basic protein (MBP) vor allem das proteolipid protein (PLP) und das myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) beschrieben (29de Graaf et al. 1999). Daneben konnte kürzlich gezeigt werden, dass wahrscheinlich auch nicht-myelin-Bestandteile eine Rolle als Autoantigene spielen (30Fissolo et al. 2009) und dass auch die Konformation der von den APCs einerseits prozessierten und andererseits präsentierten Antigene eine Rolle spielt (31de Graaf et al. 2012).

Weitere Komponenten, die eine Rolle zu spielen scheinen, sind genetische Faktoren, wie der HLA-Genotyp – hier vor allem HLA-DRB1 (32Lincoln et al. 2005) – sowie Umwelteinflüsse und Infektionserreger wie beispielsweise das Epstein-Barr-Virus (EBV) (33Ascherio et al. 2001). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Umwelteinflüsse und Genetik miteinander verknüpft sind, wie eine Studie zeigt, in der man herausfand, dass Rauchen in Kombination mit bestimmten HLA-Haplotypen das MS-Erkrankungsrisiko stark erhöht (34Hedström et al. 2011).

1.3 Klinische Symptomatik und Verlaufsformen

Der Krankheitsverlauf der an MS leidenden Patienten stellt sich oft als sehr variabel dar und umfasst ein nahezu unendliches Spektrum, das von einem einzigen Schub im Laufe des Lebens ohne nennenswertes neurologisches Defizit bis hin zu überraschend schnell eintretenden Behinderungen reicht.

Ebenso verhält es sich mit den sich manifestierenden Symptomen: Sie reichen von motorischen, über sensible, bis hin zu autonomen Ausfällen. Im sensorischen Bereich berichten Patienten am häufigsten von Parästhesien; aber auch das sog. Lhermitte-Zeichen, ein von Patienten beschriebenes elektrisierendes oder auch vibrierendes Gefühl, das über den Hals nach unten wandert und als Zeichen einer zervikalen Läsion interpretiert wird, ist nicht selten (35Whitaker & Galen 1997). Weitere Symptome umfassen vor allem die Optikusneuritis in 15% der Fälle, Doppelbilder, Nystagmus, Schwindel, Hörstörungen, Trigeminusneuralgie, Blasenstörungen, Fatigue oder auch Schmerz. Vor allem in jungen Jahren findet man häufig Optikusneuritis und Parästhesien als Erstsymptomatik, während Patienten mit höherem Manifestationsalter häufiger Paresen mit sensiblen Ausfällen als Erstsymptome wahrnehmen.

Allgemein unterscheidet man, unabhängig vom Erstmanifestationsalter, zwei Hauptverläufe der MS: die schubförmigen und die chronisch progredienten Verlaufsformen. Diese wurden bereits im 19. Jahrhundert von Charcot erkannt und erstmalig beschrieben. 1996 wurden zum ersten Mal vom US National MS Society Advisory Committee on Clinical Trials in MS die verschiedenen Verlaufsformen der MS in einem Artikel schriftlich definiert und festgelegt (36Lublin & Reingold 1996); 2013 erfolgte dann von der gleichen Institution eine Überarbeitung und Ergänzung dieser grundlegenden Definitionen (37Lublin et al. 2014). Demnach werden heute gemeinhin folgende Formen unterschieden:

1. Das **Clinically Isolated Syndrome (CIS)**: Dieses war lange Zeit nicht als eigene Krankheitsentität anerkannt. Tatsächlich jedoch versteht man es heute als Erstmanifestation einer klinisch und diagnostisch definitiven MS, die das Kriterium der Dissemination in der Zeit noch nicht erfüllt. Studien konnten darlegen, dass Patienten mit einem CIS und Läsionen in der Bildgebung, die jedoch noch nicht

die revidierten McDonalds-Kriterien erfüllen, ein hohes Risiko haben in eine definitive MS überzugehen (38Tintore et al. 2000).

2. Der **schubförmige** Verlauf (RRMS): Hier unterscheidet man noch einmal schubförmig komplett remittierende, also solche Verläufe ohne bleibende Residuen, und inkomplett remittierende Formen, bei denen bei denen Beeinträchtigungen auch nach Abklingen des Schubes erhalten bleiben. Bei der Mehrzahl der Patienten (85-90%) mit MS manifestiert sich die Krankheit mit diesem Verlaufstyp, der auch als Relapsing-Remitting MS (RRMS) bezeichnet wird. Kennzeichnend und damit hervorzuheben ist die akute Verschlechterung des neurologischen Zustandes der Patienten, die danach mehr oder minder vollständig wieder Erholung erfahren. Wichtig ist jedoch vor allem, dass zwischen den Schüben neurologischer Verschlechterung keine progrediente und damit zunehmende Verschlechterung stattfindet.

Kennzeichnend ist der sogenannte Schub, eine Episode akut auftretender klinischer Ausfälle und Symptome die länger als 24 Stunden anhalten und die Verschlechterung nicht durch Änderungen der Körpertemperatur, oder im Rahmen von Infektionen erklärbar ist. Er dauert meist drei Wochen, selten jedoch länger als acht Wochen. Zwei Schübe sind dann als getrennte Ereignisse aufzufassen, wenn ein Zeitintervall von mindestens 30 Tagen zwischen Beginn des ersten und des zweiten Schubes liegt (39Poser et al. 1983, 40McDonald et al. 2001, 41Polman et al. 2005).

Die Rückbildungstendenz der Schübe wiederum ist abhängig von der Schubdauer und der Schubsymptomatik. Für Parästhesien, Doppelbilder und Optikusneuritis werden hierbei gute Prognosen gefunden, während zerebelläre Ausfälle, autonome Störungen und Paresen eher schlechtere Remissionstendenzen zeigen. Normalerweise bildet sich ein Schub innerhalb von ein bis zwei Monaten zurück,

wobei ein neurologischer Ausfall, der länger als sechs Monate persistiert, im Regelfall auch erhalten bleibt; nur bei 10% der Patienten ist hier noch eine Besserung zu erwarten.

Die Durchschnittsschubrate pro Jahr beträgt normalerweise 0,5, d.h. Patienten erleben im Durchschnitt alle zwei Jahre einen Schub. Die Wahrscheinlichkeit schubartiger Verschlechterung zeigt sich insgesamt gesehen in jungen Jahren und zu Krankheitsbeginn weit höher als in älteren Jahren und bei fortgeschrittenen Krankheitsdauer.

Vom Schub klar abzugrenzen ist das sog. Uthoff-Phänomen, bei dem Verschlechterungen bereits dagewesener, aber möglicherweise komplett remittierter Symptome auf Veränderungen der Körpertemperatur oder auch Infektionen zurückzuführen sind (⁴²Uthoff W. 1890).

3. **Primär chronisch progredienter** Verlauf (PPMS): Auch wenn gerade in letzter Zeit immer häufiger Zweifel aufkamen, ob es sich bei der PPMS nicht um eine ganz eigene, nicht-entzündliche oder zumindest weniger entzündliche Krankheitsentität handelt, zeigen doch Studien, dass immer noch von einer zum Spektrum der Verlaufsformen der MS gehörenden Entität ausgegangen werden muss. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass sowohl bei der SPMS als auch bei der PPMS die chronisch progrediente Verschlechterung in gleicher Geschwindigkeit voranschreitet (⁴³Lebrun et al. 2009, ⁴⁴Siva et al. 2009). Im Zentrum der Verlaufsform steht nun eine kontinuierliche Verschlechterung von Krankheitsbeginn an, wobei durchaus auch Plateaus mit gleichbleibendem Krankheitsstatus oder auch geringfügige Besserungen, wenn auch selten, verzeichnet werden können. Von diesem Verlaufstyp sind nach Untersuchungen 10-15% der MS-Patienten betroffen. Wichtig ist, dass vor der progredienten Ver-

schlechterung keine akuten klinischen Exazerbationen und damit Schübe bestanden, was die Trennung zu den schubförmigen Verläufen ermöglicht.

4. **Sekundär chronisch progredienter** Verlauf (SPMS): Dieser Verlaufstyp stellt eine Mischform der ersten beiden Formen dar, bei der die Patienten zunächst initial einen schubförmigen Verlauf der Krankheit verzeichnen und schließlich in eine Phase der progredienten Verschlechterung eintreten, die mit gelegentlichen Schüben, geringfügigen Remissionen oder Plateauphasen einhergehen kann. 10-15% der Patienten, deren MS initial schubförmig verläuft, gehen nach 30 Jahren in diese sekundär progrediente Form mit kontinuierlich zunehmendem Behinderungsgrad über, nach 20 Jahren liegt der Prozentsatz bereits bei 90%. Bis zum heutigen Tag existiert weder ein klinischer, noch ein bildgebender, immunologischer oder pathologischer festgelegter Zeitpunkt, ab wann von einer SPMS nach initialer RRMS gesprochen werden kann. Die Diagnosestellung erfolgt überwiegend retrospektiv.

Neu ist seit 2013 auch noch die Unterteilung der Verlaufsformen in aktiv und nicht aktiv. Dies wurde nötig, da von einer solchen Unterscheidung oftmals Therapieentscheidungen abhängig sind. So wird empfohlen, um eben diese Aktivität zu ermitteln, bei den schubförmigen Verläufen einmal im Jahr eine klinische Untersuchung und ein cMRT durchzuführen. Ein spinales MRT wird nur empfohlen, wenn sich klinisch Anzeichen einer spinalen Beteiligung ergeben. Bei den chronisch progredienten Formen dagegen wird einmal im Jahr eine klinische Untersuchung empfohlen, ein Zeitraum für bildgebende Verfahren wird nicht festgelegt. Aktivität wird nun nach dem Auftreten eines Schubes, der Anzahl Gadolinium-aufnehmender-Läsionen oder mehrdeutiger großflächiger T2-Läsionen, die jährlich ausgewertet werden, eingestuft (37Lublin et al. 2014).

Überdies wird bei den chronisch progredienten Formen zwischen progressiver und nicht progressiver Form unterschieden. Demnach können sowohl bei der SPMS als auch bei der PPMS, Phasen relativer Stabilität auftreten. So wird nun empfohlen bei diesen Patienten jährlich durch eine Anamnese oder objektive Verfahren, die nicht näher ausgeführt werden, eine Einstufung der Progression vorzunehmen. So würde ein Patient mit SPMS und klinischer Verschlechterung oder einer neuen Läsion in bildgebenden Verfahren als active progressive SPMS bezeichnet werden.

Eine weitere Ausprägungsform, die jedoch laut Konsensus nicht als eigener Phänotyp betrachtet werden soll, ist das **Radiologically Isolated Syndrome (RIS)**. Hiermit sind alle Patienten zusammengefasst, bei denen durch Zufall in bildgebenden Verfahren Pathologien entdeckt werden, die für die MS sehr typisch einerseits und sehr spezifisch andererseits sind. Jedoch haben diese Patienten noch keinerlei klinische Symptome (⁴⁵Ebers 2004, ⁴⁶Confavreux et al. 2006). Es besteht die Empfehlung, in solchen Fällen eine prospektive Begleitung der Patienten durchzuführen. Ein weiterer kritisch gesehener Streitpunkt ist im Konsensus die sogenannte **benigne Verlaufsform**. Sie umfasst all jene Patienten, die trotz Diagnose einer MS über Jahre bis Jahrzehnte kaum nennenswerte neurologische Defizite aufweisen. Laut einer Definition von 1996 liegt eine benigne MS dann vor, wenn die Patienten auch 15 Jahre nach Erkrankungsbeginn in keinem neurologischen Funktionssystem Einschränkungen haben. 1999 jedoch wurde auch dieser Ansatz noch einmal erweitert und wird nun allgemein als derjenige Verlaufstyp verstanden, bei dem Patienten nach zehn Erkrankungsjahren noch immer einen EDSS ≤ 3 aufweisen. Insgesamt zeigt sich diese Kohorte jedoch als sehr heterogen und Definitionskriterien aus diesem Grunde oft als wenig reliabel und sinnvoll. Es wird deshalb darauf verwiesen den Begriff nur sehr vorsichtig anzuwenden (⁴⁷Lublin et al. 2014).

1.4 Diagnostik

Da noch immer kein pathognomisches Symptom oder paraklinisches Zeichen gefunden wurde, dass die Diagnose einer MS unbestreitbar sichert, steht gerade bei der Diagnosestellung der Krankheit die klinische Symptomatik im Zentrum der Aufmerksamkeit. Im Mittelpunkt einer Objektivierbarkeit der klinischen Diagnose der RRMS stehen die örtliche und zeitliche Dissemination, auf deren Grundlage die 2001 von einer internationalen Expertengruppe zusammengestellten und 2005 nochmals revidierten, in der Forschung als sog. McDonalds-Kriterien (⁴⁰McDonald et al. 2001) bekannten, Diagnosekriterien beruhen.

Mit ihrer Integration bildgebender und weiterer paraklinischer Befunde in die bereits bestehenden klinischen Vorgaben lösten sie die bisher verwendeten Kriterien Posers (⁴⁹Poser et al. 1983) und Schumachers (⁴⁷Schumacker et al. 1965) ab und führten zu einer Erleichterung der Diagnosestellung sowohl bei RRMS als auch bei PPMS, indem sie auch internationale anerkannte Diagnosekriterien anführten. Erweitert wurden die McDonalds-Kriterien durch die Leitlinien von Barkhof (⁴⁸Barkhof et al. 1997, ⁴⁸Tintoré et al. 2000), die vor allem das Problem der Definition einer Disseminierung im Raum thematisieren. Gemäß eben dieser diagnostischen Leitlinien steigt die Wahrscheinlichkeit einer räumlichen Disseminierung, wenn drei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Nachweis einer Gadolinium-anreichernden Läsion oder ≥ 9 T2-hyperintensen Läsionen, wenn es keine Gadolinium-anreichernden Läsionen gibt
2. Mindestens eine infratentorielle Läsion
3. Mindestens eine juxtacorticale Läsion
4. Mindestens drei periventrikuläre Läsionen

Besonders für die frühe Diagnose der RRMS haben sich die Kriterien in Sensitivität und Spezifität bewährt und stellen einen diagnostischen Leitfaden dar, der eine zuverlässige Diagnosestellung ermöglicht. Überdies sind diese auch von großer Bedeutung für die Fragestellung nach einer möglichen Therapieinitierung und auch bei der Evaluation eventueller Therapieerfolge.

1.5 Cognitive impairment bei Patienten mit MS

1.5.1 Überblick

Gerade das Ausmaß kognitiver Schädigung war – obwohl lange Zeit gegenüber körperlicher Behinderung vernachlässigt – in den letzten 20 Jahren ein zentraler Fokus neurologischer und neuropsychologischer Forschung bei MS. Tatsächlich konnten erste kognitive Defizite von MS-Patienten bereits von Charcot im 18. Jahrhundert beschrieben werden. Moderne Zahlen legen nahe, dass 43-65% aller von einer MS betroffenen Patienten eine kognitive Leistungsminderung in irgendeiner Form erleben (³Peyser et al. 1990, ²McIntosh et al. 1991). Aus diesem Grund kann das *cognitive impairment* als eines der zentralen Symptome in der Pathogenese der MS betrachtet werden, das zu erheblichen Funktionseinschränkungen der Patienten im Alltag und damit einem hohen Leidensdruck der Erkrankten führt.

1.5.2 Kortikale Plaques und cognitive impairment

Ein zentrales Problem, das sich im Laufe der vergangenen Jahre und Jahrzehnte vor allem in Bezug auf die zunehmende Verschmelzung moderner bildgebender Verfahren und klinisch-diagnostischer Standardkriterien ergab, war, dass die im MRT zahl-

reich und in allen Variationen in vivo detektierbaren Läsionen der weißen Substanz, die ein eindeutiges Zeichen für den Untergang neuronalen Gewebes bieten, gerade kognitive Beeinträchtigungen von Patienten klinisch quantifizierbar beispielsweise durch neuropsychologische Testungen nie adäquat in Relation zueinander gesetzt werden konnten.

Für die physischen Beeinträchtigungen und Behinderungen hingegen, die nach „Goldstandard“ heute mithilfe des EDSS standardisiert objektiviert werden, konnten schon früh die Marklagerläsionen als sehr verlässlicher Korrelationsmarker gefunden werden. Hierbei wird der „Expanded Disability Status Scale (EDSS, „Kurtzke-Skala“)“ (49Willoughby & Paty 1988) durch eine umfassende neurologische Untersuchung erhoben, bei der die acht Funktionssysteme Motorik, Zerebellum, Hornstamm, Sensibilität, Blase, Mastdarm, Visus und mentale Funktionen überprüft werden und bei der der Patient schließlich durch eine Rohwertzuteilung von 1-10 nach Grad der Behinderung kategorisiert werden kann.

Eine Korrelation eben dieser objektivierten Werte für Patienten und der Läsionslast der weißen Substanz wurde bereits in zahlreichen Studien betont. Neuste Erkenntnisse gehen sogar davon aus, dass die Beziehung nicht, wie bisher angenommen, ein Plateau erreicht, auch wenn die Krankheitsdauer als Störwert aus den Ergebnissen herausgenommen wird und vor allem dann, wenn nicht nur ein bestimmter EDSS-Wertbereich zur Evaluation herangezogen wird (50Caramanos et al. 2012).

Für die Variable des kognitiven Leistungsvermögens war jedoch lange Zeit kein adäquater Relationsparameter ersichtlich, denn Studien konnten einen Zusammenhang mit den Plaques in der weißen Substanz in diesem Falle nicht nachweisen. Dies änderte sich erst mit den zunehmenden Forschungserkenntnissen im Bereich der kortikalen Pathologien.

Insgesamt zeigen zahlreiche Studien eine deutliche Korrelation zwischen kognitiven Leistungsminderungen und kortikalen Läsionen einerseits und kortikaler Atrophie andererseits. So wurde bei Patienten mit diagnostisch gesicherter MS bei direktem Vergleich zwischen mittels MRT-FLAIR-Sequenz erfasster kortikaler Läsionslast und des mittels einer kurzen neuropsychologischen Testbatterie erfassten sog. *cognitive impairment* eine eindeutige Relation nachgewiesen, wobei dies für die nicht-kortikale Läsionslast nicht möglich war. Dabei wurde vor allem die große Rolle, die juxtacorticale Läsionen für neuropsychologische Leistungsminderungen spielen, apparent (⁵¹Lazeron et al. 2000).

Überdies wurde eine weit größere Anzahl an kortikalen Plaques bei kognitiv eingeschränkten Patienten beschrieben als bei solchen, deren kognitives Leistungsvermögen sich noch als vollständig intakt darstellte (⁵²Rovaris et al. 2000). In ihrer Leistung kognitiv behinderte Patienten weisen zudem eine höhere Anzahl und ein größeres Volumen kortikaler Entmarkungsherde einerseits und andererseits reduziertes gesundes, also als normal geltendes, Gewebsvolumen sowie ein vermindertes Volumen der neokortikalen grauen Substanz auf (⁵³Calabrese et al. 2009). Darüber hinaus stellten Untersuchungen fest, dass Alter, kortikale Läsionsvolumen und schließlich das Volumen gesunden neokortikalen Gewebes ein verlässlicher Marker des *cognitive-impairment*-Index darstellen (⁵³Calabrese et al. 2009). Jedoch wurden nicht nur hinsichtlich allgemeiner kognitiver Beeinträchtigung und kortikaler Prozesse Korrelationen untersucht, gefunden und analysiert, sondern es wurden auch spezifische kognitive Prozesse des Gehirns auf ihre Funktionsfähigkeit in Bezug auf pathologische kortikale Prozesse bei MS erforscht. Eine Übereinstimmung zwischen der Anzahl der mittels FLAIR detektierten juxtakortikal lokalisierten Plaques und der reduzierten Leistungsfähigkeit derselben Patienten beim sogenannten Rey-Auditory-Verbal-Learning-MemoryFunction-Test und damit eine eindeutige Korrelation zwischen

Anzahl juxtacorticaler Läsionen und verminderten Leistungsvermögens in Gedächtnisaufgaben konnte in Studien bestätigt werden (54Moriarty et al. 1999).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Beziehung zwischen der Menge kortikaler Demyelinisierungsherde und räumlichem Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Denkprozessen aufgezeigt. Darüber hinaus wurden auch für individuell spezifische Lokalisationen der kortikalen Läsionen im Gehirn spezielle kognitive Einschränkungsmuster mithilfe von Studien beschrieben. Abstrakte Argumentationsfähigkeit beispielsweise ist vor allem durch steigende Anzahl der Plaques des Frontallappens beeinträchtigt (55Swirsky-Sacchetti et al. 1992), während räumliches Gedächtnis, die Befähigung zur Problemlösung, Aufmerksamkeit und das verbale Gedächtnis vor allem bei solchen des Parietallappens Ausfälle verzeichnen (55Swirsky-Sacchetti et al. 1992).

Aber nicht nur die kortikalen Läsionen sind wichtige Parameter für kognitive Einschränkungen und damit den allgemeinen Behinderungszustand der von MS betroffenen Patienten, vor allem auch die Atrophie der grauen Substanz scheint eine entscheidende, wenn nicht sogar pathognomische Rolle zu spielen. Ein solches vermindertes Gewebsvolumen und kortikale Ausdünnungen konnten auch tatsächlich bei entsprechenden Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollpatientengruppen nachgewiesen werden, unabhängig vom Verlaufstyp der Krankheit und auch schon in den Frühstadien (56Ge et al. 2001, 57Smith et al. 2002, 58Sailer et al. 2003, 59Pagani et al. 2005, 60Sastre-Garriga et al. 2005, 61Calabrese et al. 2007, 62Calabrese et al. 2010).

Im Gegensatz zur Atrophie der weißen Substanz, die sich in eher kontinuierlichem Charakter über die Krankheitsdauer hinweg entwickelt (63Fisher et al. 2008), sind es bei der Atrophie der grauen Substanz vor allem die Spätstadien der Krankheit, in denen sich ein überproportionaler Anstieg untergehenden Gewebes verzeichnen lässt

(⁶⁴Fisniku et al. 2008). Des Weiteren konnte auch gezeigt werden, dass letztere viel stärker mit körperlicher Behinderung und geistigen Leistungsminderungen der Patienten korreliert, als dies für die Marklageratrophie der Fall ist (⁶⁴Fisniku et al. 2008). Tatsächlich zeigten Patienten signifikant höhere Atrophien des Kortex, deren Behinderungsgrad mithilfe des MFSC, des „Multiple-Sclerosis-Functional-Composite“, einem Analogon des EDSS, der sowohl Arm- und Beinfunktion als auch kognitive Funktionen als Variablen bei der Erhebung stärker mit einbezieht, ermittelt worden war und der sich im Laufe der Untersuchungen verschlechtert hatte, (⁶⁵Rudick et al. 2009).

Überdies werden kortikale Läsionen jedoch nicht nur mit physischen Behinderungen und kognitiven Leistungsminderungen in Verbindung gebracht, sondern auch mit Depressionen, Fatigue-Symptomatik und Epilepsie (⁶⁶Sokic et al. 2001, ⁶⁷Spatt et al. 2001, ⁶⁸Feinstein et al. 2004).

Insgesamt lässt sich demnach feststellen, dass kortikale Läsionen vor allem in Hinblick auf kognitive Einschränkungen und Leistungsminderungen der an MS leidenden Patienten eine zentrale und essentielle Rolle spielen. Ihre Korrelation nicht nur mit diesem allgemeinen Parameter, sondern auch mit ganz spezifisch lokalisierten Funktionen bei einem genau umschriebenen Läsionsherd zeigt eindrücklich, wie eng die Beziehung der beiden Variablen tatsächlich zu sein scheint und wie weit die derzeitige Forschung wohl noch von der Beschreibung des tatsächlichen Ausmaßes entfernt ist.

Gerade aus diesem Grund ist eine weitere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen kortikalen Läsionen und kognitiven Leistungsminderungen essentiell sowohl für das Verständnis der Krankheit als auch für potentielle Verbesserung von Screeningparametern und -verfahren und schließlich für ein mögliches zukünftiges phar-

makologisches Eingreifen in diesen neuropathologischen Prozess – Ziele, zu deren Verwirklichung auch diese Arbeit beitragen soll.

1.6 Das Konzept des *cognitive reserve*

Die Theorie des *cognitive reserve* entstammt zunächst der zentralen Beobachtung, dass Funktionseinschränkungen des Gehirns aufgrund pathologischer Vorgänge und ihr klinischer Manifestationsgrad oftmals stark differieren: Dies wurde bereits 1989 im Zuge einer Studie mit Patienten beschrieben, die zwar in ihrer klinischen Symptomatik kognitiv keine Einschränkungen aufzeigten, bei denen jedoch weit fortgeschrittene, mit AD einhergehende pathologische Veränderungen im Gehirn nachgewiesen werden konnten (⁶⁹Katzmann et al 1989).

Weiterhin konnten solche Divergenzen zwischen klinischem und neuropathologischem Manifestationsgrad neuronaler Schädigungsmuster auch im Falle von Patienten mit Schlaganfällen aufgefunden werden, bei denen Größe und Ausdehnung des Infarkts und klinische Präsentation von Symptomen individuell unterschiedliche Korrelationsgrade aufwiesen. Um diese Diskrepanz zu erklären, wurde die Theorie des *cognitive reserve* begründet und in den Folgejahren weiterentwickelt.

Anwendung fand diese vor allem im Bereich der AD, was zu einer großen Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen in diesem Bereich geführt hat. Dies ist zunächst darin begründet, dass die AD „unique advantages for examining disease-induced changes in brain functions“ (⁷⁰Stern 2002) aufweist.

Zum einen betrifft sie vorwiegend kortikale Gebiete, die eine weitläufige Anzahl an Hirnfunktionen unterhalten, zum anderen ist es wahrscheinlicher, dass sie, anders als beispielsweise bei Schlaganfällen, im Zuge ihres Verlaufs bei unterschiedlichen

Patienten dieselben kortikalen Gebiete schädigt, wodurch eine prinzipiell bessere Vergleichbarkeit gegeben ist.

Zudem ist ihr Verlauf ein langsam fortschreitender, was bedeutet, dass wiederum genauer verfolgt werden kann, wie viel Hirnschädigung nötig ist, bevor die Verarbeitungsstrukturen und -prozesse des Gehirns sich zu verändern beginnen (⁷⁰Stern 2002, ⁷¹Stern 2007). Gerade hinsichtlich zentraler konzeptioneller Begriffsdefinitionen bestehen trotz zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen noch immer Unklarheiten und Ungereimtheiten zwischen den verschiedenen Studien, weshalb es an dieser Stelle zunächst passend scheint, die Definitionen und Parameter rund um die Theorie des *cognitive reserve* zu erarbeiten und im Detail vorzustellen.

1.6.1 Das passive *cognitive reserve*

Generell wird bezüglich des *cognitive reserve* eine dichotome Einteilung vorgenommen, d.h. es wird zunächst eine Differenzierung in passive und aktive Anteile vorgenommen. Für erstere werden in der Literatur häufig die Bezeichnungen „brain reserve“ (⁷²Hill et al. 1993), „neuronal reserve“ (⁷³Mortimer et al. 1981) und „threshold theory“ (⁷⁴Satz 1993) verwendet.

Der passive Aspekt der *cognitive reserve*-Theorie umfasst prinzipiell die strukturellen Korrelate, die kognitive Leistungsfähigkeit vermitteln (¹La Rue 2010). Hierzu werden vor allem die Anzahl der Synapsen und Neurone, aber auch die allgemeine Größe des Gehirns selbst und damit korrespondierend auch die kortikale Dicke gezählt. Von allen Modellen, die für diese passive Reserve entwickelt wurden, ist die sogenannte Schwellen-Theorie („threshold theory“) die mit Abstand am umfangreichsten aufgearbeitete und definierte. Im Zentrum des Konzepts steht dabei die sog. Schwellle, der Threshold, mit der versucht wird, einen Zeitpunkt zu definieren, ab dem sich

eine klinische Symptomatik aufgrund von neuropathologischen Schädigungsprozessen zu manifestieren beginnt. Der Terminus „brain reserve capacity“ (74Satz 1993) wurde hierfür als hypothetisches Konstrukt eingeführt, als dessen konkrete Korrelate zum Beispiel die Anzahl der Neuronen und Synapsen, aber auch die Größe des Gehirns selbst (70Stern 2002, 71Stern 2007) verstanden werden können. Individuelle Unterschiede in Umfang und Ausmaß dieser BRC führen demnach zu individuell unterschiedlichen Schwellen, ab denen klinische Symptome aufgrund fehlender Reserven sichtbar werden.

So kann ein Patient durch ein großes Maß an passiver Reserve einer neuronalen Schädigung länger ohne klinische Manifestation standhalten, da seine Schwelle höher liegt als diejenige eines Patienten mit gleichem Schädigungsgrad, aber geringerer BRC. Die Hirnkapazität kann somit als protektiver Faktor gegen eine sichtbare kognitive Leistungseinbuße aufgrund neuronaler pathologischer Prozesse betrachtet werden. Tatsächlich finden sich in der Literatur Belege, die diese Theorie stützen.

So korrelieren ein größeres Hirnvolumen sowie ein breiterer Kopfdurchmesser mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AD und einem milderem Verlauf letzterer (75Graves et al. 1996, 76Schofield et al. 1997). Des Weiteren zeigen andere Studien, dass Patienten mit ausgeprägten exekutiven Funktionen in bestimmten Arealen des Kortex eine höhere Dicke aufweisen als solche mit weniger ausgeprägten exekutiven Funktionen (77Fjell et al. 2006).

Die Bezeichnung als *passive reserve* lässt sich auf zwei Ursachen zurückführen. Einerseits geht diese Theorie von einem festen Cut-off-Punkt aus (70Stern 2002, 71Stern 2007), also einem festgesetzten Umfang, ab dem neuronal-pathologische Prozesse auch klinische Symptome verursachen. Andererseits stehen vor allem quantitative Analysen im Vordergrund: Unter der Prämisse, dass eine bestimmte neuronale Schädigung individuell unabhängig in jedem Patienten gleiche Auswirkungen besitzt

und dass wiederkehrende Schädigungen sich in ihre Effektstärke aufaddieren, wird angenommen, dass der einzige individuelle Unterschied im Ausmaß des BRC liegt und dass das Schädigungsausmaß entweder ausreichend oder eben nicht ausreichend ist, um im Einzelfall die Schwelle zur klinischen Manifestation zu überschreiten. Nicht beachtet werden somit die qualitativen Unterschiede der neuronalen Schädigungen ebenso wie der neuronalen Verarbeitungsprozesse bei verschiedenen Patienten.

Das passive *cognitive reserve* befasst sich daher als hypothetisches Konstrukt mit den strukturellen Ausstattungen des Gehirns und dabei in erster Linie Anzahl der Synapsen und Neuronen, Gesamtgröße des Gehirns, kortikale Dicke, die als sogenannte BRC bei neuronalen Destruktionsprozessen eine klinische Manifestation von Symptomen bei Patienten bis zu einer gewissen Schwelle, dem Threshold, abzuwenden vermag. Die Höhe dieser Schwelle ist dabei individuell unterschiedlich und abhängig von der jeweiligen Ausgangsgröße der passiven Reserve. Sie ist somit ein vergleichsweise starrer und rein quantitativer Erklärungsansatz für die klinisch oftmals beobachtbare Diskrepanz zwischen nachweisbarer neuronaler Pathologie und klinischem Manifestationsgrad.

1.6.2 Das aktive cognitive reserve

Das aktive *cognitive reserve* umfasst im Gegensatz zu den passiven Anteilen all jene aktiven Prozesse, die dem Gehirn für die Kompensation und Bewältigung neuronaler Schädigungen zur Verfügung stehen (¹La Rue 2010). Hierbei stehen die aktive direkte Verarbeitung und der Umgang des Gehirns mit neuronalen Destruktionsprozessen im Blickpunkt. In der Literatur werden in der Kategorie der aktiven Reserve wiederum

zwei Arten der Reserve unterschieden: einerseits das *cognitive reserve*, andererseits die sogenannte *compensation*.

1.6.2.1 Der *cognitive reserve*-Anteil der aktiven Reserve

Das Konzept des *cognitive reserve* der aktiven Reserve ist eng verwandt mit einigen Merkmalen der passiven Reserve: Auch dieses kann als potentieller Mechanismus des Gehirns betrachtet werden, auf pathologische Eingriffe in seine Integrität zu reagieren. Allerdings ist hier das zentrale Kriterium, dass man diese Mechanismen auch bei gesunden Individuen vorfindet. Sie sind lediglich Ausdruck der Fähigkeit, bestimmte neuronale Verarbeitungsprozesse besser und effizienter zu nutzen.

So wird es auch als „the ability to optimize and maximize and performance through differential recruitment of brain networks“ (70Stern 2002) definiert. Im Gegensatz zum passiven Modell, bei dem die Reserve als Überschuss an bestimmten neuronalen Strukturen bezeichnet werden kann, berücksichtigt die Definition des *cognitive reserve* der aktiven Reserve eher diejenigen Gesichtspunkte, die, um es mit einer Computermetapher auszudrücken, die „software“ (70Stern 2002) des Gehirns betreffen.

Dies kann entweder durch die effizientere Nutzung derselben neuronalen Prozesse geschehen, wodurch diese einem höheren Ausmaß an Schädigung standhalten können, oder durch Rekrutierung neuer neuronaler Netzwerke, was letztendlich zu einer besseren Nutzung neuronaler Verarbeitungsprozesse führt. Im Gegensatz zur *threshold theory* wird hierbei auch nicht von einem festen Grenzwert, einer Schwelle, aus gegangen, ab der bei jedem Patienten ohne Unterschied fortschreitende Destruktion neuronalen Materials zur klinischen Manifestation führt.

Laut dieser Theorie können Patienten trotz quantitativ gleicher BRC aufgrund unterschiedlicher Effizienz und Nutzung der verbleibenden neuronalen Netzwerke den-

noch ein unterschiedliches Maß an Schädigung tolerieren. Dies wiederum führt zu der beobachteten Diskrepanz zwischen neuropathologischer und korrespondierender klinischer Symptomatik.

Der grundlegende Unterschied zu passiven Anteilen liegt daher in ihrem Fokus begründet: Während bei der passiven Reserve vor allem dasjenige neuronale Korrelat im Mittelpunkt steht, das im Zuge der jeweiligen Pathologie verloren gegangen ist, ist bei dem *cognitive reserve* vor allem das verbleibende neuronale Netzwerk und die Art seiner Nutzung im Vordergrund – wobei außerdem nicht davon ausgegangen wird, dass neuronale Schädigungsprozesse in jedem Individuum dieselben Konsequenzen haben, sondern durch anatomische Varianz auf Ebene der neuronalen Netzwerke dieselben pathologischen Prozesse auch bei gleichem Ausmaß der BRC individuell unterschiedliche Effekte haben können.

Die dabei im Zentrum stehende größere Effizienz in der Nutzung neuronaler Verarbeitungsprozesse kann gemäß der Konzeption vom Patienten selbst auf zwei unterschiedlichen Wegen erreicht werden:

Zum einen kann das Gehirn bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad der gestellten Aufgabe auf unterschiedliche Weise auf sein neuronales Netzwerk zurückgreifen. So konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Anforderung und Schwierigkeit einer bestimmten Aufgabe gesunde Individuen in der funktionellen Bildgebung eine höhere Aktivität solcher Regionen aufweisen, die auch an der Verarbeitung der gleichen Anforderungen auf niedrigerem Niveau von Nöten sind (⁷⁸Gur et al. 1988, ⁷⁹Grasby et al. 1994, ⁸⁰Grady et al. 1996, ⁸¹Rypma et al. 1999).

Zum anderen können Patienten mit höherer Reserve bei höherem Anforderungslevel der Aufgabe sogar zusätzliche Areale und Bereiche des Gehirns für eine höhere Flexibilität bei der Problembewältigung aktivieren. Schädigungen des Gehirns werden in Zusammenhang mit diesem Modell lediglich als Situationen betrachtet, in denen das

Schwierigkeitslevel bestimmter Aufgaben steigt, was zu einer Aktivierung eben dieser Mechanismen führt, auf die auch unter alltäglichen Bedingungen bei Erhöhung des Niveaus spezifischer Problematiken zurückgegriffen wird.

Insgesamt liefert dieses Konzept in der Praxis Erklärungsansätze für die Beobachtung, dass Individuen mit höherem Bildungslevel, höheren beruflichen Anforderungen und einem höheren Level an Intelligenz ein weit größeres Maß an neuronaler Schädigung tolerieren können, bevor es zur klinischen Manifestation funktioneller Defizite kommt (⁷⁰Stern 2002, ⁸²Valenzuela & Sachdev 2006). Zudem konnte auch die Neuroradiologie mittels bildgebender Verfahren die Theorie bekräftigen: Gesunde Individuen mit größerem *cognitive reserve* der aktiven Reserve, das durch IQ-Level, beruflichen Werdegang und Bildungshintergrund erfasst wird, zeigen nicht nur ein größeres Volumen des Gehirns, sondern auch eine verminderte neuronale Aktivität bei gestellten Aufgaben, was auf eine effizientere Nutzung der vorhandenen Strukturen schließen lässt. (⁸³Solé-Padeullés et al. 2009).

1.6.2.2 Der *compensation*-Anteil der aktiven Reserve

Der zentrale Unterschied zum *cognitive reserve* besteht bei der *compensation* der aktiven Reserve darin, dass sie sich ausschließlich als spezifische Reaktion auf neuronale Destruktionsprozesse versteht, während erstere lediglich bei gesunden Individuen bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad einer Aufgabe Anwendung findet.

Zurückzuführen ist diese Unterscheidung zunächst auf unterschiedliche Ergebnisse in Studien zur neuronalen Aktivierung bei bestimmten Anforderungen bei gesunden und kranken Studiengruppen, in denen gezeigt werden konnte, dass kognitiv eingeschränkte Patienten mit AD eine ausgeprägtere und weitläufigere Aktivierung von Hirnregionen aufweisen (⁸⁴Grady et al. 1993, ⁸⁵Becker et al. 1996). Das wurde auf

den Umstand zurückgeführt, dass diese Patienten dieselben neuronalen Netzwerke, die von den gesunden Personen der Kontrollgruppe aktiviert werden, nicht mehr zu nutzen imstande sind, wodurch sie, um den Schaden zu kompensieren, auf neue, zusätzliche Regionen und Netzwerke zurückgreifen müssen.

Der Unterschied zum *cognitive reserve* liegt darin, dass diese Veränderungen schädigungsinduziert sind, die Effekte also keiner bloßen höheren Leistungsanforderungen der gestellten Aufgabe geschuldet sind. Obwohl beide Konzepte – *cognitive reserve* wie *compensation* – sehr eng miteinander verwandt sind, ist eine differenzierte Unterscheidung beider Begriffe vor allem im Forschungsalltag von großer Bedeutung, da hinsichtlich der Effekte ausgeschlossen werden muss, dass diese allein aufgrund höherer Anforderungslevel entstehen.

Somit wird diese Begriffsbestimmung oftmals als eine Definition der Negation (70Stern 2002) bezeichnet: *Compensation* ist folglich nicht eine induzierte Veränderung aufgrund unterschiedlicher Niveauanforderungen, sondern vielmehr der Versuch kognitive Leistungsfähigkeit durch Aktivierung von neuronalen Netzwerken zu erreichen und zu optimieren, die unter gesunden Umständen bei der Bearbeitung derselben Problematik nicht zum Einsatz kommen.

Deswegen hilft die Unterscheidung zum *cognitive reserve* vor allem dabei, differenziert zwischen den Ursachen der Veränderungen in der neuronalen Verarbeitung zu unterscheiden und dabei zu analysieren, welche dieser Veränderungen noch im Bereich des Normalen angesiedelt werden können und welche nur bei pathologischen Destruktionsprozessen auftreten.

1.6.3 Zusammenfassung und Interpretationshilfen für das aktive und passive Modell des *cognitive reserve*

Auch wenn aktive und passive Modelle sich oftmals ergänzen und zu denselben Voraussagen über den Umgang neuronaler Strukturen mit Schädigungsprozessen bezüglich ihrer Integrität führen, ist es dennoch wichtig, eine genaue Unterscheidung beider Anteile des *cognitive reserve* vorzunehmen und die Auswirkungen beider Anteile differenziert zu betrachten.

Dies ist nicht nur bei Forschungsstudien hinsichtlich ihrer Planung und ihres Designs von Bedeutung, sondern auch für Erklärungsansätze bezüglich der Effekte der typischen Parameter des *cognitive reserve*, auf die kognitive Leistungsfähigkeit, z.B. Bildungshintergrund, berufliche Laufbahn, aber auch kognitiv stimulierende Freizeitaktivitäten wie Lesen oder physische Aktivität.

Tatsächlich ist das Konzept des aktiven *cognitive reserve* als Erklärungsbasis für jenen Effekt oftmals besser geeignet als bisher angewandte Modelle, was vermutlich ein Grund dafür sein kann, warum *cognitive reserve* oftmals als Synonym für die aktiven Anteile allein benutzt wird, wobei sicherlich auch die zum Teil unübersichtliche Begriffsdefinition einen Einfluss darauf hat.

Allerdings sollten auch die passiven Modelle nicht außer Acht gelassen werden, zumal gerade auch für die MS anatomische Prädiktoren eines *cognitive impairment* wie Atrophie des Gehirns oder kortikale Dicke und kortikale Läsionslast zunehmend an Bedeutung für die Erforschung der kognitiven Leistungsminderungen in betroffenen Patientengruppen gewinnen (⁵⁵Swirsky-Sacchetti et al. 1992, ⁸⁶Hohol et al. 1997,

⁵⁴Moriarty et al. 1999, ⁸⁷Berg et al. 2000, ⁵¹Lazeron et al. 2000, ⁵²Rovaris et al. 2000,

⁸⁸Edwards et al. 2001, ⁵⁶Ge et al. 2001, ⁸⁹Sperling et al. 2001, ⁹⁰Benedict et al. 2002,

⁵⁷Smith et al. 2002, ⁵⁸Sailer et al. 2003, ⁵⁹Pagani et al. 2005, ⁶⁰Sastre-Garriga et al. 2005, ⁶¹Calabrese et al. 2007, ⁶⁴Fisniku et al. 2008, ⁵³Calabrese et al. 2009, ⁶⁵Rudick et al. 2009, ⁶²Calabrese et al. 2010).

Ein synergistischer Ansatz beider Modelle der *cognitive reserve*-Theorie könnte daher sehr vorteilhaft sein, da durch die Berücksichtigung möglicher Überschneidungen und Beeinflussungen der Effekte die Stärken beider Konzepte in die Gesamtbetrachtung aufgenommen werden könnten, was zu einer letzten Endes sicherlich umfassenderen und präziseren Erklärung der klinischen Phänomene führen könnte.

1.6.4 Surrogatparameter des *cognitive reserve*

Bei der Messung des Effekts von *cognitive reserve* auf *cognitive impairment* in den jeweiligen Patientengruppen wird in der überwiegenden Anzahl der Studien auf einen dreigliedrigen Ansatz zurückgegriffen. Erfasst werden typischerweise zwei Parameter, wobei im Anschluss daran von den Ergebnissen auf einen dritten Parameter und dessen Funktionsweise geschlossen wird.

So werden beispielsweise das klinische Outcome sowie eine Stellvertretervariable erfasst und dann aus den Ergebnissen auf die zugrunde liegende Pathologie geschlossen. Für solche Ansätze ist es jedoch wichtig, zunächst Stellvertretervariablen zu definieren, anhand derer der Einfluss des *cognitive reserve* gemessen werden kann.

Hinsichtlich der passiven Konzeption wurden die direkte Messung der Hirngröße (⁹¹Katzman et al. 1988, ⁹²Coffey et al. 1999, ⁹³Edland et al. 2002), intrakranielle Größenparameter und die Messung des Kopfumfangs herangezogen (⁹⁴Schofield et al. 1995, ⁹⁵Jenkins et al. 2000, ⁹⁶Tisserand et al. 2001, ⁹⁷Mortimer et al. 2003, ⁹⁸Wolf et al. 2004).

Hier konnte gezeigt werden, dass ein geringeres intrakranielles Volumen und geringerer Kopfumfang alleine und auch in Zusammenhang mit niedrigerem Bildungshintergrund Risikofaktoren für kognitive Abbauprozesse, Demenz (⁹⁴Schofield et al. 1995, ⁷⁶Schofield et al. 1997, ⁹⁷Mortimer et al. 2003) und auch MCI im Alter darstellen (⁹⁸Wolf et al. 2004).

Bezüglich aktiver Modelle werden hingegen vor allem Bildungshintergrund, Berufslaufbahn sowie Freizeitaktivitäten und mentale wie kognitive stimulierende Beschäftigungen als Stellvertretervariablen für die Messung des *cognitive reserve* herangezogen (⁸⁰Valenzuela & Sachdev 2006).

So konnte ein positiver Effekt von Bildung, die als Stellvertretervariable am besten untersucht ist, auf *cognitive impairment* sowohl für Patienten mit MS (⁹⁹Sumowski et al. 2009, ¹⁰⁰Sumowski et al. 2009, ¹⁰¹Benedict et al. 2010, ¹⁰²Sumowski et al. 2010, ¹⁰³Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁴Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁵Schwartz et al. 2012, ¹⁰⁶Sumowski et al. 2012) als auch für die AD gefunden werden (¹⁰⁷Sulkava et al. 1985, ¹⁰⁸Stern et al. 1992, ¹⁰⁹Letenneur et al. 1994, ¹¹⁰The Canadian Study of Health and Aging 1994, ¹¹¹Alexander et al. 1997, ¹¹²Bickel & Kurz 2009, ¹¹³Garibotto et al. 2012).

Auch hinsichtlich des beruflichen Hintergrunds kann eine positive Auswirkung auf das *cognitive impairment* berichtet werden (¹¹⁴Bickel & Cooper 1994, ¹¹⁵Stern et al. 1994, ¹¹⁶Schmand et al. 1997, ¹¹⁷Kahana et al. 2003, ¹¹²Bickel & Kurz 2009, ¹¹³Garibotto et al. 2012).

Gleiche Ergebnisse konnten auch für Leseaktivität (¹¹⁸Scarmeas et al. 2001, ¹¹⁹Wilson et al. 2002, ¹²⁰Wilson et al. 2002, ¹²¹Scarmeas et al. 2003, ¹²²Vergheese et al. 2003), physische Aktivität (¹²³Li et al. 1991, ¹²⁴Pignatti et al. 2002, ¹²⁵Barnes et al. 2003, ¹²⁶Abbot et al. 2004, ¹²⁷Larson et al. 2006, ¹²⁸Buchmann et al. 2008, ¹²⁹Buchmann et al. 2012) und weitere kognitiv stimulierende Freizeitaktivitäten gefunden werden (¹³⁰Fabrigoule et al. 1995, ¹³¹Fratiglioni et al. 2000, ¹¹⁸Scarmeas et al. 2001,

¹³²Wang et al. 2002, ¹¹⁹Wilson et al. 2002, ¹²⁰Wilson et al. 2002, ¹²²Vergheze et al. 2003).

Folglich wird zur Erfassung des *cognitive reserve* in der Forschungsliteratur üblicherweise ein trichothomer Ansatz gewählt, bei dem sogenannte Stellvertretervariablen, bei denen die wichtigsten Bildung, Beruf, kognitive und physische Freizeitaktivität sind, ersatzweise für die Beurteilung des potentiellen Einflusses von *cognitive reserve* auf Kognition und damit klinisches Outcome erfasst werden. Ziel solcher Untersuchungen ist es, auf die zugrunde liegende Pathogenese zu schließen, um durch den Eingriff in ihre Prozesse neue therapeutische Wege einzuschlagen zu können – vor allem vor dem Hintergrund der Effizienzsteigerung und Kostensenkung.

1.6.5. MS und die *cognitive reserve*-Theorie – Was ist bekannt?

Gerade seit den 1990er Jahren hat die Theorie des *cognitive reserve* einen wichtigen Aufschwung und großes Interesse in der Wissenschaft erlangt. Die Erforschung richtete sich aber hauptsächlich auf die AD, auf deren Basis auch die theoretische Konzeption entwickelt wurde.

Mit den zunehmend ermutigenden Ergebnissen jedoch, in der eingeschlagenen Richtung einen wichtigen Ansatzpunkt zur profunden Erforschung der Zusammenhänge kognitiver Leistungsminderungen und darüber hinaus potentiell neuer und effizienter therapeutischer Modelle gefunden zu haben, wurde die Theorie zunehmend auch auf weitere Krankheiten angewandt. So konnte sie sowohl auf frontotemporale Demenzen (¹³³Borroni et al. 2009) als auch auf den Fall der Lewy-Körperchen-Demenz (¹³⁴Perneckezy et al. 2009) übertragen werden.

Es ist daher nicht erstaunlich, dass das Forschungsinteresse an der Thematik von *cognitive reserve* und Patienten mit MS stetig zugenommen hat – schließlich sind bei

dieser Krankheit 43-65% der Patienten von kognitiven Leistungsminderungen betroffen (³Peyser et al. 1990, ²McIntosh et al. 1991), die sich oftmals schon in den Frühstadien der Krankheit manifestieren.

Es besteht also die Möglichkeit, insbesondere auch im Angesicht der Kostenexplosion medikamentös-therapeutischer Verfahren einer großen Anzahl von Patienten kostengünstig durch Empfehlungen für ihren persönlichen Lebensalltag zu helfen.

Allerdings ist es für das Erreichen dieses Ziels unerlässlich, zunächst die Zusammenhänge zum *cognitive impairment* und *cognitive reserve* präziser und umfassender zu analysieren, um feststellen zu können, ob eine solche Theorie bei dieser Krankheit tatsächlich applizierbar ist.

Einige Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass das prämorbid Niveau kognitiv stimulierender Freizeitaktivitäten bei Patienten mit MS unabhängig vom Bildungshintergrund und sprachlichen Fertigkeiten zu einer Verbesserung des kognitiven Status der Patienten beiträgt. Überdies konnte auch gezeigt werden, dass solche Patienten, deren Zeitaufwand für kognitiv stimulierende Freizeitaktivitäten höher lag, auch besser die Folgen von Hirnatrophie bei gleichbleibendem kognitivem Level kompensieren konnten.

Dies wird als Begründungen dafür angeführt, dass das prämorbid Niveau kognitiv stimulierender Freizeitaktivitäten einen unabhängigen Einfluss auf das *cognitive reserve* ausübt (¹⁰⁴Sumowski et al. 2010) und dass die Theorie des *cognitive reserve* zugleich dazu geeignet ist, um auf die MS angewendet zu werden (¹³⁵Arnett 2010).

Analoge Ergebnisse konnten auch bei einer subjektiven Analyse des kognitiven Leistungsniveaus von MS-Patienten repliziert werden, in der mittels ausführlicher Patientenfragebögen zu verschiedensten Stellvertretervariablen des *cognitive reserve*, die Bildung, Beruf, physische und mentale Aktivitäten und sonstige Freizeitaktivitäten usw. sind, ermittelt wurde, dass Patienten mit höherem *cognitive reserve* tendenziell

ein höheres Level physischer und mentaler Gesundheit und einen insgesamt qualitativ hochwertigeren Allgemeinzustand aufweisen. Außerdem wurde auch ein geringeres Ausmaß an Behinderung und kognitiven Leistungsdefiziten festgestellt (¹⁰⁵Schwartz et al. 2013).

Daraus wurde geschlussfolgert, dass sich sowohl die Parameter des aktiven als auch solche des passiven Modells günstig auf den subjektiven, allgemeinen als auch auf den krankheitsspezifischen, klinischen Zustand der Patienten auswirken und somit die Eignung der *cognitive reserve*-Theorie zur Erforschung und Evaluation kognitiver Symptome bei MS-Patienten unterstreichen (¹⁰⁵Schwartz et al. 2013).

Eine weitere wichtige Untersuchung, die auf eine in der Forschung stark vernachlässigte Patienten-Subgruppe abzielte, konnte schließlich, wenn auch in geringerem Umfang, einen positiven Effekt der Surrogatvariablen Bildungshintergrund und sprachliche Fertigkeiten auf Ergebnisse in kognitiven Leistungstests bei Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS nachweisen, wodurch die *cognitive reserve*-Theorie auch für weiter fortgeschrittene Krankheitsverläufe geeignet scheint (¹⁰⁶Szmowski et al. 2012).

Die bisher durchgeführten Studien betonen daher die Anwendbarkeit der *cognitive reserve* Theorie nicht nur auf schubförmige, sondern auch auf die meist schwerer betroffenen chronisch progredienten Patientengruppen mit MS, ebenso auch der positive Effekt zwischen eben dieser Reserve auf das Symptom des *cognitive impairment*. Damit bietet diese Theorie sicherlich einen wichtigen Ansatzpunkt, nicht nur für eine genauere Beleuchtung der Zusammenhänge, sondern auch um auf Basis der ermittelten Ergebnisse ein besseres therapeutisches Management für die Patienten unter Berücksichtigung des Kostenmanagements anbieten zu können.

Möglicherweise könnte dadurch ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung des Krankheitsalltags und zur Erhöhung der Lebensqualität für die Patienten geleistet und die

Belastung einer solchen Diagnose partiell gemindert werden. Hierzu sind angesichts des noch eher spärlichen Publikationsumfangs weitere Studien zu diesem Thema erforderlich, wozu auch diese Untersuchung einen wichtigen Beitrag leisten will.

1.7 Neuropsychologische Grundlagen

1.7.1 Definition

Die Neuropsychologie, die auch als „kognitive Neurowissenschaft“ (¹³⁶ Goldenberg 2007) bezeichnet wird, befasst sich vor allem mit der „Beziehung zwischen Gehirn, Psyche und Verhalten, wie sie sich in den Folgen von Schädigungen des Gehirns darstellt, und den Konsequenzen, die sich daraus für die klinische Diagnostik und Therapie der betroffenen Patienten ergeben“ (¹³⁶ Goldenberg 2007). Erste Erwähnung fand die vergleichsweise junge Wissenschaft durch William Osler 1949, dessen damalige Intention die Entwicklung eines Wissenschaftsbereiches war, der eine Verschmelzung neurologischer und psychologischer Interessensgebiete vollführen konnte.

Tatsächlich stützen sich die neuropsychologischen Wissenschaften heute vor allem auf ein zentrales Dogma: die Korrelation zwischen menschlichem Verhalten und den Funktionen des Gehirns. Nichtsdestoweniger schöpft sie als naturwissenschaftliches Teilgebiet auch aus einer Reihe anderer Themengebiete, von denen hier vor allem die Anatomie, Biologie, Biophysik, Pharmakologie, Physiologie, Psychologie und Philosophie Erwähnung finden sollen. In der noch jungen Forschungsgeschichte hat sich ein Fokus auf zwei zentrale Fragenkomplexe herausbilden können, mit denen sich die theoretischen und experimentellen Untersuchungen der neuropsychologischen Hirnforschung hauptsächlich beschäftigten und die das moderne Verständnis

dieser Disziplin weiterhin beeinflussen: Die Hypothese des Gehirns als ein Gebilde, das selbst Quelle menschlichen Verhaltens ist und die Hypothese des Neurons, also die Idee, dass das Neuron als Struktur- und Funktionseinheit des Gehirns aufzufassen ist (137Kolb & Wishaw 1990, S. 325).

Einen Durchbruch und deutlichen Aufschwung erfuhr die Neuropsychologie in jüngeren Jahren vor allem durch drei neue Entwicklungen, die nicht nur ihre unbestreitbare Daseinsberechtigung manifestieren, sondern auch ihre Arbeitsweisen quantitativ und qualitativ optimieren konnten:

Erstens brachte die Etablierung der Neurochirurgie völlig neue Arbeitsgebiete und Einsätze für Neuropsychologen mit sich, nicht nur bezüglich der Lokalisation von Schädigungen, sondern auch, um bei Follow-ups mögliche durch die Operationen entstandene neue Komplikationen auszumachen und deren Ausmaß objektiv zu erfassen.

Weiterhin entstand mit der Einführung und Weiterentwicklung der Psychometrie, also der Messung kognitiver menschlicher Leistungsfähigkeit und den damit einhergehenden neu aufkommenden standardisierten, statistisch reliablen und repräsentativen Testverfahren ein ganz neues Instrument, das die alltägliche Arbeit im Bereich Neuropsychologie enorm vereinfachte und auch vergleichbar machte.

Und schließlich hatte insbesondere der immer noch anhaltende stetige technologische Fortschritt, wobei hier beispielsweise die funktionelle Magnetresonanztomographie Erwähnung finden soll, ganz dem Motto „methods give the results“ (137Kolb & Wishaw 1990, S. 344) große Auswirkungen auf die Neuropsychologie, da sie wie schon die Psychometrie eine qualitativ hochwertigere und aufschlussreichere Forschung ermöglichen.

Es ist folglich vor allem die Neuropsychologie, die mit ihrer interdisziplinären Ausrichtung von Beginn an eine unabdingbare Konstante zur umfassenden neurologischen

Forschung und Patientenevaluation darstellte, mit deren Hilfe vor allem kognitive Leistungsminderungen, deren Umfang, Spezifität und Ausmaß qualitativ und quantitativ objektiviert werden können (¹³⁷Kolb & Wishaw 1990).

1.7.2 Häufige neuropsychologische Schädigungsmuster bei MS

Aufgrund der oben erwähnten hohen Prävalenz der Symptomatik des *cognitive impairment* bei Patienten mit MS (³Peyser et al. 1990, ²McIntosh-Michaelis et al. 1991) wurden bereits zahlreiche Studien mit dem Ziel durchgeführt, eine relative qualitative Aussage darüber machen zu können, welche Regionen, und damit Prozesse, sowie Funktionen des Gehirns am meisten betroffen sind und eventuell auch, inwiefern diese neuropsychologischen Befunde mit klinischen und paraklinischen Funktionsparametern in Korrelation zu setzen sind.

Trotz starker Differenzen unter den Individuen einerseits und klinischen Kohorten andererseits, die nach Verlauf, Läsionslast, und Zeitpunkt der Erstdiagnose gruppiert wurden, konnten dennoch über mehrere Studien hinweg vor allem sechs Funktionsysteme als gemeinsamer Nenner unabhängig von unterschiedlichen Testinstitutio-nen und Testsituationen identifiziert werden: Aufmerksamkeit und Konzentration, Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen, Gedächtnisleistung, Sprache und Kommunikation, visuoperzeptive Verarbeitung und Exekutive Funktionen.

Auch in Bezug auf die Häufigkeit der Beeinträchtigung dieser Hirnleistungen konnte eine Aussage gemacht werden. Denn während Sprache und Aufmerksamkeit über kurze Zeiträume am wenigsten häufig Auffälligkeiten aufweisen, erweisen sich Gedächtnis, verbale Flüssigkeit, Argumentationsfähigkeit, komplexe Aufmerksamkeitsprozesse und Verarbeitungsgeschwindigkeit als Prädilektionssysteme für eine

Schädigung; Exekutive Funktionen und visuelle Wahrnehmung fallen dabei in eine Mittelgruppe zwischen beide Pole (¹³⁸Pepping & Ehde 2005).

1.7.2.1 Problemlösen und Sprache

Der Bereich Sprache als solcher umfasst im Alltagsgebrauch zahlreiche Fähigkeiten des Individuums, die auf Sprachverständnis, Sprachproduktion und Sprachverarbeitung gerichtet sind und ihn zu einer verbalen Aufnahme und Weitergabe von Informationen befähigen. Überdies verlangt Kommunikation auch das richtige Verständnis und den adäquaten Einsatz zahlreicher nonverbaler Interaktionsformen wie Gesten, Zeichen und Hinweise sowie die mentale Organisation des auszusprechenden Materials.

Gerade weil Sprache diese zwei wichtigen Hauptbereiche verbindet, nämlich den motorischen und sensorisch-kognitiven, sind Störungen ihres reibungslosen Ablaufs zunächst nach diesen beiden Gesichtspunkten zu trennen. In der Praxis finden sich zahlreiche Beispiele von MS-Patienten, deren Sprachprobleme vom motorischen Teilbereich, also einer Störung der Sprachproduktion, herrühren (¹³⁹Beatty 1996). Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Sprechstörung Dysarthrie, die vor allem in chronisch progredienten Krankheitsverläufen als ein häufiges Symptom beschrieben ist. Das Sprachverständnis ist aber oftmals noch vollkommen intakt, Schreiben und Lesen bereiten den Betroffenen ebenso keine Schwierigkeiten. Höhere Sprachfunktionsstörungen wie Alexie, Agraphie oder Aphasie hingegen werden nur sehr selten bei Patienten mit MS beobachtet (¹⁴⁰Mahler & Benson 1990).

Dagegen sind es vor allem die kleinen, subtilen Sprachveränderungen, die häufig auffallen (¹⁴¹Fischer 2001). Insbesondere fällt darunter die Wortflüssigkeit, also die Fähigkeit, auf einen bestimmten Begriff, Buchstaben oder eine spezifische Kategorie

so schnell wie möglich Wörter zu finden, die die Anforderungen erfüllen (¹⁴²Beatty et al. 1989, ¹⁴³Rao et al. 1991, ¹⁴⁴Ryan et al. 1996). Dieser Prozess liegt jedoch nicht im alleinigen Funktionsprozess der Sprache, sondern ist multifaktoriell auch vom Gedächtnis und dessen Verarbeitungsgeschwindigkeit der Informationen abhängig, die, wie nachfolgend dargelegt werden wird, bei der MS häufig auch beeinträchtigt sind. Über Probleme mit der Wortflüssigkeit hinaus klagen Patienten zudem oft über Wortfindungsstörungen, die entweder den Wiederabruf von Wörtern oder das neue Finden von Wörtern betreffen (¹⁴⁵Larocca & Kalb 1997).

1.7.2.2 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Die Betrachtung des visuellen Wahrnehmungsvermögens zeigt sich problematisch, was sicherlich auch erklärt, warum dieses Teilsystem in der Forschung bisher nur wenig behandelt wurde. Prinzipiell wird damit die Fähigkeit bezeichnet, visuelle Stimuli wahrzunehmen, adäquat zu verarbeiten und diese in Bezug auf bekannte, frühere Erfahrungen zu interpretieren.

So begrenzen einige Autoren die Definition dieses Vermögens auf die Fähigkeit, Objekte wahrzunehmen und sich im Raum zu orientieren, während andere auch die Identifizierung semantischer Eigenschaften visueller Gegenstände noch mit einbeziehen.

Trotz dieser nicht ganz eindeutigen Begriffsbestimmung mangelt es der Literatur jedoch nicht an Nachweisen, dass diese Fähigkeiten bei Patienten mit MS gehäuft Beeinträchtigungen aufweisen (¹⁴³Rao et al. 1991, ¹³⁹Beatty 1996). In erster Linie sind das Erkennen und Zuordnen von Gesichtern („Wer ist das?“) und geometrischen Figuren („Was ist das?“) betroffen (¹⁴¹Fischer 2001), wobei visuelle Agnosien trotz ei-

nes in der Literatur verzeichneten Falles (¹⁴⁶Okuda et al. 1996) in der Praxis nur extrem selten auftreten.

Visuelle räumliche Defizite dagegen zeigen sich insgesamt geringer verbreitet und hierbei vor allem bei progradienten Formen (¹⁴⁷Franklin et al. 1988) häufiger auftretend als bei schubförmigen (¹⁴⁸McDowell et al. 1997, ¹⁶⁷Pelosi et al. 1997). Es ist jedoch schwer, diese Messergebnisse einer Ursache eindeutig zuzuweisen, da hierbei auch weitere, bei MS oft beeinträchtigte Systeme eine Rolle spielen: so zum Beispiel der visuelle Trakt an sich, Defizite in konzeptioneller Argumentationsfähigkeit, also beispielsweise im Erkennen von Beziehungen, aber auch subtile Aufmerksamkeitsstörungen und Missinterpretationen der kontralateralen Raumseite.

Diese werden und wurden bei Untersuchungen nur selten für Lösungsansätze in Betracht gezogen, was eine sichere Zuordnung der Störungen des visuellen Wahrnehmungsvermögens kaum möglich macht (¹³⁸Pepping & Ehde 2005).

1.7.2.3 Exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen stellen allgemein die höchsten Anforderungen an die kognitiven Verarbeitungsprozesse und Ressourcen des Individuums. Sie umfassen ein breites Spektrum an teilweise nur bedingt als verwandt anzusehenden kognitiven Verarbeitungsprozessen der höchsten hierarchischen Stufe: Aktivierung, Zielsetzung, Planung, Organisation, Ablaufplanung von Schritten oder Ereignissen, Hypothesengenerierung, Begriffsbildung, Entscheidungsfällung, Problemlösen und Adaption der Handlungen nach eventuellem Feedback, kognitiver Flexibilität, Selbstbeherrschung und Urteilsfähigkeit (¹⁴⁹Shallice & Burgess 1991, ¹³⁸Pepping & Ehde 2005).

Es sind vor allem diese Funktionen, die das Individuum zu dem machen, als das seine Umwelt es wahrnimmt und die selbstständiges Handeln, soziales Miteinander und

zielgerichtete Entwicklung in allen Aspekten des täglichen Lebens ermöglichen. Nicht nur als kognitives Funktionssystem alleine sind sie anzusehen, sondern als multifaktorielles Gebilde, in dem sich Emotion, Kognition und Verhalten gegenseitig beeinflussen.

Und gerade weil diesen Funktionen im Alltag eine solch hohe Bedeutung zukommt, ist ihre Beeinträchtigung bei gleichbleibenden intellektuellen Fähigkeiten – üblicherweise gemessen am IQ – bei Patienten mit MS besonders wichtig (¹³⁸Pepping & Ehde 2005). Beeinträchtigungen zeigen sich hier in Bereichen der Begriffsbildung, also dabei, die zugrundeliegende Gemeinsamkeit einer Reihe von Objekten zu erkennen und in abstrakt logischem Denken, wo beispielsweise übergeordnete Prinzipien erkannt werden müssen, nach denen Gegenstände in Gruppen geordnet werden (¹⁵⁰Beatty & Gange 1977, ¹⁴³Rao et al. 1991, ¹⁵¹Mendoza et al. 1993, ¹⁵²Beatty et al. 1995, ¹⁵³Foong et al. 1997).

Oftmals sind dabei perservative Antwortschemata der Patienten zu beobachten (¹⁴⁸McDowell et al. 1997). Des Weiteren wurden in Studien auch Probleme bei Planung und Ausführung mehrerer Aufgaben beobachtet (¹⁵⁴Arnett et al. 1997, ¹⁵³Foong et al. 1997), bei denen MS-Patienten deutlich mehr Fehler machen als die jeweiligen Kontrollstichproben – sowohl dabei, Ereignisse in die richtige zeitliche Abfolge zu setzen (¹⁵⁵Beatty & Monson 1991) als auch Aussagen über die Häufigkeit und Form ihnen präsentierter Objekte zu liefern (Häufigkeits- und Modalitätszuordnungsfähigkeit) und schließlich bei der Anstellung von Schätzungen (kognitive Schätzungen) (¹⁵³Foong et al. 1997).

Auch im Bereich der Überwachung und Kontrolle des eigenen Handelns weisen die entsprechenden Patientengruppen typischerweise Einschränkungen auf (¹⁵⁶Grigsby et al. 1993, ¹³⁹Beatty 1996). Exekutive Funktionen stellen demnach einen immens wichtigen Funktionsparameter dar, dessen Beeinträchtigung nicht nur zentrale As-

pekte menschlicher Handlungsfähigkeit betreffen, sondern auch viele andere kognitive und motorische Funktionen, hier vor allem Erkennungs- und Wiedergabefähigkeit bei Aufgaben des expliziten Gedächtnisses.

1.7.2.4 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeitsprozesse stellen im Alltagsleben, aber auch in der Situation einer neuropsychologischen Testung unterschiedliche Anforderungen für die Patienten dar, die eine Vielzahl verwandter Prozesse abrufen müssen, die wiederum Auskunft darüber geben, wie bestimmte Informationen aufgenommen und die entsprechenden Stimuli verarbeitet werden.

Dabei muss der Patient nicht nur seine Aufmerksamkeit auf die Aufgabe selbst richten, sondern diese auch über die initialen Minuten der Prozessverarbeitung hinaus im selben Maß aufrecht erhalten und die Information damit für weitere Ver- und Bearbeitung im Gedächtnis behalten („*attention span*“).

Außerdem fordern gerade Aufmerksamkeitsprozesse eine flexible Anpassung und diverse „Shifts“ zwischen unterschiedlichen Stimuli und Aufgaben (*alternating attention*) und ein hohes Maß an Multitasking-Fähigkeiten (*divided attention*), also die Befähigung, mehrere Informationsbruchstücke zur selben Zeit verfolgen und verarbeiten zu können. Ebenso bedeutend wie dies ist es, simultan einfließende, jedoch unwichtige Stimuli vernachlässigen und ausblenden zu können (*selective attention*) (¹⁴¹Fischer 2001). Nur wenn all diese Prozesse im Einklang und funktionstüchtig sind, kann ein optimales Konzentrationsverhalten beobachtet werden.

Bei Patienten mit MS haben sich in Studien klare Störungen gezeigt, die aber vor allem komplexe Prozesse zu beeinflussen scheinen. In den entsprechenden Untersuchungen nämlich stellte sich der *attention span*, die hierarchisch gesehen einfachste

Form der Aufmerksamkeit, als intakt dar (¹⁴¹Fischer 2001), wobei Stichproben bei Patienten mit progradienten Formen auch im Falle der auditiven Aufmerksamkeitsspanne kleinere und häufigere Defizite zu Tage brachten (¹⁵⁷DeLuca et al. 1998, ¹⁵⁸Paul et al. 1998, ¹⁵⁹Foong et al. 1999).

Auch für die *selective attention* wurden von Umweltfaktoren unterschiedlich beeinflusste Ergebnisse eruiert: Während sie sich für einfachere Aufgaben – hauptsächlich solche, die als *self-paced* bezeichnet werden, bei denen der Patient die Möglichkeit erhält, das Bearbeitungstempo zu verringern, um die Genauigkeit zu verbessern – keine Beeinträchtigungen nachweisen ließen (¹⁴⁷Franklin et al. 1988, ¹⁶⁰Jennekens-Schinkel et al. 1988, ¹⁶¹Kujala et al. 1994, ¹⁵⁸Paul et al. 1998), konnten gerade bei Aufgaben, die eine schnellere Geschwindigkeit, komplexere Stimuli oder Antworten involvierten, Leistungsminderungen bei entsprechenden Patienten festgestellt werden (¹⁶¹Kujala et al. 1994, ¹⁴⁸McDowell et al. 1997, ¹⁶²Pelosi et al. 1997, ¹⁵⁸Paul et al. 1998).

Dies gilt ebenso für die hierarchisch komplexen Prozesse der *alternating* und *divided attention*, wobei hier Schwierigkeiten vor allem beim Wechsel der Aufmerksamkeit und bei simultanen Aufmerksamkeitsanforderungen beobachtet werden konnten (¹⁴⁷Franklin et al. 1988, ¹⁴⁸McDowell et al. 1997, ¹⁵⁷DeLuca et al. 1998, ¹⁵⁸Paul et al. 1998). Da gerade bei diesen komplexeren Aufmerksamkeitsprozessen Überlappungen mit dem Arbeitsgedächtnis nachgewiesen sind, scheint es nicht verwunderlich, warum gerade hier Schädigungen vorzugsweise anzutreffen sind, während andere Aufmerksamkeitsprozesse verschont zu bleiben scheinen.

Weiterhin erklärt dies auch die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die selektive Aufmerksamkeit, die sich vor allem dann geschädigt zeigt, wenn Aufgaben gestellt werden, in die auch das Arbeitsgedächtnis einbezogen werden muss. Von einer

Interferenz der beiden Variablen muss somit ausgegangen werden (¹⁴¹Fischer et al. 2001).

1.7.2.5 Exekutive Funktionen

Ein weiteres häufig betroffenes Funktionssystem, wenn es um kognitive Leistungsminderung bei MS geht, sind die Exekutiven Funktionen und hier besonders die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen. Im klinischen Alltag berichten Patienten oft davon, dass sie sich selbst als „verlangsamt“ wahrnehmen oder dass es sie im Alltag immer mehr Zeit kostet, bestimmte Aufgaben mit mentalen und geistigen Anforderungen zu vervollständigen oder zu Ende zu bringen.

In der Tat bestätigen zahlreiche Studien diese subjektiv empfundene Verlangsamung als kognitives Defizit in Bezug auf Verarbeitungsgeschwindigkeit (¹⁴⁷Franklin et al. 1988, ^{¹⁶³}Litvan et al. 1988, ^{¹⁶⁴}DeLuca et al. 1993, ^{¹⁶¹}Kujala et al. 1994, ^{¹⁵⁷}DeLuca et al. 1998, ^{¹⁵⁸}Paul et al. 1998). Diese Abnahme in der allgemeinen Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen trägt wohl auch mehr zu Defiziten in anderen zentralen Bereichen wie der Aufmerksamkeit oder dem Gedächtnis bei als bisher vermutet (¹⁶⁵DeLuca et al. 2004).

1.7.2.6 Lernen und Gedächtnis

Am umfangreichsten und intensivsten stand das Gedächtnis im Mittelpunkt von Untersuchungen, im Speziellen in erster Linie dessen Struktur und Funktionalität. Die Ergebnisse konnten deutliche Beeinträchtigungen von Strukturen des Gedächtnisses bei Patienten mit MS nachweisen, die sich in nahezu allen Teilgebieten auswirken

(¹⁶⁶Thornton & Raz 1997), wobei am stärksten das Arbeitsgedächtnis und das Langzeitgedächtnis betroffen waren.

Besonders bei letztgenanntem Bereich führten die Ergebnisse dazu, dass die bisherigen Annahmen infrage gestellt wurden und dass man nun davon ausging, dass vor allem die verminderte Funktionalität des Arbeitsgedächtnisses in Korrelation mit den negativen Testergebnissen für das Langzeitgedächtnis stehe (¹⁶³Litvan et al. 1988, ¹⁶⁷DeLuca et al. 1994), da diese in den neueren Studien nicht bestätigt werden konnten (¹⁶⁶Thornton & Raz 1997). Daher gehen die Autoren dieser Studien von einer Schädigung divergierender neuronaler Prozesse durch die Krankheit aus, die beide unabhängig voneinander das Arbeits- und Langzeitgedächtnis beeinflussen (¹⁶⁶Thornton & Raz 1997).

Ebenso sind die Daten in Bezug auf das Kurzzeitgedächtnis konträr zur bisher publizierten Forschung, das nach bisheriger Auffassung immer von Beeinträchtigung relativ verschont zu bleiben schien (¹⁶⁸Rao et al. 1989). Neure Ergebnisse zeigen aber eine milde bis moderate Einschränkung von Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses und führen diese Erkenntnisse auf größere Studienpopulationen zurück, die auch eine subtile Detektion von Kurzzeitgedächtnisstörungen zu beobachten imstande waren.

Gegenwärtige Forschungsbemühungen gehen des Weiteren einmal mehr der Kontroverse nach, um die Ursachen für Gedächtnisbeeinträchtigungen zu ergründen. Lange war man sich in der Forschung mitunter aufgrund von irreführenden Studienresultaten einig, dass in erster Linie Probleme beim Aufrufen die bekannten kognitiven Symptome in Bezug auf das Gedächtnis verursachen, d.h. dass bei Patienten vor allem der Aufruf gelernter Information aus dem Langzeitgedächtnis defekt sei (¹⁶⁸Rao et al. 1989, ¹⁶⁹Rao et al. 1993, ¹⁴¹Fischer 2001, ¹³⁸Pepping & Ehde 2005).

In der Tat konnten auch in Studien entsprechende Daten, die eine verzögerte freie Wiedergabe bei normalen Werten für Wiedererkennung belegen, gesammelt werden. Diese wurden jedoch in jüngster Zeit in ihrem Studiendesign enorm kritisiert, das wegen seiner fehlenden Limitierung und Adaption der Menge des von Patienten zu lernenden Materials zunehmend kritisch diskutiert wurde. Tatsächlich konnten daher neuere Studien eine klare Beeinträchtigung der Informationsaneignung statt des Abrufs feststellen (¹⁷⁰Kessler et al. 1992, ¹⁶⁷DeLuca et al. 1994, ¹⁶⁶Thornton & Raz 1997, ¹⁵⁷DeLuca et al. 1998). Ihr Patientenkontigent mit MS schnitt beim initialen Lernvorgang deutlich schlechter ab als die Vergleichsgruppe, zeigte jedoch weder Unterschiede im kurzfristigen noch langfristigen Abruf.

Ihre Ergebnisse widerlegen somit die *retrieval-hypothesis* der bisherigen Jahre und legen so eine Beeinträchtigung des Lernprozesses selbst nahe statt des Abrufs oder auch der Speicherung.

Beim visuellen Gedächtnis hingegen sehen Forscher sowohl initiale Lernprozesse als auch Wiederabruf und Wiedererkennung eingeschränkt, was Anlass zu der Schlussfolgerung gab, sowohl die Aneignung als auch die Speicherung von Informationen beeinträchtigt zu sehen (¹⁵⁷DeLuca et al. 1998).

Neben diesen in der Literatur mannigfach als beeinträchtigt beschriebenen Teilsystemen des Funktionssystems Gedächtnis scheinen jedoch andere Teilsysteme von der Krankheit zum Großteil verschont zu bleiben. Dies konnte vor allem für prozedurales, implizites und das Remote-Gedächtnis in Forschungsansätzen durch entsprechende Datensätze belegt werden (¹⁷¹Beatty & Goodkin 1990, ¹⁶⁹Rao et al. 1993, ¹⁶⁶Thornton & Raz 1997).

2. Zielsetzung und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den Zusammenhang zwischen *cognitive impairment* einerseits – das auf Basis neuropsychologischer Untersuchungen unter Verwendung einer umfangreichen Testbatterie evaluiert wurde – und klinischem Subtyp sowie den vier Stellvertretervariablen des *cognitive reserve*, Bildung, Beruf, Sport und Leseaktivität, andererseits bei Patienten mit MS in einer süddeutschen Kohorte zu definieren, zu untersuchen und zu beschreiben. Dieser Analyse sollen folgende Hypothesen zugrunde liegen:

1. *Cognitive impairment* ist bei Patienten mit MS weit verbreitet und betrifft ein typisches Muster neuropsychologischer Funktionssysteme.
2. *Cognitive impairment* ist in seinem Schweregrad und Muster betroffener neuropsychologischer Funktionssysteme abhängig vom klinischen Verlaufftyp.
3. Es besteht eine Beziehung zwischen *cognitive impairment* und dem *cognitive reserve* bei Patienten mit MS
 1. Art und Ausmaß des *cognitive impairment* wird vom Bildungshintergrund als Stellvertretervariable des *cognitive reserve* beeinflusst.
 2. Art und Ausmaß des *cognitive impairment* wird vom Beruf als Stellvertretervariable des *cognitive reserve* beeinflusst.
 3. Art und Ausmaß des *cognitive impairment* wird von der sportlichen Aktivität als Stellvertretervariable des *cognitive reserve* beeinflusst.
 4. Art und Ausmaß des *cognitive impairment* wird von der Leseaktivität als Stellvertretervariable des *cognitive reserve* beeinflusst.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, durch geeignete statistische Analysen und auf Basis der Ergebnisse neuropsychologischer Leistungsuntersuchungen von MS-Patienten und der Informationen aus gleichzeitig durchgeföhrten Patienteninterviews die Beziehung der beiden Variablen zueinander genau zu definieren und zu beschreiben, um so der Forschung neue Erkenntnisse zu verschaffen und neue Therapieansätze auf den Weg zu bringen.

Ein zentrales Anliegen muss es demnach auch sein, das Verständnis des *cognitive impairment* bei Patienten mit MS optimieren zu helfen – unter besonderer Beachtung der Frage, ob die Konzeption des *cognitive reserve*, das in der AD-Forschung bereits intensiv diskutiert wird, auch auf die MS anwendbar ist, da Publikationen und Informationen zu diesem speziellen Subgebiet der MS-Forschung noch keineswegs zahlreich sind.

3. Methodik

An dieser Stelle sollen nun die Methodik der Selektion des Patientenkollektivs, deren Merkmale und Charakteristika sowie die angewendeten neuropsychologischen Testverfahren und statistischen Analyseverfahren vorgestellt werden, die die Basis für die im Zuge dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse bilden und unerlässlich für deren Verstehen sind.

3.1 Auswahl und Detektion der entsprechenden MS-Patientenkohorte

Die Grundlage für eine Auswahl potentieller MS-Patienten bot die Datenbank neuropsychologischer Untersuchungen der Neurologischen Abteilung der Universität Regensburg, in deren Verzeichnis die Informationen von ca. 4.000 seit dem Jahr 2000 neuropsychologisch von Dipl. psych. Ralf Lürding und Dr. Susanne Schwab-Malek getesteten Patienten elektronisch und in Form eines Kurzberichtes verzeichnet sind.

Für die spezifische Ausrichtung auf MS-Patienten wurden in einem ersten Schritt all diejenigen Patienten per Suchbefehl ermittelt, aus deren Stationsbericht bereits die Diagnose MS selbst hervorging. Um jedoch auch solche potentiellen Studienteilnehmer zu ermitteln, deren Diagnose initial nicht im Kurzbericht verzeichnet war, wurden in einem Folgeschritt genau solche Berichte mit den entsprechenden Diagnosen der Arztbriefe abgeglichen und so auch die übrigen neuropsychologisch untersuchten MS-Patienten der Universität Regensburg gefunden.

Auf diese Weise konnten alle seit dem Jahr 2000 an der Universität Regensburg neuropsychologisch untersuchten MS-Patienten detektiert werden.

3.2 Erstellung eines sozialen, kognitiven und klinischen Profils des Patientenkollektivs

Daraufhin erfolgte eine Abgleichung der Patientendaten mit denjenigen Informationen, die aus den zugehörigen Arztbriefen ermittelt werden konnten – mit dem Ziel, am Ende ein soziales, kognitives und klinisches Profil eines jeden Patienten und seiner Krankheit zu erstellen, um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Einflussfaktoren in der späteren Analyse zu gewährleisten. Dafür wurde die selektierte Kohorte der MS-Patienten auf folgende Variablen hin analysiert:

- Persönliche Informationen
- Familienstand
- Bildungshintergrund
- Arbeitsstatus und mögliche Berentung
- Familienanamnese bezüglich MS
- Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum
- Zeitpunkt und Qualität der Erstmanifestation
- Erstdiagnose der Krankheit
- Klinischer Subtyp, Sonderformen und Krankheitsverlauf
- EDSS-Score nach Kurtzke
- Vorliegen eines zur neuropsychologischen Untersuchung zeitnahen MRT-Befundes
- Neurophysiologische Untersuchungsergebnisse: VEP, SEP, MEP
- Komorbidität
- Liquorbefunde: Oligoklonale Banden, Eiweiß, Zellzahl
- Auffälligkeiten in Laborbefunden
- HLA-Typisierungen

- Antikörper
- Bisher eingesetzte medikamentöse Behandlungen
- Neuropsychologische Testscores

Wenngleich nicht für jeden Patienten bezüglich aller Variablen konkrete Angaben aus den entsprechenden Datensätzen hervorgingen, gelang es dennoch einen umfassenden Überblick über das Patientenkollektiv, dessen Krankheitsverlauf sowie sozialen und klinischen Status zu generieren, der den Vergleich mit den umfangreichen neuropsychologischen Daten möglich auf eine solide Basis stellte.

3.3 Evaluation und Gruppenbildung zur Beurteilung der Parameter des cognitive reserve

Für die folgenden statistischen Analysen mussten nun die aus der neuropsychologischen Datenbank selektierten und auf ihre allgemeinen klinischen und sozialen Charakteristika hin untersuchten MS-Patienten verschiedenen Gruppen zugewiesen werden, um eine Analyse der Parameter des *cognitive reserve* daran vornehmen zu können.

Ziel ist es, mögliche Korrelationen und Abhängigkeiten der neuropsychologischen Leistungen und damit des *cognitive impairment* und den Stellvertretervariablen des *cognitive reserve*, die Bildung, Beruf, physische Aktivität und Leseaktivität sind, durch statistische Berechnungsverfahren aufzudecken.

3.3.1 Patienteninterviews als Grundlage der Evaluation

Patienteninterviews mit den dazugehörigen Fragebögen, die zu Anfang einer jeden neuropsychologischen Untersuchung durchgeführt wurden, bildeten die Basis für die

Einteilung der MS-Patienten nach ihrem Engagement und Zeitaufwand in den Bereichen der Stellvertretervariablen des *cognitive reserve*.

Bei deren Durchführung wurden von den untersuchenden Neuropsychologen nicht nur Informationen zu Bildung, Berufstätigkeit, physische Betätigung und Leseaktivität erfasst, sondern auch Angaben zu Freizeitaktivitäten wie Gartenarbeit, Näharbeiten und Reparaturen.

Des Weiteren wurde ein Screening nach möglichen Anzeichen einer Depression durch eine Befragung nach Appetit, Stimmung und Schlafrhythmus durchgeführt, um beurteilen zu können, inwiefern die Testergebnisse in ihrem Kontext durch symptomatische Überschneidungen mit der Depression – vor allem einer möglichen Pseudodemenz – möglicherweise verfälscht sind.

Da aber all diese Informationen in Schriftform erfasst wurden und nicht nach Zuteilung zu numerischen Gruppen, musste für jede Variable ein geeignetes numerisches Zuteilungssystem geschaffen werden, in dem die Patienten zu vergleichbaren Kohorten zusammengefasst werden konnten, um in dieser Untersuchung eine vergleichende Analyse der Informationen überhaupt möglich zu machen.

Diese Kriterien zur Einteilung in die Gruppen der *cognitive reserve*-Parameter sollen deshalb zunächst dargestellt werden.

3.3.2 Sportliche Aktivität

Die physische Aktivität als weitere zu analysierende Variable des *cognitive reserve* wurde mithilfe der Angaben zu Zeitaufwand, Regelmäßigkeit und Art der sportlichen Aktivität der Patienten in der Freizeit erfasst. Demzufolge wurden die Patienten in vier Untergruppen eingeteilt:

- **Gruppe 0:** kein Sport oder nur leichte physische Aktivität

- **Gruppe 1:** einst sehr intensiv und regelmäßig körperlich anspruchsvolle Sportarten betrieben oder immer noch sporadisch weniger anspruchsvolle Sportarten
- **Gruppe 2:** regelmäßige Ausübung physisch wenigfordernde körperliche Aktivitäten, wie zum Beispiel Spazierengehen oder physische Rehabilitation
- **Gruppe 3:** regelmäßige körperliche Betätigung mindestens einmal pro Woche von anspruchsvollen Sportarten wie Laufen oder Schwimmen

Sportliche Aktivität Gruppeneinteilung			
	Aktivitätsgrad	Anzahl	Prozentualer Anteil
	0	21	16,4 %
	1	12	9,4 %
	2	25	19,5 %
	3	46	35,9 %

Tabelle 1: Sportliche Aktivität Gruppeneinteilung

3.3.3 Bildungshintergrund

Der Bildungshintergrund der MS-Patienten wurde mithilfe der Angaben zu besuchten Schulen und abgeleisteten Schuljahren sowie zum höchsten erreichten Bildungsabschluss evaluiert. So konnte in drei Subgruppen untergliedert werden:

- **Gruppe 1** (Hauptschule): bis zu neun abgeleistete Schuljahre ohne Abschluss oder mit dem Äquivalent des qualifizierten Hauptschulabschlusses
- **Gruppe 2** (Mittlere Reife): durchschnittlich zehn Jahre mit der Mittlerer Reife als Abschluss
- **Gruppe 3** (Abitur): mindestens dreizehn Jahre weiterführende Schule mit Abschluss des Abiturs, in der Mehrheit der Fälle am Gymnasium, aber auch an

äquivalenten ausländischen Institutionen; zusätzlich auch Personen, die daraufhin noch ein Studium mit entsprechendem Abschluss oder gleichwertige Bildungsinstitutionen besucht hatten

Dementsprechend wurden bezüglich des Bildungshintergrunds drei spezifische Subgruppen nach Anzahl der besuchten Schuljahre und Bildungsinstitutionen und die in diesem Zusammenhang erreichten Bildungsabschlüsse mit numerischer Zuordnung gebildet.

Bildung Gruppeneinteilung			
	Bildungsgrad	Anzahl	Prozentualer Anteil
	Hauptschule (1)	64	50,0 %
	Realschule (2)	40	31,3 %
	Gymnasium (3)	24	18,8 %

Tabelle 2: Bildung – Gruppeneinteilung

3.3.4 Beruf

Hinsichtlich der Variable Beruf, die in der Forschungsliteratur bisher in unterschiedlichster Art und Weise und keineswegs auf Basis von standardisierten Normen beurteilt wurde, mussten zunächst Überlegungen für eine adäquate Gruppeneinteilung anhand aussagekräftiger Merkmale angestellt werden.

Die Zuteilung der MS-Patienten wurde daher nach dem Grad der Anforderung an Selbstständigkeit und abstrakt-logischem Denkvermögen im Berufsalltag, also nach der vom Patienten in seinem Beruf erwarteten kognitiven Leistung vorgenommen. Es wurden drei Subgruppen gebildet, die hierarchisch den Anforderungsgrad widerspiegeln:

- **Gruppe 1:** Berufsgruppen wie Fabrikarbeiter, Fließbandarbeiter oder auch Verkäufer, deren Arbeitsalltag wenig selbstständige Denkprozesse und ein hohes Maß an Routine aufweist
- **Gruppe 2:** unter anderem Finanzbeamte, Kalkulatoren, Bankangestellte und alle Schüler oder Studenten, die zum untersuchten Zeitraum eine Bildungsinstitution besuchen
- **Gruppe 3:** so zum Beispiel Selbstständige, Abteilungsleiter, Patienten, die eine Führungsposition jeglicher Art bekleiden, sowie all jene Berufe, deren Ausführung eine universitäre, akademische Ausbildung mit zugehörigem Abschluss erfordert

Beruf Gruppeneinteilung			
	Berufsgruppe	Anzahl	Prozentualer Anteil
	1	95	74,2 %
	2	19	14,8 %
	3	14	10,9 %

Tabelle 3: Beruf – Gruppeneinteilung

3.3.5 Leseaktivität

Bei der Leseaktivität der selektierten MS-Patienten wurde nach Lesehäufigkeit und Anspruch des Lesestoffs eine numerische Einteilung in drei Gruppen folgendermaßen durchgeführt:

- **Gruppe 0:** keine Lektüre oder nur sehr sporadisch
- **Gruppe 1:** einerseits Lektüre mit gewisser Regelmäßigkeit hauptsächlich wenig anspruchsvoller Stoffe wie beispielsweise des Sportteils der Zeitung, anderer-

seits unregelmäßige Lektüre anspruchsvoller, kognitiv fordernder Materialien wie Fachzeitschriften, längere Romane, aber auch der Zeitung als Ganzes

- **Gruppe 2:** regelmäßige, also täglich oder mindestens einmal pro Woche, Lektüre kognitiv anspruchsvoller Medien

Leseaktivität Gruppeneinteilung			
	Leseaktivität	Anzahl	Prozentualer Anteil
	0	37	28,9 %
	1	51	39,8 %
	2	38	29,7 %

Tabelle 4: Leseaktivität – Gruppeneinteilung

3.4 Die statistische Analyse

Nach der numerischen Gruppenzuteilung der Patienten in Bezug auf die Stellvertretervariablen des *cognitive reserve* wurde in einem nächsten Schritt die statische Analyse der Datensätze vorgenommen, deren Zielsetzung darin liegt, die aufgestellten Hypothesen zur Beziehung zwischen *cognitive impairment* und verschiedener Parameter des *cognitive reserve* zu überprüfen.

Da die vorliegenden Datensätze zu klinischem Subtyp, Bildung, Beruf, Sport und Leseaktivität in non-parametrischer Weise kodiert sind, finden in dieser Studie statistische Tests Verwendung, die für Datensätze solcher Qualität geeignet sind.

Die Beziehung zwischen klinischem Subtyp und Geschlecht, Alter, Bildung, Beruf, sportlicher und Leseaktivität wurde mithilfe des Qui-Quadrat-Tests für non-parametrische Datensätze analysiert, um mögliche Korrelationen der ersten zu den sechs anderen Variablen aufzuzeigen, die einen Einfluss auf die Resultate ausüben können.

Zur Darstellung der Relation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mithilfe der neuropsychologischen Testbatterie, und dem klinischen Subtyp sowie den vier Parametern des *cognitive reserve* wurden statistische Berechnungen mithilfe der Spearman-Korrelation vorgenommen. Zielsetzung dabei ist es, herauszufinden, ob zwischen den untersuchten Variablen überhaupt statistisch signifikante Zusammenhänge gefunden werden und bereits Aussagen über deren Richtung und Abhängigkeit, ob nun positiv oder negativ, gemacht werden können.

Nach Detektionen eben solcher Beziehungen wurde darauf folgend der Kruskall-Wallis-Test für non-parametrische Datensätze eingesetzt, um Angaben darüber machen zu können, ob die Ergebnisse der neuropsychologischen Testscores und die jeweils zweite zu analysierenden Variable signifikante Unterschiede in Form von Mittelwertdifferenzen aufweisen.

Eine genauere Darstellung dieser Mittelwertdifferenzen bezüglich ihrer Lokalisierungen ist im Anschluss durch Mann-Whitney-U-Tests für die ordinal skalierten Datensätze vollzogen. Überdies gibt die Kombination dieser Analysen mit direkten Mittelwertvergleichen auch Aufschluss darüber, welche Gruppe neuropsychologisch besser abschneidet und so kognitiv leistungsfähiger ist als die andere.

Weil im Zuge der Analyse multiple Tests an demselben zu untersuchenden Subjekt – der Patientenpopulation – vorgenommen werden, musste zudem bei der Auswertung der Ergebnisse das α - Signifikanzniveau nach statistischem Standardprotokoll der Bonferroni-Methodik angepasst werden, um einer α -Fehlerakkumulierung vorzubeugen.

Das α -Signifikanzniveau wurde daher, um äußerst robuste, starke Zusammenhänge wiederzugeben, vom gemeinhin verwendeten Wert von $p=0.05$ auf $p=0.002$ gesenkt, da im Falle von多重 Testen das übliche Signifikanzniveau durch die Anzahl der

vorgenommenen Tests – in diesem Falle 27 – geteilt werden muss, um das neue Bonferroni-korrigierte Niveau zu erlangen.

Diese Methode wird jedoch üblicherweise als mathematisch zu strikt angesehen, wodurch der wahre Effekt deshalb wohl zwischen dem durch Bonferroni-Korrektur ermittelten und dem in der Forschung üblichen Signifikanzniveau liegt. Daher werden der Vollständigkeit halber auch die nicht Bonferroni-korrigierten Signifikanzen berichtet.

Diejenigen Ergebnisse, die nach dieser Korrektur auch noch signifikant sind, sollen vor allem hinsichtlich eines besonders starken, robusten Zusammenhangs interpretiert werden.

Die statistische Analyse ist dabei nach Standardprotokoll und mit sehr großer Genauigkeit durchgeführt worden, was im Allgemeinen bedeutet, dass die Hypothesen in einem ersten Überblick getestet und erst nach Detektion immer neuer signifikanter Unterschiede und Ergebnisse mithilfe weiterer Testverfahren näher eingegrenzt und ausführlich beschrieben werden.

Durch Applikation der Bonferroni-Korrektur wurde überdies auf höchste statistische Genauigkeit geachtet, die nur selten in solchem Maß Anwendung findet. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die berichteten Ergebnisse einer hohen statistischen Kontrolle standhalten können und deswegen in ihrer Aussagekraft sehr reliabel sind.

3.5 Zusammenfassung

Die Bildung einer Kohorte von neuropsychologisch untersuchten MS-Patienten, die darauf folgende Erstellung korrespondierender sozialer, klinischer und neuropsychologischer Patientenprofile für Mitglieder der Kohorte und schließlich die Gruppenbil-

dung für die Stellvertretervariablen des *cognitive reserve* bilden somit die Grundlage für die statistische, korrelative und qualitative Analyse des Datensatzes. Zugleich soll dies die Basis für neue Erkenntnisse über die Rolle kognitiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit MS und ihrer Zusammenhänge mit der Theorie des *cognitive reserve* sein.

3.6 Die Neuropsychologische Testbatterie

Zunächst sollen an dieser Stelle die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren und die applizierte Testbatterie vorgestellt werden, um deren Durchführung, Auswertung, Funktionen und diagnostische Möglichkeiten besser erfassen und bewerten zu können.

Die bei dieser Arbeit verwendete Testbatterie zur neuropsychologischen Einstufung des untersuchten Patientenkontingents geht in ihrem Umfang auf hauptsächlich für die Epilepsieforschung verwendete Daten zurück. Da sie sich jedoch über die folgenden Jahre hinweg sowohl als sehr reliabel als auch sehr sensitiv für eine generelle kognitive Einschätzung neurologischer Patienten unterschiedlichster Pathologien herausgestellt hatte, wurde die Testbatterie bald darauf flächendeckend als neuropsychologische Screeninguntersuchung am Bezirkskrankenhaus Regensburg eingeführt.

Das Design selbst setzt sich aus elf verschiedenen Tests zusammen, von denen einige wiederum in differenziertere Subtests untergliedert werden können. Sie alle dienen letztendlich der Erstellung eines kognitiven Profils des Patienten, wobei in den zusammenfassenden Berichten der Neuropsychologen vor allem folgende Kategorien unterschieden werden: Allgemeine kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und Konzentration, Lernen und Gedächtnis, Visuokonstruktion und Visuoperzeption sowie

Problemlösen und Sprache. Somit kann ein umfassendes Bild kognitiver Leistungsfähigkeiten des Patienten unter höchster Sensitivität hinsichtlich möglicher Beeinträchtigungen in den unterschiedlichsten Hirnregionen erstellt werden.

3.6.1 Beschreibung der einzelnen Tests und ihres Ablaufs

3.6.1.1 Ruff 2&7-Aufmerksamkeitstest

Der sogenannte Ruff 2&7-Selective-Attention-Test hat die Zielsetzung, wie im Namen bereits impliziert, die dauerhafte und auch selektive Aufmerksamkeit des Patienten zu überprüfen und damit zur Erstellung eines allgemeinen Aufmerksamkeits- und Konzentrationsprofils beizutragen. Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren sind dafür geeignet.

Nach der Theorie Logans et al., auf deren Ausarbeitungskonzept hin der Test entwickelt wurde, findet Aufmerksamkeitszuteilung vor allem durch zwei zentrale Arten der Prozessverarbeitung statt: Die automatischen Verarbeitung und derjenigen Verarbeitung, die mit Anstrengung verbunden ist (sup>172Logan 1988, sup>173Logan & Klapp 1991).

Der Test selbst stützt sich auf die Prämisse, dass selektive Aufmerksamkeit, also die Fähigkeit des Individuums, seine Aufmerksamkeit gezielt auf relevante Stimuli zu richten und dabei vergleichsweise weniger relevante ausblenden zu können, durch den Vergleich zwischen automatischen und kontrollierten Verarbeitungsprozessen effizient evaluiert werden kann, die nur geringfügige Anforderungen an andere kognitive Prozesse wie beispielsweise das Gedächtnis stellen (sup>174Cicerone 1996).

Der Test selbst besteht aus einem Bleistift und einem Blatt Papier mit den Instruktionen, bestimmte Variablen (immer die Nummern 2 und 7) durchzustreichen und die anderen noch vorhandenen Störvariablen einfach zu ignorieren. Insgesamt hat der

Patient 20 Testversuche zu vervollständigen, die nacheinander in 15-Sekunden-Intervallen ausgeführt werden müssen.

Innerhalb der Versuche, die dem Patienten präsentiert werden, lassen sich noch einmal zwei große Untergruppen zu jeweils zehn Versuchen unterscheiden: *automatic detection trials* und *controlled search trials*.

Im Zuge der erstgenannten Phase erhält der Proband eine Versuchsreihe, in der die gesuchten Zahlen zusammen mit Buchstaben präsentiert werden. Nach der Theorie der Testentwickler werden hierbei vor allem automatische Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit angesprochen, da die abzustreichenden Ziele, also die Zahlen 2 und 7, sich kategorisch von den Störvariablen, den Buchstaben, unterscheiden. Die Detektion dieser kategorischen Unterschiede ist ein automatisierter Prozess, der selbst bei Individuen, die in ihrer Lesefähigkeit teilweise eingeschränkt sind, noch abgerufen werden kann (175Ruff & Allen 1996).

Bei der zweiten zu differenzierenden Versuchsuntergruppe hingegen werden neben den Zielnummern weitere Zahlen als Störvariablen präsentiert, wobei Verarbeitungsprozesse, die mit Anstrengung verbunden sind, und das Arbeitsgedächtnis gezielt abgerufen werden – schließlich gehören Ziel- und Störnummern zur selben Stimuluskategorie, weswegen beide eben genannten Funktionsteilgebiete abgerufen werden müssen, um die geforderte Unterscheidung ausführen zu können.

Die Auswertung dieses Tests erfolgt zunächst grundsätzlich nach klassischer Einteilung in Treffer (*omissions*) und Fehler (*commissions*), wobei in diesem Kontext auch noch komplexere Kategorien und Variablen eine tragende Rolle spielen.

Insgesamt ist die dauerhafte Aufmerksamkeit vor allem durch die Variable der Gesamtgeschwindigkeit definiert, gemessen an der Summe der Geschwindigkeit der *automatic detection* und *controlled search*, und der Gesamtgenauigkeit, die wieder-

um als Summe der Genauigkeiten in den beiden Unterkategorien des Tests dargestellt wird.

Die selektive Aufmerksamkeit dagegen wird aus vier Komponenten ermittelt:

- Einerseits aus der Geschwindigkeit der *automatic detection*, quantifizierbar durch die Gesamtzahl an Zielnummern, die in den zehn Buchstabenversuchen korrekt identifiziert wurden, und der Genauigkeit der *automatic detection*, ausgedrückt durch die Gesamtzahl an Zielnummern, die in den zehn Buchstabenversuchen korrekt identifiziert wurden, dividiert durch die Zahl der Zielnummer und Fehler mal 100.
- Auf der anderen Seite durch die Geschwindigkeit in der *controlled search*, ebenfalls durch die Anzahl der in den zehn Zahlenversuchen als korrekt identifizierten Zielnummern ausgedrückt, und die Genauigkeit in der *controlled search*, die analog zum obigen Modell durch die Anzahl der in den zehn Zahlenversuchen als korrekt identifizierten Zielnummern, geteilt durch die als Zahl der Treffer und Fehler in den Zahlenversuchen mal 100 gemessen wird.
- Mögliche Diskrepanzen in der Analyse setzen sich einerseits aus dem Geschwindigkeitsunterschied, quantifizierbar durch den T-Wert der Geschwindigkeit des *automatic detection* minus dem T-Wert für die Geschwindigkeit des *controlled search*, und dem Genauigkeitsunterschied zusammen, der analog mit den T-Werten für die Genauigkeit bestimmt wird.
- Darüber hinaus spielt auch der Gesamtunterschied eine Rolle, der ebenso anhand der T-Werte für Gesamtgeschwindigkeit und Gesamtgenauigkeit ermittelt wird.

Außerdem werden den verschiedenen Komponenten und Kategorien des Ruff 2&7-Tests laut der Hypothese Ruffs und Allens auch Funktionen spezifischer Hirnregionen zugeschrieben, deren Funktionalität auf diesem Wege geprüft werden kann:

Während sich für Beeinträchtigungen bei der Genauigkeit und der Geschwindigkeit vor allem Assoziationen zur Funktion oder Dysfunktion der rechten Hemisphäre gezeigt haben, können posteriore (temporoparietale) Funktionssysteme mit der automatischen Testkategorie und vor allem frontale (präfrontale) Systeme mit der *control-led search*-Kategorie des Tests korreliert werden (¹⁷⁶Ruff et al. 1992, ¹⁷⁵Ruff & Allen 1996, ¹⁷⁷Strauss et al. 2006, S. 811-836).

3.6.1.2 Rey-Complex-Figure-Test (RCFT)

Der RCFT evaluiert räumliche und visuokonstruktive Fähigkeiten sowie das visuelle, also nonverbale Gedächtnis. Adäquate Altersgrenzen reichen von 6 bis 93 Jahren.

Als einer der ältesten neuropsychologischen Tests mit Erstentwicklung bereits 1941 durch Rey (¹⁷⁸Rey 1941) und Weiterentwicklung durch Osterrieth (¹⁷⁹Osterrieth 1944) kann man auf eine lange Geschichte und zahlreiche Erfahrungen zurückgreifen – nicht nur deswegen ist er heute einer der zehn meist genutzten neuropsychologischen Tests (¹⁸⁰Rabin et al 2005).

Seine Beliebtheit liegt wohl darin begründet, dass mit seiner Hilfe zahlreiche verschiedene kognitive Funktionen getestet werden können: Problemlösungskapazitäten, Organisationsfähigkeit, Planungsfähigkeit, aber auch perzeptive und motorische Funktionen sowie solche, die das episodische Gedächtnis betreffen (¹⁸¹Meyers & Meyers 1995).

Die Materialien umfassen lediglich mehrere leere Blätter Papier und die Rey-Osterrieth-Figur. Im sogenannten *copy*-Teil des Tests erhält der Patient den Arbeitsauftrag, diese zunächst abzuzeichnen. Hat er die Aufgabe nach seinem Verständnis erfüllt,

wird ihm 30 Minuten später beim *delayed recall* noch einmal die Aufgabe erteilt, die Figur, dieses Mal allein aus dem Gedächtnis, auf ein leeres Blatt Papier zu zeichnen. Tatsächlich hat man in Studien keinen großen Unterschied zwischen *intermediate* und *three minutes delayed recall* nachweisen können (¹⁸¹Meyers & Meyers 1995), weswegen in der in dieser Arbeit verwendeten Testbatterie auch nur letzterer gefordert wird.

Daneben scheint auch die gewählte Länge des Delays, also der Zeitverzögerung nach der die Figur noch einmal gezeichnet werden muss, insgesamt gesehen die Leistungen im *recall*-Teil nicht zu beeinflussen, vorausgesetzt, sie wird kürzer als eine Stunde bemessen (¹⁸²Berry & Carpenter 1992). In der Tat fand man, dass am meisten in den ersten paar Minuten nach dem Abzeichnen selbst vergessen wird (¹⁸³Loring et al. 1990, ¹⁸²Berry & Carpenter 1992, ¹⁸⁴Chiulli et al. 1995, ¹⁸⁵Mitrushina et al. 2005).

Nach dem *delayed recall* wird zudem noch ein *recognition*-Untertest durchgeführt, der nach den Elementen der Figuren von Rey und Taylor entwickelt worden ist. Dabei werden auf vier Seiten verteilt 24 Figuren zufällig in zwei Spalten pro Seite angeordnet. Der Proband ist dann aufgefordert, genau die zwölf Figuren einzukreisen, die Teil der ursprünglich gezeichneten Rey-Figur waren.

Die Durchführung des Tests ist sehr einfach, wobei lediglich beim *copy*-Teil vom Untersucher einige Punkte beachtet werden müssen. Um die Strategie des Probanden beim Abzeichnen der Figur für die Auswertung am besten nachzuvollziehen, eignet sich in erster Linie die Buntstift-Methode, die auch in dieser Testbatterie Verwendung findet: Dabei wird dem Patienten immer, wenn er einen Teil der Zeichnung vollendet hat, ein Stift mit unterschiedlicher Farbe gereicht, wobei vom Untersucher die Reihenfolge der Farben notiert wird. Der Untersucher selbst verwendet drei oder vier

verschiedenfarbige Stifte und wechselt diese ungefähr zum selben Zeitpunkt wie der Proband in der Konstruktion der Figur aus.

Alternativ kann auch die *flow-chart*-Methode verwendet werden, bei der der Untersucher die Strategie des Patienten durch entsprechende Pfeile oder Zahlen in seiner Zeichnung angibt. Jedoch haben Studien gezeigt, dass die Buntstift-Methode gerade bei der Auswertung qualitativer Aspekte schnellere und bessere Ergebnisse erzielt. (186Ruffolo et al. 2001).

Die Auswertungen umfassen typischerweise einen *copy*-Score, der einerseits die Genauigkeit der Ursprungszeichnung misst und dabei visukonstruktive Leistungen einzuschätzen vermag, andererseits auch die Zeit umfasst, die der Proband zum Abzeichnen aufwenden muss. Zudem sind darin ein *delayed recall*-Score, der Aussagen darüber macht, wie viel von der Figur über die Zeit hinweg behalten werden konnte, sowie ein *recognition*-Score enthalten, der die Anzahl der korrekt identifizierten Figuren angibt.

In der Tat gibt es aber mannigfaltige Vorschläge für Auswertungskriterien, wobei manche eher die Genauigkeit des *copy* und *recall*, also die Quantität, unterstreichen, während andere auch die Qualität mit in Betracht ziehen, also die Organisation, Fragmentierung, Symmetrie und Unachtsamkeiten.

In jüngster Zeit geht der Trend vor allem in Richtung allumfassender, multivarianter Messungen von Strategie und Organisation (187Knight 2003). Auch die neuropsychologische Diagnostik dieser Untersuchungen führt dabei qualitative Einschätzungen durch, die jedoch aufgrund der nicht gegebenen Vergleichbarkeit hier nicht stärker gewichtet werden sollen.

Das visuelle Gedächtnis wird vor allem in Form der *copy*-Subkategorie und dabei mit Mitteln der Genauigkeit untersucht. Wie auch die in Studien erfasste überwiegende

Mehrheit der Untersuchenden (76%) verwendet das Regensburger Team der Neuropsychologie für die Auswertung das 36-Punkte-Modell von Leszak (188Lezak 2012).

Dabei wird die Figur in 18 auswertbare Elemente unterteilt, für die jeweils 0.5 bis zwei Punkte vergeben werden können, abhängig von der Genauigkeit, Fehler und Lokalisation der Kopie. Zwei Punkte werden angerechnet, wenn die Figur richtig abgezeichnet ist und auch richtig platziert wurde, ein Punkt, wenn sie zwar richtig abgezeichnet, aber nur schlecht platziert wurde und 0.5 Punkte, wenn die Figur fehlerhaft ist und nicht richtig platziert wurde. Keine Punkte werden dagegen vergeben, wenn ein Element fehlt oder nicht erkennbar ist. Zusammengenommen ist somit der höchste erreichbare Wert 36.

Bei der *recognition*-Kategorie gilt eine Antwort dann als korrekt, wenn das richtige Element eingekreist wurde oder wenn das falsche Element korrekterweise nicht eingekreist wurde. Die maximal erreichbare Punktzahl ist hier somit 24. Falsch-positive und falsch-negative Werte werden ebenfalls notiert.

Bezüglich der Hirnregion, auf deren Schädigung anhand dieses Tests geschlossen werden kann, liefert der *copy*-Teil des Tests mit seinen Forderungen an die Abstraktionsleistung des Probanden einerseits ein Bild der Funktionen des Frontallappens und der des Parietallappens andererseits, wenn die visuokonstruktiven Elemente im Testdesign bedacht werden (189Pillon 1981), wobei hier die Seite der Schädigung keine Rolle spielt (190Visser 1973, 191Binder 1982, 192Akshoomhoff et al. 2002, 193Trojano et al. 2004).

Darüber hinaus bietet der Wiedererkennungsabschnitt Grundlagen für die Einschätzung der Funktionalität rechts-temporaler Prozesse (194Loring et al. 1988), wobei sich der Test gerade bei der Vorhersage der Lateralisation der Schädigung als nicht gänz-

lich aufschlussreich erwiesen hat (Loring et al. 1988, ¹⁹⁵Lee et al. 1989, ¹⁷⁷Strauss et al. 2006, S. 811-836).

3.6.1.3 California-Verbal-Learning-Test (CVLT)

Der CVLT setzt sich in erster Linie zum Ziel, verbales Lernen und das verbale Gedächtnis zu prüfen. Dafür werden mehrere Versuche an *listen-lern*-Aufgaben genutzt, wobei die Altersspanne von 16 bis 89 Jahren reicht.

Die Beliebtheit dieses Testverfahrens lässt sich darauf zurückführen, dass im Gegensatz zu den zahlreichen anderen verfügbaren Tests, die verbales Lernen und Gedächtnis zu evaluieren versuchen, damit auch eine Aussage darüber getroffen werden kann, wie die Information gelernt und wieder abgerufen wird (¹⁹⁶Delis 2000).

Die Standardform des Tests wertet sowohl Wiederabruf und Wiedererkennung zweier Wortlisten durch sofortige und verzögerte Gedächtnisprüfungen aus. Beide Listen, Liste A und B, bestehen jeweils aus 16 Wörtern, wobei je vier Wörter aus gleichen semantischen Kategorien stammen, die jedoch nie nacheinander auftauchen: Bei Liste A sind dies Fischsorten, Kleidungsstücke, Gemüsearten und Haushaltsgeräte, während Liste B auch Gemüse und Tiere enthält, jedoch zwei neue Kategorien, nämlich Musikinstrumente und Teile eines Hauses, hinzufügt.

In den ersten fünf Versuchen wird der Patient aufgefordert, direkt nach Präsentation der Liste A diejenigen Wörter wiederzugeben, die sich auf dieser Liste befanden. Daraufhin schließt sich ein Versuch an, da dasselbe mit der sog. Störliste B geschehen soll.

Im Anschluss folgen zwei Versuche: Einer mit freier Wiedergabe der Wörter nach kurzer Verzögerung und ein weiterer, bei dem die Wiedergabe der Wörter, wiederum nach kurzer Verzögerung, mithilfe von Tipps des Untersuchers erfolgen soll. Dem

schließt sich eine 20-minütige Pause an, in der die nonverbalen Tests durchgeführt werden. In einem letzten Schritt wird dann eine freie Wiedergabe nach langer Verzögerung, eine assistierte Wiedergabe nach langer Verzögerung und eine einfache Ja/Nein-Wiedererkennungsaufgabe von Liste A mit dem Patienten durchgeführt.

Dieser Test stellt sich gerade dadurch als sehr guter Screeningparameter für kognitive Beeinträchtigungen dar, da es vom Probanden die Fähigkeit abverlangt, eine Liste von Wörtern unter wechselnden Bedingungen wiederzugeben: bei freier und assistierter Wiedergabe sowie bei Wiedererkennung.

Da für die Auswertung des California-Verbal-Learning-Tests mehr als 50 Roh- und Standardwerte gefordert sind, wird sie meist nicht mehr von Hand angefertigt, sondern von einer eigenen Software vorgenommen. Dabei werden für die Standardwerte Alter und Geschlecht normiert, sodass letztendlich mehr als 260 Variablen zur Verfügung stehen.

Hierbei wird eine ganze Liste an Parametern quantifiziert:

- Gesamtleistung bei Wiedergabe und Wiedererkennung bei allen Versuchen
- Lernstrategien, wie dem semantischen Clustering, dem Clustering nach Reihenfolge oder dem subjektiven Clustering
- *primacy-recency*-Effekt
- Rate des bei jedem Versuch neu Gelernten
- Konsistenz in Bezug auf die Wiedergabe bei allen Versuchen
- Ausmaß der potentiellen Angeschlagenheit gegenüber proaktiven und retroaktiven Störfaktoren
- Behalten von Informationen über kürzere und längere Zeiträume
- durchschnittliche Verbesserung der Wiedergabe durch Assistenz und Wiedererkennungstests
- Indikatoren für die relative Funktionsfähigkeit von Informationsaufnahme

- Speicherung und Abruf
- Analysen von Fehler durch Störfaktoren
- Wiederholungsfehler bei der Wiedergabe
- Analysen der falsch-positiven Werte beim Wiedererkennungstest
- Indikatoren über die Mühe, die bei der Ausführung des Tests gegeben wurde

Die im Zuge des Tests besonders geforderten, in ihrer Intaktheit essentiell wichtigen Hirnprozesse sind hierbei überwiegend links-temporal (¹⁹⁷Saykin et al. 1999) und frontal (¹⁹⁸Johnson et al. 2001) gelegen, wobei letztere vor allem beim verzögerten Wiederabruf ko-aktiviert wird (¹⁷⁷Strauss et al. 2006, S. 730-734).

3.6.1.4 Wechsler-Logical-Memory

Der Wechsler-Logical-Memory-Test evaluiert, wie der Name selbst schon suggeriert, in der Form, wie er in der in unserer Studie verwendeten Testbatterie durchgeführt wird, das auditive Kurzzeitgedächtnis und die Gesamtleistung des verbalen Gedächtnisses.

Der Test selbst ist noch immer einer der am häufigsten angewandten Tests, wenn es darum geht, Gedächtnisstörungen neuropsychologisch zu bewerten (¹⁹⁹Borum & Grisso 1995, ²⁰⁰Lees-Haley 1995, ²⁰¹Camara et al. 2000, ¹⁸⁰Rabin et al. 2005).

In seiner Gesamtheit besteht dieser Test aus sieben Subtests:

- persönliche und gegenwärtige Informationen
- mentale Kontrolle
- Zahlenreihen vorwärts und rückwärts
- visuelle Wiedergabe
- assoziatives Lernen
- logisches Gedächtnis

Von all diesen Subtests ist für die hier vorgenommene Patientenevaluation lediglich jener von Bedeutung, der das logische Gedächtnis prüft. Dabei wird der Proband aufgefordert, zwei Geschichten, die ihm gerade vom Untersucher laut vorgelesen wurden, einmal direkt nachher und einmal nach kurzer Verzögerung wiederzugeben.

Evaluiert werden können mithilfe dieses Tests vor allem die Funktionstüchtigkeit und Intaktheit links-frontaler (sup>202Markowitsch 2000, sup>203Schacter et al. 2000) und links-temporaler Funktionen. Erstere zeigen dabei stärkere Korrelationen mit dem direkten Abruf, der zudem auch gleichzeitig Auskunft über das Arbeitsgedächtnis geben kann. Letztere hingegen sind bevorzugt mit der verzögerten Abrufaufgabe des Tests assoziiert (sup>202Markowitsch 2000, sup>203Schacter et al. 2000).

Zudem können durch eine Auswertung der entsprechenden Scores auch qualitative Aussagen über Enkodierungsfähigkeiten und Strategien des Gedächtnisses getroffen werden (sup>177Strauss et al. 2006, S. 760-778).

3.6.1.5 Trail-Making-Test (TMT)

Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis sind die vier vorrangigen Eigenschaften, die mithilfe des TMT bewertet werden können. Dabei reicht die optimale Altersspanne von 15 bis 89 Jahre.

Der Test, der ursprünglich als Teil der Army-Individual-Test-Battery (sup>204*Army Individual Test Battery* 1944) konzipiert und schließlich 1955 von Reitan angepasst worden ist, besteht wiederum aus zwei unterschiedlichen Subtests:

In Teil A – in der Forschungsliteratur als TMT A bezeichnet – muss der Proband 25 eingekreiste Nummern, die zufällig auf einem Blatt Papier angeordnet wurden, in der richtigen Reihenfolge durch Bleistiftlinien verbinden. In Teil B wird dann die Schwie-

rigkeit erhöht, da zusätzlich zu den Zahlen auch Buchstaben in der richtigen Reihenfolge verbunden werden müssen und dies immer abwechselnd mit den Zahlen geschieht.

Zu den Durchführungsrichtlinien wurde von den Autoren ein Zeitlimit für Teil B von fünf Minuten (300 Sekunden) gewählt, um zu lange Testzeiten und Frustrationsraten der Probanden zu verhindern. Alle Werte über fünf Minuten werden nach diesem Schema einfach mit 300 oder 301 Sekunden bewertet. (205Heaton et al. 2004, 206Lucas et al. 2005). In der Standarddurchführung wird dem Probanden in dieser Testbatterie zudem ein Übungsgang ohne Zeitgrenze jeweils für Teil A und B ermöglicht.

Die Auswertung wird klassisch unter Zuhilfenahme der für erfolgreiche Durchführung des Tests benötigten Zeit in Sekunden vorgenommen, wobei aufgrund der entschieden unterschiedlichen Anforderungen beider Subtests an die Probanden von vielen Untersuchern und so auch in unserem Datensatz zwei unterschiedliche Auswertungen jeweils für die zwei unterschiedlichen Teile A und B vorgenommen werden.

Tatsächlich fordert nämlich Teil B neben den allgemeinen Anforderungen, die auch dem Teil A entsprechen, also die des genauen Verfolgens einer Sequenz von Zahlen unter schneller Durchführung, außerdem noch eine komplexere Anforderung an die Aufmerksamkeit, da alternierende Aufgaben in Form von Zahlen und Buchstaben erfüllt werden müssen.

Aus diesem Grund werden beide Tests für die Erstellung des Leistungsprofils des Patienten für die in dieser Arbeit verwendete Testbatterie unterschiedlichen Funktionssystemen zugeteilt: Der TMT A leistet dabei einen Beitrag zur allgemeinen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsbeurteilung, während der TMT B zur Gruppe der Tests für visuokonstruktive und -perzeptive Leistungen gezählt wird.

Gemessen werden beim TMT in Teil A klassischerweise frontale und parietale Leistungen in Verbindung mit Hand-Augen-Koordinationsfähigkeiten, wobei bei Teil B überwiegend die frontalen Bereiche des Gehirns im Vordergrund stehen (²⁰⁷Schreiber et al. 1976, ²⁰⁸Wedding 1979, ²⁰⁹Hom & Reitan 1990, ²¹⁰Heilbronner et al. 1991, ²¹¹Reitan & Wolfson 1994, ²¹²Reitan & Wolfson 1995, ²¹³Demakis 2004). Hierbei zeigt sich vor allem die dorsolaterale Region als am einflussreichsten für Störungen, während inferiore (ventromediale/orbitofrontale) Bereiche bei funktioneller Beeinträchtigung nur wenig Korrelation mit Testscores der Probanden zeigten (¹⁷⁷Strauss et al. 2006, S. 655-672).

3.6.1.6 Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene III

Das Ziel des Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) liegt darin, eine Aussage über die generellen intellektuellen Fähigkeiten Erwachsener Auskunft zu geben und damit allgemeine Aussagekraft über ein basales kognitives Leistungsprofil zu erhalten. Getestet werden können Probanden im Alter zwischen 16 und 89 Jahren.

Seit Jahrzehnten bereits spielt die WAIS (Wechsler-Adult-Intelligence-Scale) eine entscheidende Rolle für unser Denken über die generelle Intelligenz und deren neuropsychologische Testung im Alltag.

Tatsächlich ist er der am meisten angewandte Test unter den neuropsychologischen Testbatterien (²¹⁴Butler et al. 1991, ²⁰⁰Lees-Haley 1996, ²⁰¹Camara et al. 2000, ¹⁸⁰-Rabin et al. 2005) und wird heute als „Goldstandard“ der Intelligenzmessung bezeichnet (²¹⁵Ivnik et al 1992), nicht nur weil er zuverlässig Auskunft über das generelle Level der Intelligenz eines Patienten liefern kann, sondern auch die Präsenz oder Abwesenheit signifikanter intellektueller Einschränkungen reliabel erfasst und dabei

Rückschlüsse auf mögliche pathologische Veränderungen in Funktionssystemen zu lässt (188Lezak 2012).

Insgesamt besteht die überarbeitete Version III aus 14 Subtests, die in Anpassung an moderne Forschungserkenntnisse, theoretischen Überlegungen und negativen Erfahrungen aus Frühversionen entstand. Von eben diesen 14 Subtests wurde in den für diese Arbeit verwendeten neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen jedoch lediglich auf sieben zurückgegriffen, um einen Überblick über die Funktionalität der jeweils übergeordneten Funktionssysteme zu erhalten (177Strauss et al. 2006, S. 283-307).

Gemeinsamkeiten Finden, Allgemeines Wissen

Im Falle des verbalen Verständnisses wurde aus diesem Grund der Test des Gemeinsamkeiten Findens (Similarities) in die Testbatterien integriert, bei dem der Proband erkennen muss, durch welches Konzept zwei Begriffe miteinander in Beziehung stehen. Über dasselbe hierarchisch übergeordnete Subsystem gibt auch der Test des Allgemeinen Wissens Auskunft, bei dem die Patienten mündlich Sachfragen zu beantworten haben.

Zahlenreihe vorwärts und rückwärts

Die Funktionstüchtigkeit des Arbeitsgedächtnisses hingegen überprüft die sogenannte Zahlenreihe, bei der der Proband eine ihm präsentierte Zahlenreihe zunächst vorwärts und dann rückwärts in der richtigen Reihenfolge wiedergeben muss, und ist

zusätzlich auch der Test des Allgemeinen Verständnisses, der dem Probanden Erklärungen zu Fragen über höhere Konzepte und soziale Kontexte abverlangt.

Bilder Ergänzen und Mosaik-Test

Für die Untersuchung der Organisation der Wahrnehmung hingegen wurden der Bilder Ergänzen- und der Mosaik-Test ausgewählt.

Ersterer fordert den Patienten dazu auf, in Bildern den wichtigen fehlenden Teil zu benennen und diesen durch klare Gestik anzudeuten. Beim Mosaik-Test hingegen muss der Proband Bilder und Muster, die aus zwei Farben bestehen, korrekt mithilfe von entsprechend Blöcken replizieren.

Zahlen-Symbol-Test

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit schließlich wird über den sogenannten Zahlen-Symbol-Test geprüft, bei dem der Proband in 120 Sekunden Symbole, die mit einer bestimmten Zahl gepaart wurden, zu entsprechenden willkürlich angeordneten Zahlenkombinationen kopieren muss. Die Testergebnisse werden beim Welcher-Intelligenztest typischerweise mit einer Referenzgruppe Gleichaltriger normiert, um so altersspezifische Werte zu erlangen.

Untersuchte und in ihrer Funktionsweise auf Korrektheit geprüfte Hirnregionen stellen sich für die verschiedenen Subtests als unterschiedlich dar, sind jedoch auf Basis der bereits erwähnten einzuschätzenden Funktionssysteme ableitbar.

Während beim Bilder Ergänzen rechts-frontale und parietale Regionen (137Kolb & Whishaw 1990) eine große Rolle spielen und beim Gemeinsamkeiten Finden eher links-frontale, sind dies bei der Zahlenspanne eher links-frontale, aber auch subkortikale.

Überdies ist dieser Test sensitiv für die Beurteilung thalamo-kortikaler Verarbeitungsprozesse. Der Mosaiktest wiederum spricht rechts-frontale und parietale (137Kolb & Whishaw 1990) Prozesse besonders an, während es für den Zahlen-Symbol-Test frontale und parietale Teilbereiche sind und beim Allgemeinen Verständnis links-frontale.

3.6.1.7 Controlled-Oral-Word-Association-Test (COWA)

Beim COWA findet eine Überprüfung der sogenannten lexikalischen Wortflüssigkeit statt (216Benton 1968, 217Benton & Hamsher 1989, 218Spreen & Strauss 1991) und hilft dabei, den Patienten bezüglich seiner sprachlichen Fähigkeiten einzuordnen.

Das Testdesign beruht darauf, dass dem Patienten in drei Testdurchläufen drei Buchstaben nacheinander vorgegeben werden, zu denen er in einer Minute jeweils so viele Wörter wie möglich nennen muss, die denselben Anfangsbuchstaben tragen, ausgenommen Zahlen, Buchstaben des Alphabets und gleiche Wörter mit unterschiedlichem Präfix.

Die Auswahl der drei Buchstaben ist dabei so konstruiert, dass der erste mit einer sehr hohen Häufigkeit als Anfangsbuchstabe von Wörtern verwendet wird, während der zweite und der dritte Buchstabe jeweils mit abnehmender Häufigkeit diese Voraussetzungen erfüllen. Um sprachliche Feinheiten der unterschiedlichen Länder und

Regionen auszugleichen, wurde für jedes Land ein separates Tripel an Buchstaben vorgeschlagen. Für die deutsche Sprachregion werden daher B, K und S verwendet. Zudem wird, um eventuelle Verständnisprobleme des Probanden bei Ausführung der Aufgabe auszuschließen, zunächst ein Probedurchgang mit dem häufig auftretenden Buchstaben M vorgenommen, der dann beendet ist, wenn der Patient zwei Wörter mit diesem Anfangsbuchstaben assoziieren konnte.

Wichtig ist es für diesen Test, auch das normale Intelligenzniveau des Patienten bei der Auswertung miteinzubeziehen, da Studien erwiesen haben, dass auch gesunde Patienten mit generell geringeren intellektuellen Fähigkeiten im Durchschnitt weniger gut abschneiden als die ihnen zugeteilten gesunden Kontrollprobanden eines höheren intellektuellen Levels (219Crawford et al. 1992).

Als Grundlage für eine Auswertung und Vergleichbarkeit der Testergebnisse gelten die Wörter, die in einer Minute in allen drei Testversuchen gefunden werden konnten. Weiterhin werden auch Fehler mit in die Evaluation des Testergebnisses einbezogen, beispielsweise Wiederholungen oder auch vom Probanden vorgeschlagene Wörter, die es so im Sprachgebrauch nicht gibt.

Die verbale Wortflüssigkeit konnte dabei in Studien vor allem als Funktion der frontalen Hirnstrukturen identifiziert werden, wobei Einbußen im Bereich des linken Frontallappens üblicherweise mit stärkeren Auswirkungen auf dieses Funktionssystem assoziiert werden als solche der rechten frontalen Hemisphäre (220Ramier & Hécaen 1970, 221Perret 1974, 222Miceli et al. 1981).

Des Weiteren konnte Benton (216Benton 1968) die genaue Einschätzung der Reduktion der Wortflüssigkeit bei Patienten mit Läsionen des linken Frontallappens nicht nur auf circa ein Drittel beziffern, sondern fand auch heraus, dass Einschränkungen

bei bilateralen Läsionen die verbale Produktivität sogar noch weiter einschränken (188Lezak 2012).

3.6.1.8 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung misst, wie aus dem Begriff selbst hervorgeht, die sogenannte *alertness*, also den allgemeinen Wachzustand, durch den man möglichst adäquat und in annehmbarer Zeit auf bestimmte Anforderungen, die im Alltag an ihn gestellt werden, reagieren kann.

Zu unterscheiden ist bei der Begriffserhebung jedoch das sogenannte tonische *arousal*, das sozusagen den allgemeinen Aufmerksamkeits- und Wachheitszustand wiedergibt, der im Tagesverlauf durchaus von Höhen und Tiefen gezeichnet sein kann, und ein phasisches *arousal*, das wiederum die spezifische Aufmerksamkeit bezeichnet, die immer dann gefordert ist, wenn eine erhöhte Reaktionsbereitschaft (*orienting*) verlangt wird (223Posner & Petersen 1990).

Experimentell wird letztere vor allem in zwei unterschiedlichen Versuchsaufbauten erfasst: Einmal wird dem Probanden vor dem Zielstimulus ein Warnsignal erteilt und im zweiten Durchgang findet derselbe Test ohne vorheriges Warnsignal statt; in beiden Fällen jedoch wird das *arousal* durch Reaktionszeitmessungen analysiert.

Laut neueren Untersuchungen (224Sturm et al. 1999) wird neben dem phasischen, das als kurzfristige Fokussierung der Aufmerksamkeit gewertet wird, auch noch das intrinsische *arousal* unterschieden, das im Prinzip mit Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum gleichzusetzen ist.

Gerade bei diesen beiden Formen kann vor allem eine zeitliche Komponente bei der Aufmerksamkeitszuteilung beobachtet werden, die von einer räumlichen abzugrenzen ist (225Coull & Nobre 1998, 226Miniussi et al. 1999, 227Nobre 2001): Bei der zeitli-

chen Fokussierung der Aufmerksamkeit gelangt das Individuum zu höherer relativer Reaktionsbereitschaft, sein Output erhöht sich also, während der räumliche Aspekt vorrangig die Perzeption der Umgebung und des Reizes und damit den Input optimiert.

Bei der Durchführung des Tests werden vier Blöcke mit je 20 Zielreizen nach genau vorgeschriebener Reihenfolge durchgeführt. Dabei wird im 1. und 3. Durchgang ohne Warnton gearbeitet, während im 2. und 4. Durchgang der Patient durch einen Warn-ton auf den Zielreiz vorbereitet wird.

Vor jedem Block wird vom Untersucher angegeben, um welche Art von Block es sich handelt und ob der Patient ein Warnsignal zu erwarten hat. Darüber hinaus werden vor jedem Durchgang Übungsversuche angeboten. Sollten Auslassungen oder verfrühte Reaktionen auftreten, werden die Versuche bis zu fünf Mal wiederholt.

Im Zuge der Auswertung werden darauf folgend für jeden Durchgang Mittelwert, Median und Standardabweichung der Reaktionszeiten, Auslassungen und Fehlreaktionen sowie die sogenannten Antizipationen, also die Reaktionen auf den Warnton, angegeben.

Um diese Aufmerksamkeitsprozesse im Hinblick auf Reaktionszeiten auszuwerten, ist es essentiell, sich die Aussagekraft der verschiedenen Variablen vor Augen zu führen: Die mittlere Reaktionszeit gibt die allgemeine Verarbeitungsgeschwindigkeit an und liefert somit auch Hinweise auf eine eventuelle Verlangsamung. Die Variabilität der Reaktionszeit (Standardabweichung) kann hingegen vor allem als Parameter für Stabilität und Kontinuität der allgemeinen Leistungsfähigkeit aufgefasst werden, wobei variable Reaktionszeiten hier in sogenannten *lapses of attention* (²²⁸van Zomeren 1988) ihre Ursache haben können. Daneben zeigt der Verlauf der Reaktionszeiten auch allgemeine Trends an.

Bildgebende Studien zu neuroanatomischen Korrelationsgebieten der *alertness* konnten eine eindeutige Beteiligung der rechten Hemisphäre frontal, parietal, im Bereich des Thalamus und des Hirnstammes nachweisen, die im Falle einer Orientierung und Zuteilung von Aufmerksamkeit koaktiviert werden (229 Fimm & Zimmermann 2007).

Im Zuge der phasischen *alertness* konnte außerdem eine zusätzlich auftretende Aktivität der linken Hemisphäre im Bereich des Frontallappens und Parietallappens beobachtet werden, deren Aktivierung jedoch von Forschern eher im Zusammenhang mit allgemeinen selektiven Aufmerksamkeitsprozessen gesehen wird als mit zusätzlicher *alertness*. (230 Sturm & Willmes 2001).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass auffällige Werte in der Testbatterie zur Alertness direkt mit Beeinträchtigungen in eben diesen Hirnregionen, die vor allem frontal, subkortikal und thalamo-kortikal sind, einhergehen.

3.6.1.9 Ray-Visual-Design-Verbal-Learning-Test (RVLT)

Der RVLT evaluiert den sofortigen Abruf, das Lernen und schließlich die Wiedererkennung visuellen Materials, prüft deshalb vor allem das nonverbale Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis.

Hierbei werden dem Probanden in fünf Testversuchen 15 verschiedene Items präsentiert, die sich jeweils aus zwei visuellen Elementen zusammensetzen, wie zum Beispiel einem Kreis mit einem Punkt in der Mitte. Daraufhin wird er aufgefordert, so viele Items wie möglich aus seinem Gedächtnis heraus noch einmal auf ein Blatt Papier zu zeichnen. An diesen sofortigen freien Abruf schließt sich noch eine Phase der Wiedererkennung an. Die Auswertung richtet sich nach der Zahl der noch reproduzierbaren Items.

Der RVDLT dient somit in erster Linie der Überprüfung rechts-frontaler und rechts-temporaler Hirnregionen in Bezug auf deren fehlerfreies Arbeiten. Beim zweiten Teil mit seiner *delay*-und *recognition*-Anforderung werden hingegen vor allem rechts-temporale Bereiche erfasst.

Außerdem kann unter Zuhilfenahme des Vergleichs der Subscores in diesen beiden Abschnitten eine Aussage über Funktionsfähigkeit von Enkodierungsprozessen gemacht werden: Erweist sich nämlich die Reproduzierbarkeit des Materials als eingeschränkt bei noch guten Leistungen in der Wiedererkennung, kann davon ausgegangen werden, dass das Gedächtnisproblem hauptsächlich auf Abrufschwierigkeiten zurückgeführt werden kann und weniger auf Einspeicherungsdefizite. Zeigen sich hingegen beide Testwerte signifikant schlecht, so liegt die Ursache wohl in einer nur sehr schlechten Enkodierung des zu lernenden Materials (¹⁸⁸Lezak et al 2012).

3.6.1.10 Corsi-Blockspanne

Die sogenannte Corsi-Blockspanne, auch Corsi-Tapping-Test genannt, wird vor allem zur Einschätzung der Intaktheit der visuellen Gedächtnisspanne angewandt und kann damit Auskunft über die allgemeine Funktionstüchtigkeit des nonverbalen Gedächtnisses und die konkrete nonverbale Gedächtnisspanne des Patienten geben.

Dabei wird auf einem Brett mit neun sogenannten Corsi-Würfeln dem Probanden in 24 Testversuchen eine bestimmte Sequenz vorgezeigt, die von ihm gleich darauf nachgetippt werden muss (²³¹Milner 1971, ²³²Mittenberg et al. 1989). Bei jeder dritten richtigen Wiedergabe wird die Sequenz um einen weiteren Block erhöht. Vor allem Patienten mit Beeinträchtigungen der rechten temporalen Hirnregionen, und dort vor allem des Hippocampus, zeigen in dieser Aufgabe Beeinträchtigungen.

Schlechte Testscores im Corsi-Tapping konnten in der Forschungsliteratur mit rechts-frontalen Funktionseinbußen, aber auch solchen des subkortikalen Lagers assoziiert werden. Die Sensitivität des Tests ist außerdem auch für thalamo-kortikale Verarbeitungsprozesse und damit die Detektion möglicher Verlangsamung gegeben (188 Lezak et al. 2012).

3.6.1.11 Semantic-Fluency-Test

Der Semantic-Fluency-Test wiederum hat zum Ziel, die semantische, also auf Wortbedeutungen beruhende Wortflüssigkeit zu untersuchen, während die lexikalische Wortflüssigkeit, wie bereits erwähnt, durch den COWA-Tests eingestuft werden kann. Somit gibt auch der Semantic-Fluency-Test wichtige Hinweise im Hinblick auf ein generelles Einschätzungsprofil des Patienten in Bezug auf Sprache und Exekutive Funktionen.

Bei der Durchführung des Tests wird dem Probanden die Aufgabe gestellt, in einem Zeitraum von einer Minute so viele Tiere wie möglich zu nennen. In einem zweiten Durchgang wird derselbe Arbeitsauftrag mit demselben Zeitlimit an den Patienten gerichtet, wobei sich lediglich die Kategorie der zu findenden Wörter auf Lebensmittel ändert.

Damit ist dieser Test, der auf die Entwicklung Thurstones aus dem Jahre 1938 zurückgeht und somit auf eine lange und breite neuropsychologische Einsatzgeschichte zurückblicken kann, gerade auch im Hinblick auf subtile Veränderungen sensitiv, die eine verminderte Leistung exekutiver Funktionen hervorrufen.

Durch Überprüfung besonders dieser zwei unterschiedlichen Wortgruppen nämlich, bei der mit Tieren Dinge beschrieben sind, die von der Natur erzeugt wurden, mit Le-

benmittel dagegen überwiegend artifizielle, vom Menschen geschaffene Produkte, können auch sehr feine Funktionsstörungen, die eben nur eine der zwei Unterkategorien betreffen, erfasst werden.

Bei der Auswertung wird die Summe aus allen in beiden Durchgängen gefundenen Wörtern gebildet, wobei bei der Kategorie Tiere auch ausgestorbene und magische Wesen gemäß den Standards noch zugelassen werden, Eigennamen wie beispielsweise Bello oder Dinko hingegen nicht gewertet werden. Auch Wiederholungen, falsche Wörter und geringfügige Variationen bereits vorgeschlagener Tiere werden nicht in die Wertung miteinbezogen.

Ebenso werden auch die Fehler auf ihre qualitative Aussagekraft hin untersucht – beispielsweise häufiger auftretende Wiederholungen als Zeichen von Perservationen oder Rückgriffe in alte Kategorien als Zeichen einer verminderten Leistungsfähigkeit bezüglich mentalen Shiftings.

Zahlreiche Studien konnte bereits ein schlechteres Abschneiden von Probanden beim Semantic-Fluency-Test mit verminderter Funktionalität frontaler Strukturen zeigen (²³³Milner 1964, ²²⁰Ramier & Hecaen 1970, ²³⁴Perret et al. 1974, ²³⁵Baldo et al. 2001, ²³⁶Levin et al. 2001). In erster Linie zeigten sich hierbei die Strukturen der linken Seite als maßgebend, wobei den dorsolateralen und striatalen Bereichen eine hervorgehobene Rolle zukommt (²³⁷Stuss et al. 1998).

Zusätzlich haben gerade auch jüngere Untersuchungsergebnisse eine Beteiligung temporaler Strukturen, vor allem diejenigen der linken Seite, nachgewiesen (²³⁸Henry & Crawford 2004, ²³⁹Henry et al. 2004, ¹⁷⁷Strauss et al. 2006, S. 499-522).

3.6.2.Die sechs neuropsychologischen Funktionsgebiete und die entsprechende Testzuteilung

Um in dieser breiten Masse an Tests einen Überblick über die kognitiven Leistungen der Patienten zu erhalten und diese auch zusammenfassend bewerten zu können, wurden die Performancescores der Patienten in Übereinstimmung mit der routinemäßigen Vorgehensweise in der Neuropsychologie in einem Folgeschritt als Grundlage der zusammenfassenden Beurteilung von fünf Subsystemen kognitiver Leistungen herangezogen. Diese Gebiete richteten sich an den zentralen Fähigkeiten aus, nach denen gemeinhin kognitive Leistungslevel beurteilt werden.

3.6.2.1 Lernen und Gedächtnis

Zur Beurteilung des Funktionssystems Gedächtnis wurden nicht nur die Wechsler Memory Scale und der California-Verbal-Learning-Test zu Überprüfung der verbalen Gedächtnisanteile angewendet, sondern auch die Corsi-Blöcke, der RVDVLT und die RCFT-Retention zur Einschätzung der nonverbalen Anteile des Gedächtnisses.

Überdies wurde mithilfe der aufgelisteten Tests auch eine Funktionsevaluation des Arbeitsgedächtnisses angestrebt.

3.6.2.2 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Bezüglich der Einschätzung visuell-perzeptiver und -konstruktiver Fähigkeiten wurden in dieser Untersuchung der RCFT-Copy, der TMT A sowie die Subtests Bilder Ergänzen und Mosaik-Test aus dem HAWIE-Wechsler-Intelligenztest herangezogen.

3.6.2.3 Aufmerksamkeit

Zur Evaluation des neuropsychologischen Funktionsgebietes der Aufmerksamkeit und Konzentration wurden zum einen die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) und zum anderen der TMT sowie der Ruff 2&7-Test verwendet.

3.6.2.4 Exekutive Funktionen

Exekutive Funktionen wiederum konnten mithilfe der Testergebnisse im TMT sowie dem Gemeinsamkeiten Finden, Bilder Ergänzen, Mosaik-Test und Zahlen-Symbol-Test beurteilt werden, wobei es sich bei den zuletzt angeführten vier Tests um Unter- test aus dem HAWIE-Wechsler-Intelligenztest handelt.

3.6.2.5 Allgemeine kognitive Leistungen

Das basale, Allgemeine kognitive Leistungsprofil der Patienten wurde in der vorliegenden Studie durch den HAWIE-Wechsler-Intelligenztest mit allen Subtests untersucht.

3.6.2.6 Problemlösen und Sprache

Für den sechsten und letzten neuropsychologischen Funktionsbereich des Problemlösen und der Sprache dienten das Gemeinsamkeiten Finden, die semantische Wortflüssigkeit und der COWA als Grundlage für die Einschätzung der Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten.

Die neuropsychologischen Funktionsgebiete und die angewandten Tests

	Allgemeine kognitive Fähigkeiten	HAWIE-R - Allgemeines Wissen - Allgemeines Verständnis - Gemeinsamkeiten Finden - Zahlen-Symbol-Test - Bilder Ergänzen - Mosaik-Test
	Aufmerksamkeit	Zahlen-Symbol-Test TMT B Ruff 2&7 - Zahlen - Buchstaben - Gesamtleistung
	Exekutive Funktionen	TMT A HAWIE-R - Gemeinsamkeiten Finden - Zahlen-Symbol-Test - Bilder ergänzen - Mosaik-Test
	Perzeption und Konstruktion	TMT A Bilder Ergänzen Mosaik-Test RCFT Copy
	Lernen und Gedächtnis	Zahlenspanne vorwärts Zahlenspanne rückwärts Corsi-Blockspanne CVLT - Gesamtleistung - Wiedererkennung Wechsler Memory Scale - Sofortiger Abruf

Die neuropsychologischen Funktionsgebiete und die angewandten Tests	
	Lernen und Gedächtnis (Fortsetzung)
	- Verzögerter Abruf
	- Wiedererkennung
	RCFT Retention
	- Gesamtleistung
	- Wiedererkennung
	RVDLT
	Problemlösen und Sprache
	Gemeinsamkeiten Finden
	COWA
	Semantic Fluency

Tabelle 5: Die neuropsychologischen Funktionsgebiete und die angewandten Tests

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv im Überblick

Im Folgenden sollen nun die Beschreibung sowie qualitative und quantitative Analyse des Patientenkollektivs und seiner Charakteristika erfolgen.

Insgesamt wurden 143 neuropsychologische Untersuchungen von Patienten mit MS ausgewertet, die seit dem Jahr 2000 an der Universität Regensburg geführt worden waren. Hiervon waren 15 Verlaufskontrollen, um die Entwicklungstendenz und eventuelle weitere Verschlechterungen der kognitiven Leistungsfähigkeiten der Patienten zu überwachen, sodass im Ganzen Untersuchungen von 128 verschiedenen MS-Patienten zur Auswertung zur Verfügung standen.

4.1.1 Alter

Die Studienpopulation weist ein Durchschnittsalter von 48 Jahren auf (Minimum: 20, Maximum: 86), bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 6,75 Jahren (Minimum: 0, Maximum: 31) und einem durchschnittlichen körperlichen Behinderungsgrad, gemessen nach den Axiomen Kurtzkes, von 4,3 (Minimum 0, Maximum 9,0).

Altersverteilung		
	Minimum	20 Jahre
	Maximum	31 Jahre
	Durchschnittliches Alter	48,1 Jahre

Tabelle 6: Altersverteilung

4.1.2 Geschlechterverteilung

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigt sich mit 81 Frauen (63,3%) gegenüber 47 Männern (36,7%) ein mit den publizierten Ergebnissen der Forschungsliteratur konformes Geschlechterverhältnis der von MS Betroffenen von ungefähr 2:1.

Geschlechterverteilung			
	Gesamtpatientenzahl	128	100 %
	Weiblich	81	63,3 %
	Männlich	47	36,7 %

Tabelle 7: Geschlechterverteilung

4.1.3 Klinische Verlaufsformen

Darüber hinaus ist aus der Datenlage ersichtlich, dass klinische Subtypen betreffend 66 der Patienten (51,6%) einen schubförmig remittierenden Verlauf aufweisen, 34 (26,6%) einen sekundär chronisch-progredienten und 21 (16,4%) einen primär chronisch progredienten Krankheitsverlauf.

Zusätzlich konnte jeweils ein Patient (0,8%) der entsprechenden Subtypen Neuro-myelitis optica (NMO) und Akute disseminierte Enzephalomyelitis, (ADEM), sowie Clinically Isolated Syndrome (CIS) ermittelt werden. Bei vier Patienten liegt entsprechend der verfügbaren Informationen lediglich ein Anfall von Retrobulbärneuritis (RN) vor, was die sichere Diagnose einer definitiven MS unmöglich macht und die deshalb mit in die CIS-Gruppe aufgenommen wurden.

Klinische Verlaufsformen			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
	Gesamtpatientenzahl	128	100 %
	RRMS	66	51,6 %
	SPMS	34	26,6 %
	PPMS	21	16,4 %
	CIS	5	3,9 %
	ADEM	1	0,8 %
	NMO	1	0,8 %

Tabelle 8: Klinische Verlaufsformen

4.1.4 Bildungshintergrund

Bei der für die Auswertung und Gruppenselektion wichtigen Variable Bildung zeigen die Patienten folgende Verteilung: 20 (15,6%) können das Abitur oder höhere Abschlüsse vorweisen, 28 (21,9%) die Mittlere Reife, 49 (38%) haben die Schule mit Hauptschul-, Volksschul- oder äquivalenten Abschlüssen verlassen und bei 31 (24,2%) fehlen Angaben zum Bildungshintergrund.

Bildungshintergrund			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
	Gesamtpatientenzahl	128	100 %
	Abitur	20	15,6 %
	Mittlere Reife	28	21,9 %
	Haupt- und Volksschule	49	38,0 %
	keine Angabe	31	24,2 %

Tabelle 9: Bildungshintergrund

4.1.5 Nikotinkonsum

Bezüglich des Nikotinkonsums fällt auf, dass 39 Patienten (30,5%) angaben, Raucher zu sein, während 12 (9,4%) dies verneinten und 77 (60,2%) keinerlei entsprechende Angaben machten.

Nikotinkonsum			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
	Gesamtpatientenzahl	128	100 %
	Raucher	39	30,5 %
	Nichtraucher	12	9,4 %
	keine Angabe	77	60,2 %

Tabelle 10: Nikotinkonsum

4.1.6 MRT-Befunde

Hinsichtlich klinischer Parameter war bei 120 der Untersuchungen (83,9%) ein zur neuropsychologischen Untersuchung zeitnäher MRT-Befund vorhanden, bei 23 (16,1%) hingegen nicht.

Vorliegen eines zur Untersuchung zeitnahen MRT-Befundes			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
	Gesamtzahl der Untersuchungen	143	100 %
	Zeitnäher MRT-Befund	120	83,9 %
	kein zeitnäher MRT-Befund	23	16,1 %

Tabelle 11: Vorliegen eines zur Untersuchung zeitnahen MRT-Befundes

4.1.7 Oligoklonale Banden im Liquor

Positive oligoklonale Banden im Liquor können bei 71 Patienten (55,5%) nachgewiesen werden, 10 (7,8%) weisen negative Testergebnisse auf, während bei 47 (36,7%) entsprechende Informationen nicht vorhanden sind.

Oligoklonale Banden im Liquor			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
	Gesamtpatientenzahl	128	100 %
	Positiv	71	55,5 %
	Negativ	10	7,8 %
	keine Angabe	47	36,7

Tabelle 12: Oligoklonale Banden im Liquor

4.1.8 Inanspruchnahme von Therapieverfahren

Die Verteilung bei den bisher angewendeten Therapieverfahren stellt sich als sehr schillernd dar, wobei gewisse Substanzgruppen häufiger in Anspruch genommen wurden: 27 Patienten (21,1%) wurden demnach bereits schon einmal mit Glatimircacetat (Copaxone) behandelt, 29 (22,7%) mit Interferon-Beta-1a (Rebif), 19 (14,8%) mit Interferon-Beta-1a (Avonex), 20 (15,6%) mit Interferon-Beta-1b (Betaferon), (10,2%), 13 (10,2%) mit Natalizumab (Tysabri), 39 (30,5%) mit Mitxantron (Novatrone), 2 (1,6%) mit Cyclophosphamid (Endoxan), 19 (14,8%) mit Imurek (Azathioprin) und schließlich jeweils 3 (2,3%) mit Rituximab und 4-Aminopyridin (Fampyra).

Inanspruchnahme von Therapieverfahren			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
Gesamtpatientenzahl		128	100 %
Glatimiracetat (Copaxone)		27	21,1 %
Interferon-1a (Rebif)		29	22,7 %
Interferon-1a (Avonex)		19	14,8 %
Interferon-1b (Betaferon)		20	15,6 %
Natalizumab (Tysabri)		13	10,2 %
Mitoxantron (Novatrone)		39	30,5 %
Cyclophosphamid (Endoxan)		2	1,6 %
Imurek (Azathioprin)		19	14,8 %
Rituximab		3	2,3 %
4-Aminopyridin (Fampyra)		3	2,3 %
keine Angabe		13	10,2 %

Tabelle 13: Inanspruchnahme von Therapieverfahren

4.1.9 Erstsymptomatik

Die Qualität der Erstsymptomatik wurde von den Patienten mit abnehmender Häufigkeit überwiegend als von visueller, sensibler und motorischer Natur beschrieben. Am vierhäufigsten äußerten Patienten zudem Gangstörungen als erste Manifestation ihrer Krankheit.

Der früheste Zeitpunkt einer beschriebenen Erstsymptomatik in diesem Kollektiv ist das Jahr 1971, der späteste 2011.

Erstsymptomatiken		
	Jüngste beschriebene Erstsymptomatik	1971
	Älteste beschriebene Erstsymptomatik	2011
	Durchschnittlicher Zeitpunkt der Erstsymptomatik	1998
	Qualitäten der Erstsymptomatik nach Häufigkeit	visuell, sensibel, motorisch, Gangstörungen

Tabelle 14: Erstsymptomatiken

4.1.10 Chronologische und geographische Charakteristika bezüglich der Erstdiagnose

Des Weiteren wurde die am kürzesten zurückliegende Erstdiagnose im Oktober 2011

gestellt, während die am längsten zurückliegende Erstdiagnose im Jahr 1978 liegt.

Aufgrund der Herkunft der Datensätze wurden die meisten Erstdiagnosen im Bezirkskrankenhaus Regensburg gestellt und nahezu alle anderen in Deutschland bis auf Diagnosen aus der Mayo Clinic in Florida, USA und einer Klinik in Sarajewo. Dies macht eine Diagnostik nach einheitlichen Kriterien und damit auch die Diagnose selbst sehr wahrscheinlich. Die genaue geographische Verteilung ist folgendermaßen:

Chronologische und geographische Charakteristika bezüglich der Erstdiagnose			
		Anzahl	Prozentualer Anteil
	Gesamtpatientenzahl	128	100 %
	Bayreuth	4	3,1 %
	Berg	1	0,8 %
	Erlangen	1	0,8 %
	Frankfurt	1	0,8 %
	Fulda	1	0,8 %
	Ingolstadt	2	1,6 %
	Landshut	3	2,3 %
	Mainkofen	2	1,6 %
	Mannheim	1	0,8 %
	Mayo Clinic	1	0,8 %
	München	1	0,8 %
	Passau	2	1,6 %
	Barmherzige Brüder Regensburg	6	4,7 %
	Rummelsberg	1	0,8 %
	Sarajevo	1	0,8 %
	Weiden	3	2,3 %
	keine Angabe	33	25,8 %

Tabelle 15: Chronologische und geographische Charakteristika bezüglich der Erstdiagnose

4.1.11 Die Chronologische Einteilung der neuropsychologischen Untersuchungsfunde

Da die neuropsychologischen Untersuchungen der Datenbank sich über einen Zeitraum von zwölf Jahren erstrecken, wurde auch hier noch einmal eine Mittelwertberechnung vorgenommen, um zu untersuchen, ob überwiegend ältere Untersu-

chungsberichte in die Studienauswertungen eingegangen sind oder überwiegend jüngere.

Als durchschnittliches Datum der neuropsychologischen Untersuchung wurde der 24. Oktober 2007 gefunden, wobei die jüngste zurückliegende Untersuchung erst am 28. März 2012 durchgeführt worden war, die am weitesten zurückliegende am 22. November 2001.

Zeitliche Einteilung der neuropsychologischen Untersuchungsbefunde		
	Älteste	22.11.2001
	Jüngste	28.3.2012

Tabelle 16: Zeitliche Einteilung der neuropsychologischen Untersuchungsbefunde

4.2 Demographisch-soziologische Analyse des MS-Patientenkontingents in Bezug zu den jeweiligen MS-Verlaufstypen

Für die bessere Einordnung der statistischen Ergebnisse soll zunächst eine soziologisch-demographische Analyse des untersuchten Patientenkontingents erfolgen.

Zusätzlich sollen damit wichtige Daten bezüglich der an der Universität Regensburg untersuchten und betreuten MS-Patienten präsentiert und ein initialer Überblick darüber geboten werden, welche Patienten mit MS in den letzten zwölf Jahren von der Universitätsklinik Regensburg betreut wurden und welche soziologischen und demographischen Eigenheiten diese aufweisen.

Im Vergleich mit in der Forschungsliteratur über MS-Patienten üblicherweise publizierten Daten sollen anschließend mögliche Übereinstimmungen und Unterschiede benannt werden, die letzten Endes dazu dienen könnten, therapeutische, klinische

und diagnostische Schwerpunkte speziell für ein solches Kontingent zu definieren bzw. anzupassen.

4.2.1 Alter

Bezüglich des Alters der Patienten und des Zusammenhangs zum entsprechenden Verlaufstyp konnten signifikante Verteilungsmuster herausgearbeitet werden.

So zeigen Patienten mit primär chronisch progredienten Formen mit einem Mittelwert von 68 Jahren ein deutlich höheres Lebensalter als solche mit sekundär chronisch progredienten Formen, deren Mittelwert 50 Jahren ist. Weiterhin konnte für die schubförmige Variante ein signifikant jüngerer Altersdurchschnitt ermittelt werden als bei beiden erstgenannten Formen der MS: Hier beträgt das mittlere Durchschnittsalter der Form der MS lediglich 43 Jahre.

4.2.2 Geschlecht

Analog zu zahlreichen Publikationen zeigt sich auch beim hier untersuchten Patientenkontingent ein Zusammenhang zwischen der Form der MS und des Geschlechts des Patienten mit einem Signifikanzniveau von $p= 0,14$:

Der Anteil der weiblichen Studienteilnehmer liegt im Falle der RRMS bei 72,7%, während 67,6% der Patienten mit sekundär chronisch progredienter Krankheitsform weiblich sind, womit beide Werte zu den Inzidenzraten bisheriger Publikationen konform sind. In diesen wird typischerweise von einem Geschlechterverhältnis von 2 :1 bzw. 3:1 zwischen Frauen und Männern ausgegangen.

Im Falle des primär chronisch progredienten Verlaufstyps kann dagegen ein inverser Gradient nachgewiesen werden: Der Frauenanteil liegt dort nur bei 38,1%. Auch die-

se Daten stimmen mit bisherigen Berichten über Inzidenzraten bei PPMS weitgehend überein, die üblicherweise ein Verhältnis von betroffenen Männern und Frauen von 1:1 oder auch 1:1,3 angeben, d.h. bei dieser Form sind – im Gegensatz zu den beiden anderen Krankheitsvarianten – Männer und Frauen in etwa gleichem Maße betroffen (249Runmarker & Anderson 1994, 250Thompson et al. 1997, 251Van Lumbalgen 1986).

4.2.3 Bildung

Für die mögliche Detektion eines Zusammenhangs zwischen der Verlaufsform der MS und dem vom Patienten erreichten Bildungsniveau, gemessen am Bildungsabschluss, wurde zunächst aufgrund der ordinalen Skalierung der Datensätze der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Hierbei zeigt sich gemessen am errechneten Signifikanzniveau von $p=0.628$ keine statistische Abhängigkeit der beiden Variablen. Es ist also bezüglich der Konstante Bildung von einer gestreuten Patientenpopulation auszugehen, deren Bildungsabschluss nicht vom angegebenen Krankheitstyp abhängig ist.

4.2.4 Sportverhalten

Wie in der methodischen Zusammenfassung bereits beschrieben, wurde das sportliche Freizeitverhalten mithilfe von Fragebögen zu Anfang einer jeden neuropsychologischen Untersuchung eruiert. Darauf basierend folgte die Einteilung der Patienten in drei Gruppen, wobei die Zeit, die für sportliche Aktivität aufgewendet wurde, als Grundlage der numerischen Zuteilung diente.

Dabei zeigt sich anhand des Chi-Quadrat-Tests ein mit $p=0.001$ deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlaufstyp und der jeweiligen sportlichen Aktivität:

61,8% der Patienten mit einer RRMS geben an, in ihrer Freizeit viel Sport zu betreiben, während dies bei SPMS-Patienten lediglich in 14,8% und bei PPMS-Patienten nur mehr in 20% der Fälle zutrifft.

4.2.5 Beruf

Ähnlich wie Bildung und Sport unterliegt auch die Zuteilung der Patienten zu den bereits beschriebenen Berufsgruppen, die nach dem Grad der Selbstständigkeit und dem Ausmaß an abstrakt-logischer Denkfähigkeit vorgenommen wurde, einer stochastischen Unabhängigkeitsanalyse nach dem Chi-Quadrat-Test.

Die Aufteilung der Patienten auf eben diese Berufsgruppen ist übereinstimmend mit dem Befund zur sportlichen Aktivität mit einem Signifikanzniveau von $p=0.025$ stochastisch abhängig vom entsprechenden Krankheitstyp. So sind bei Patienten mit schubförmigem Verlauf 9% in Berufen mit hohem Grad an Selbstständigkeit und logischen Anforderungen tätig und bei den sekundär chronisch progredienten Formen nur mehr 3%.

Erstaunlich ist jedoch, dass gerade in der primär chronisch progredienten Patientengruppe noch 29% der Patienten der Berufsgruppe mit den höchsten Erwartungen an selbstständiges Handeln und logisches Abstraktionsvermögen zugeteilt werden konnten, was wiederum zeigt, dass der Krankheitsverlauf auch das berufliche Betätigungsgebiet der Patienten zu beeinflussen scheint.

Allerdings kann dadurch nur ausgesagt werden, dass vor allem Patienten mit sekundär chronisch progredienten Verläufen eine zumindest subjektiv höhere Einschränkung im beruflichen Alltag zu erfahren scheinen, die eine berufliche Tätigkeit in Betätigungsgebieten mit geringeren Ansprüchen an eigenverantwortliches Handeln und logisches Denken für die Patienten sinnvoll erscheinen lässt. Dies kann darauf zurück-

geführt werden, dass gerade im Falle sekundär chronisch progredienter Formen, die sich aus den schubförmigen Verläufen oftmals erst nach Jahren entwickeln, eine längere Erkrankungsdauer der Patienten vorliegt, wodurch eine subjektive Ermüdung und Einschränkung im Alltag aufgrund der Krankheit – über einen derart langen Zeitraum hinweg – gravierender erscheinen kann als bei entsprechenden schubförmigen Verläufen oder primär chronisch progredienten Formen.

Dies scheint wiederum die Folge zu haben, dass Patienten im Laufe der Jahre ihre berufliche Aktivität an diese empfundenen Einschränkungen anpassen, wodurch ein Zusammenhang zwischen beruflichem Betätigungsfeld und MS-Verlaufstyp aus der Datenlage ersichtlich wird und nachweisbar ist.

4.2.6 Lesen

Mit einem Signifikanzwert von $p=0.611$ nach Durchführung des Chi-Quadrat-Tests lassen sich wie schon bei der Variable Bildung keine statistisch belegbaren Zusammenhänge zwischen Verlaufstyp und Leseverhalten konstatieren. Die untersuchte Population ist daher bezüglich des Leseverhaltens gestreut und in ihren Leseaktivitäten im Alltag nicht von der MS-Verlaufsform beeinflusst.

Die Zahlen legen außerdem den Schluss nahe, dass bei allen MS-Patienten eine gewisse Leseaktivität in der Freizeit möglich und daher unbedingt empfehlenswert ist.

4.3 MS-Verlaufstyp und Kognition

Nach Beschreibung der demographisch-soziologischen Dimension wird an dieser Stelle der Zusammenhang zwischen Kognition, die in Qualität und Quantität durch die neurologische Testbatterie ermittelt wurde, und dem MS-Verlaufstyp betrachtet. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sollen dabei einen Überblick darüber bieten, welche kognitiven Funktionsgebiete bei welcher Krankheitsform besonders von Einschränkungen betroffen sind, d.h. in welchen Bereichen sich der MS-Subtyp bevorzugt auf das kognitive Reservoir der Patienten auswirkt.

4.3.1 Korrelationsanalyse nach Spearman

Da von einer ordinalen Skalierung der Datensätze ausgegangen werden musste, mit denen ausschließlich Aussagen über eine gewisse Rangordnung der Daten gemacht werden können, allerdings ohne eine Definition der numerischen Abstände, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, die sich für derartige non-parametrische Datensätze eignet.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman dient, indem sie einen Zusammenhang zwischen MS-Typ gegenüber Kognition und auch einen positiven oder negativen Gradiennten der Korrelation darstellt, demnach in erster Linie dazu, einen Überblick darüber zu liefern, ob für beide Variablen überhaupt statistisch signifikante Zusammenhänge vorhanden sind, deren spezifische Charakteristika und Ausprägungen dann mithilfe von Folgetests genauer analysiert werden können.

4.3.1.1 Aufmerksamkeit

Im Bereich Aufmerksamkeit liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen MS-Verlaufstyp und Kognition vor: So zeigt sich im Ruff 2&7-Test die Leistung der Patienten in allen drei Testbereichen mit p-Werten von $p=0.012$, $p=0.018$ und $p=0.011$ für die entsprechenden Testdurchgänge Zahlen, Buchstaben und Gesamtleistung bei einem festgelegten α - Signifikanzniveau von $p=0.05$ als statistisch signifikant in Zusammenhang mit der klinischen Krankheitsform der Patienten.

Die zugrunde liegenden Korrelationskoeffizienten weisen mit Werten von $r=0.262$, $r=0.247$ und $r=0.265$ für die entsprechenden Teilbereiche nicht nur auf einen inversen Gradienten der Variablen, sondern auch auf eine relativ hohe Varianz hin, die wiederum auf einen eher schwächeren Zusammenhang schließen lässt.

Diese Beobachtungen konnten auch für die Leistungen des Zahlen-Symbol-Tests und des TMT A gefunden werden, die mit p-Werten von $p=0.026$ und $p=0.001$ zwar signifikante Zusammenhänge aufdeckten, deren Korrelationskoeffizienten mit $r=-0.212$ und $r=-0.305$ abermals eine durch hohe Varianz gekennzeichnete inverse Beziehung der untersuchten Variablen anzeigen.

Um eine α -Fehler-Kumulierung zu vermeiden, die vor allem bei multiplen Testungen an derselben Stichprobe dadurch entsteht, dass das α -Fehlerniveau mit jeder Einzeltestung an derselben Stichprobe ansteigt und somit das globale α -Fehlerniveau nicht mehr korrekt durch das festgelegte Signifikanzniveau von $p=0.05$ beschrieben werden kann, sind die Werte im Folgenden noch einmal post-hoc mittels Bonferroni-Korrektur an das durch die Durchführung mehrerer Tests nach unten zu korrigierende α - Signifikanzniveau angepasst.

Dadurch ist die statistische Reliabilität der Ergebnisse noch einmal verstärkt: Wie in der statistischen Routinedurchführung dieser Rechenoperation vorgeschrieben wurde zu diesem Zweck das α -Fehlerniveau von $p=0.05$ durch die Anzahl der durchgeführten Testungen geteilt – in diesem Fall liegt dieser Wert bei 27 Tests – und so ein neues, Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von $p=0.00185$ also $p=0.002$ gefunden, das der statistischen Signifikanzprüfung zugrunde liegt.

Tatsächlich zeigt sich nach Bonferroni-Korrektur der statistischen p -Werte lediglich derjenige des Trail-Making-Tests A mit $p=0.001$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r=0.305$ als weiterhin signifikant. Der statistische Zusammenhang für diesen Test und stellvertretend für das Funktionssystem Aufmerksamkeit muss demnach als besonders robust erachtet werden.

Weil bei der Korrektur nach Bonferroni vor allem dahingehend Probleme zu erwarten sind, dass das Verfahren in der Literatur oftmals als mathematisch zu streng angesehen wird, muss also das tatsächliche Signifikanzniveau eigentlich zwischen dem nach durch Bonferroni-Korrektur ermittelten Wert und dem routinemäßig in der Statistik festgelegten Wert von $p=0.05$ liegen.

Folglich ist auch bei den Ergebnissen dieser Studie eine deutliche Signifikanz des TMT A klar nachzuweisen, die sogar eine Korrektur nach Bonferroni-Methodik übersteht. Die oben beschriebenen Zusammenhänge beim Ruff 2&7- und dem Zahlen-Symbol-Test sind daher aufgrund der zu rigiden Korrektur keineswegs ohne Aussagekraft, weswegen sie an dieser Stelle noch einmal gesondert angeführt wurden.

4.3.1.2 Exekutive Funktionen

Auch der Bereich exekutiver neuropsychologischer Leistungsergebnisse zeigt eine negative Beziehung zum klinischen Verlaufstyp mit starker Streuung der Werte und somit eine eher schwache Ausprägung, die durch die p-Werte und Korrelationskoeffizienten im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.026$, $r=0.212$), Mosaik-Test ($p=0.022$, $r=0.0212$) und Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.017$, $r=0.217$) sowie den Werten des Trail-Making-Tests A ($p=0.001$, $r=0.305$) statistisch in ihrer Signifikanz nachweisbar sind.

Jedoch hält lediglich letzterer p-Wert einer Korrektur nach Bonferroni stand, was einen starken, stetigen und auch unter strikten Voraussetzungen reproduzierbaren Effekt anzeigt.

4.3.1.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Für den Funktionsbereich Visuelle Perzeption und Konstruktion kann ein Zusammenhang zum MS-Verlaufstyp mit einem p-Wert im Mosaik-Test von $p=0.022$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r=0.212$ nachgewiesen werden. Letzterer deutet wiederum auf einen negativen Zusammenhang der beiden Variablen hin, der durch hohe Varianz und damit auch durch eine eher als schwach zu bewertenden Ausprägung gekennzeichnet ist.

Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur und Abgleichung des Wertes mit dem neuen Signifikanzniveau von $p=0.002$ kann die statistische Signifikanz nicht reproduziert werden, wobei auch hier der zu strenge Effekt der Bonferroni-Methode im Auge behalten werden sollte.

4.3.1.4 Allgemeine kognitive Leistungen

Mit p-Werten von $p=0.026$, $p=0.022$ und $p=0.017$ im Zahlen-Symbol-, Mosaik-Test und Gemeinsamkeiten Finden zeigt die Kohorte auch im Bereich allgemeiner kognitiver Fähigkeiten Zusammenhänge zur entsprechenden Krankheitsform. Die Korrelationskoeffizienten von $r=0.212$, $r=0.212$ und $r=0.217$ bringen abermals einen negativen Gradienten der beiden Variablen zum Vorschein, der einer starken Varianz unterliegt. Nachdem allen drei p-Werten das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau von $p=0.002$ zugrunde gelegt wurde, können die Ergebnisse der jedoch als zu streng anzusehenden post-hoc Signifikanztestung nicht standhalten.

4.3.1.5 Problemlösen und Sprache

Signifikante p-Werte, die einen Zusammenhang beider untersuchter Variablen angeben, sind einerseits im Bereich Problemlösen und Sprache für den Gemeinsamkeiten Finden-Test des HAWIE vorhanden, dessen numerischer p-Wert zu $p=0.017$ und Korrelationskoeffizient zu $r=0.217$ ist.

Andererseits ist ebenso das Ergebnis für den Test der semantischen Wortflüssigkeit mit $p=0.021$ und $r=0.208$ statistisch signifikant. Beide r-Werte deuten erneut auf einen inversen, schwachen Zusammenhang der beiden Variablen hin, der durch eine hohe Streuung der Werte gekennzeichnet ist. Diese Beziehung hält jedoch in ihrer Aussagekraft einer Anpassung des α -Niveaus nach Bonferroni nicht stand.

Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Verlaufsform			
	Testname	p-Wert	Spearman-Korrelationskoeffizient
	Ruff 2&7		
	-Zahlen	0,012	-0,262
	-Buchstaben	0,018	-0,247
	-Gesamtleistung	0,011	0,265
	Zahlen-Symbol-Test	0,026	-0,212
	Mosaik-Test	0,022	-0,212
	TMT A	0,001	-0,305
	Gemeinsamkeiten Finden	0,017	-0,217
	Semantic Fluency	0,012	-0,208

Tabelle 17: Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Verlaufsform

4.3.2 Kruskal-Wallis-Rangsummentest

Nach der Detektion statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen Kognition und klinischem Verlaufstyp durch die Spearman-Korrelationsanalyse werden diese nun mithilfe des Kruskal-Wallis-Rangsummentest näher analysiert, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob sich die Mittelwerte der in der neuropsychologischen Testung erreichten Scores signifikant zwischen den verschiedenen MS-Subtypen unterscheiden.

Dabei ist es bedeutend, dass eine globale Unterschiedsprüfung mithilfe dieses Tests angestrebt wird, d.h. eine Aussage darüber gemacht werden soll, welche Gruppe sich von welcher unterscheidet bzw. ob sich alle drei voneinander unterscheiden oder nur zwei von dreien etc.

Damit entspricht die statistische Analyse der Routine im Beurteilen nichtparametrischer Datensätze, zur Überprüfung aufgestellter Hypothesen gezielt Testungen durchzuführen.

4.3.2.1 Lernen und Gedächtnis

In Bezug auf das Funktionssystem Gedächtnis zeigen sich signifikante p-Werte für die Ergebnisse der Testbereiche Sofortiger ($p=0.010$) und Verzögerter Abruf ($p=0.029$) des Wechsler-Intelligenztests und für die Corsi-Blockspanne ($p=0.010$). Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass sowohl die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses als auch die des Langzeitgedächtnisses im nonverbalen und verbalen Bereich signifikante Mittelwertdifferenzen zwischen den unterschiedlichen Krankheitsverlaufsgruppen in globaler Sicht aufweisen.

Allerdings muss auch hier zur Vermeidung einer α -Fehlerkumulierung eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni in die Analyse einbezogen werden.

Dem neuen, Bonferroni-korrigierten α -Signifikanzniveau von $p=0.002$ können im Bereich Gedächtnis alle bisher signifikanten Ergebnisse standhalten. Doch wie schon bei der Spearman-Korrelationsanalyse muss für die Auswertung dieser Ergebnisse auch in Betracht gezogen werden, dass diese Korrektur mathematisch zu rigide Grenzen vorschreibt und so der wahre Signifikanzeffekt wohl in der Mitte der unkorrigierten und korrigierten Werte liegen muss.

4.3.2.2 Aufmerksamkeit

Im Systemkomplex Aufmerksamkeit zeigen die Testresultate mit signifikanten p-Werten im Testbereich Zahlen ($p=0.010$) und Gesamtleistung ($p=0.043$) des Ruff 2&7-

sowie des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.043$) und des TMT A ($p=0.001$) einen deutlichen Unterschied der erreichten Mittelwerte in Bezug auf die klinische Verlaufsdiagnose der Patienten.

Hervorzuheben ist hierbei der stark signifikante Wert beim TMT A, der mit seinem p-Wert von $p=0.001$ die strengen Konventionen der Bonferroni-Anpassung erfüllt und somit einen äußerst soliden Unterschied im Bereich Aufmerksamkeit anzeigt. Alle anderen Werte können ihre Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur nicht aufrechterhalten.

4.3.2.3 Exekutive Funktionen

Durch Rangsummenprüfung wurden auch exekutive Leistungsunterschiede der untersuchten Population in Bezug auf ihre Krankheitsform gefunden, die sich in den signifikanten p-Werten in den Testleistungen des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.027$), des Mosaik-Tests ($p=0.015$), des Gemeinsamkeiten Finden-Teilbereichs des HAWIE ($p=0.032$) und schließlich des TMT A ($p=0.001$) manifestieren.

Abermals ist hier vor allem der starke Unterschied im TMT A ($p=0.001$), der ebenso im angepassten α -Signifikanzniveau von $p=0.002$ noch in seiner Signifikanz aussagekräftig auffällig bleibt, wobei auch bei den übrigen berichteten p-Werten der tatsächliche Effektunterschied wegen der Rigidität der mathematischen Regelungen zu beachten ist.

4.3.2.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Der signifikante p-Wert von $p=0.015$ beim Mosaik-Test weist auch im Bereich visueller Verarbeitungs- und Konstruktionsleistungen deutliche Unterschiede in Bezug zu den aus Krankenakten eruierten klinischen Subtypen hin, wobei dieser Wert nach Korrektur durch die Bonferroni-Methode seine Signifikanz verliert.

4.2.3.5 Allgemein kognitive Leistung

Statistisch signifikante Unterschiede können im Bereich allgemeiner kognitiver Leistungen in Bezug auf den Verlaufstyp durch entsprechende auffällige p-Werte beim Zahlen-Symbol-Test ($p=0.027$), beim Mosaik-Test ($p=0.015$) und beim Gemeinsamkeiten Finden ($p= 0.032$) erfasst werden, wobei alle diese Werte über dem Bonferroni-Korrektturniveau von $p=0.002$ liegen.

4.2.3.6 Problemlösen und Sprache

Die erreichten Mittelwerte im Bereich Problemlösen und Sprache zeigen je nach Einteilung der Patienten zur Gruppe der schubförmigen, sekundär chronisch progredienten oder primär chronisch progredienten MS deutliche Unterschiede, was an den p-Werten der Testbereiche Gemeinsamkeiten Finden ($p= 0.032$) und der semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.003$) sichtbar zu Tage tritt. Wiederum sind beide Werte nach Bonferroni-Korrektur außerhalb des korrigierten α -Signifikanzniveaus.

Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Verlauf		
	Testname	p-Wert
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf		0,010
Wechsler Memory Scale: Verzögerter Abruf		0,029
Corsi-Blockspanne		0,010
Ruff 2&7		
-Zahlen		0,043
-Gesamtleistung		0,046
Mosaik-Test		0,015
TMT A		0,001
Gemeinsamkeiten Finden		0,032
Semantic Fluency		0,003

Tabelle 18: Ergebnisse der Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Verlaufsform

4.3.3 Rangsummenanalyse mit dem Mann-Whitney-U-Test

In einem dritten Schritt nach der Korrelationsanalyse und der globalen Rangsummentestung nach Kruskal-Wallis, die beide mit ihren Ergebnissen noch keine Aussagen darüber zulassen, welcher MS-Verlaufstyp sich von welchem in Bezug auf kognitive Leistungen unterscheidet und welche Subgruppe darüber hinaus in den signifikanten Testbereichen als die kognitiv leistungsstärkere anzusehen ist, wird mittels des Rangsummenvergleichs nach dem Mann-Whitney-U-Test auf diese Fragen zur optimierten Beschreibung des Zusammenhangs zwischen MS-Verlaufstyp und Kognition der untersuchten Kohorte eingegangen.

Ausgewählt wurde der Test wiederum nach Kriterien der statistischen Analyse für nichtparametrische, ordinal skalierte Daten.

In seinem Verlauf werden die jeweiligen Subtypen der MS in unterschiedlichen Rechenoperationen direkt im Paarvergleich zueinander in Relation gesetzt, sodass hier detektierte Mittelwertdifferenzen ganz klar zwei Gruppen zugeteilt werden können.

Unter Einbeziehung der tatsächlich errechneten Mittelwerte der verschiedenen MS-Subtypen in den entsprechenden neuropsychologischen Tests werden in einem anschließenden Schritt die Ergebnisse dahingehend überprüft, welche der beiden Gruppen als die kognitiv noch leistungsfähigere zu bezeichnen ist.

4.3.3.1 Lernen und Gedächtnis

Im Funktionsgebiet des Gedächtnisses konnten Mittelwertsunterschiede bei allen durchgeführten Paarvergleichen gefunden werden.

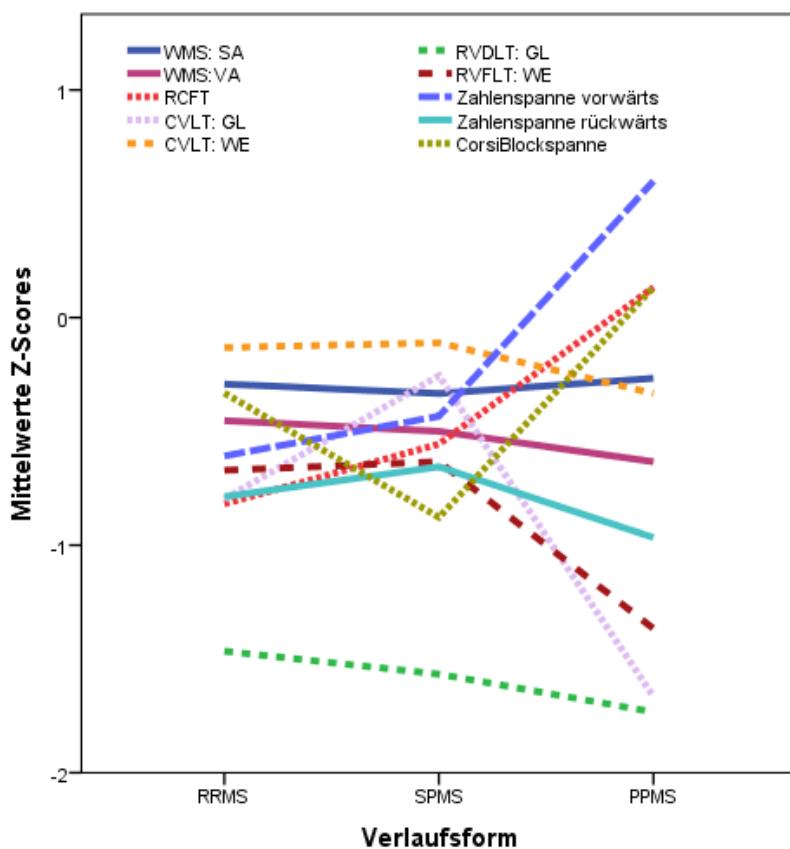
Bei der Gegenüberstellung der schubförmig remittierenden und der sekundär chronisch progradienten Patientengruppe sind die Leistungen mit p-Werten von jeweils $p=0.025$ und $p=0.005$ sowohl im Bereich Sofortiger Abruf als auch in der Corsi-Blockspanne signifikant unterschiedlich.

Im direkten Vergleich der entsprechenden Mittelwerte sind sowohl im Sofortigen Abruf ($M_{RRMS}=0.411$, $M_{SMPMS}=0.841$) als auch in der Corsi-Blockspanne ($M_{RRMS}=0.541$, $M_{SPMS}=1.113$) bessere Scores in diesen Teilbereichen der neuropsychologischen Untersuchung für die schubförmige Patientengruppe ermittelt worden.

Beim Vergleich der RRMS Patienten mit den PPMS Patienten sind signifikante Unterschiede in Bezug auf kognitive Leistungen des Gedächtnisses beim Sofortigen ($p=0.009$, $M_{RRMS}=0.411$, $M_{PPMS}=1.024$) und Verzögerten Abruf ($p=0.011$, $M_{RRMS}=0.583$, $M_{PPMS}=1.152$) des Wechsler-Intelligenztests detektiert, wobei auch hier die Gedächtnisleistung der schubförmig-remittierenden Patientengruppe der Vergleichsgruppe überlegen ist.

Bei der Betrachtung der sekundär chronisch progradienten und primär chronisch progradienten Patientenkollektive stellt sich in der Corsi-Blockspanne mit einem p-Wert von $p=0.012$ ein statistisch auffälliger Unterschied in der Gedächtnisleistung der Patientengruppen dar. Der Mittelwert der SPMS-Gruppe zeigt hier mit Abweichungen um mehr als eine Standardabweichung ($M_{SPMS}=1.113$) eine deutlich größere Einschränkung des Gedächtnisses als derjenige der primär chronisch progradienten Formen ($M_{PPMS}=0.375$).

Alle Signifikanzwerte im Bereich Gedächtnis liegen allerdings nach Anpassung über dem durch die Bonferroni-Methode ermittelten globalen α -Signifikanzniveau von $p=0.002$.



Graphik 1.: Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und Lernen und Gedächtnis nach Mann-Whitney-U-Testung; (WMS (SA): Wechsler Memory Scale (Sofortiger Ab-

ruf; WMS (VA): Wechsler Memory Scale (Verzögerter Abruf; GL: Gesamtleistung, WE: Wiedererkennung)

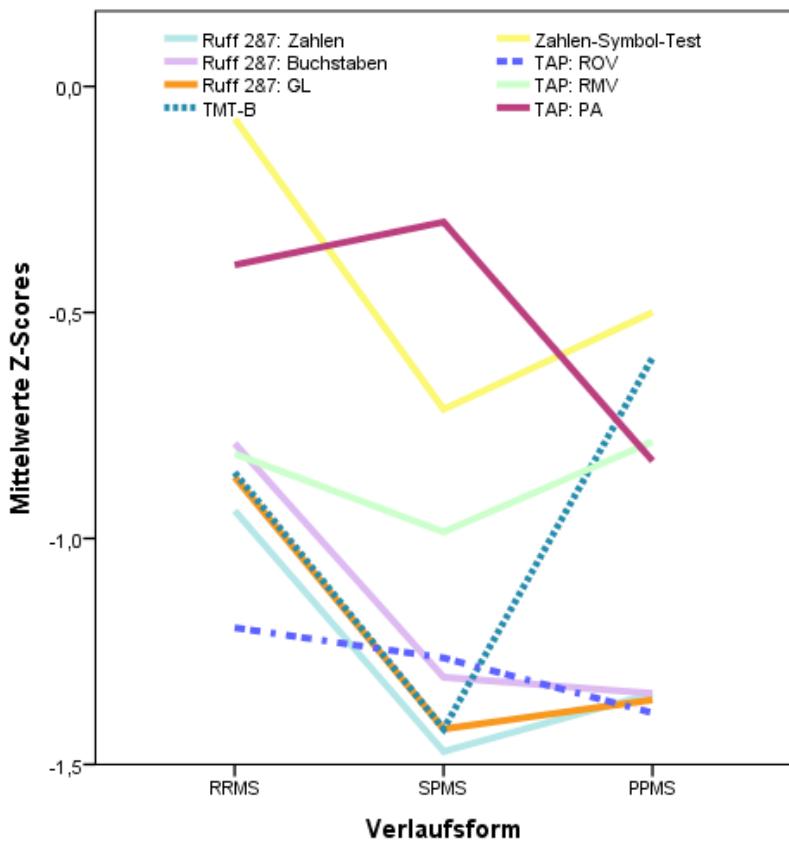
4.3.3.2 Aufmerksamkeit

In Bezug auf Aufmerksamkeit sind Unterschiede lediglich zwischen den RRMS und SPMS sowie den RRMS und PPMS Patienten ermittelbar.

Ersterer Vergleich ergab signifikante p-Werte im Ruff 2&7 ($p=0.016$), im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.011$) und im TMT A ($p=0.031$). Die Mittelwerte der entsprechenden Testergebnisse zeigen sowohl im Ruff 2&7 ($M_{RRMS}=0.965$, $M_{SPMS}=1.409$) als auch im Zahlen-Symbol-Test ($M_{RRMS}=0.430$, $M_{SPMS}=1.096$) und im TMT A ($M_{RRMS}=0.820$, $M_{SPMS}=1.465$) durchweg bessere Leistungsergebnisse für Patienten mit schubförmigem Verlauf.

Bei der Gegenüberstellung zwischen RRMS und PPMS Patienten in Bezug auf Aufmerksamkeit fällt das Testergebnis des TMT A mit seinem p-Wert von $p=0.000$ stark ins Gewicht, wobei auch hier die schubförmigen Patienten einen auf höhere Leistungsstärke hinweisenden Mittelwert verbuchten ($M_{RRMS}=0.820$, $M_{PPMS}=2.033$).

Zusammenfassend ist vor allem das Ergebnis des TMT A beim Gruppenvergleich zwischen schubförmigen und primär chronisch progredienten Formen zu betonen, das selbst nach Korrektur nach Bonferroni seine Signifikanz nicht verliert und damit folglich einen äußerst starken und standhaften Unterschied wiedergibt. Jedoch soll an dieser Stelle auch noch einmal darauf verwiesen werden, dass die anderen Signifikanzwerte nicht völlig außer Acht zu lassen sind, da deren wahrer statistischer Wert wohl zwischen dem Niveau der Bonferroni-Korrektur und dem allgemeinen 0.05-Signifikanzniveau liegt

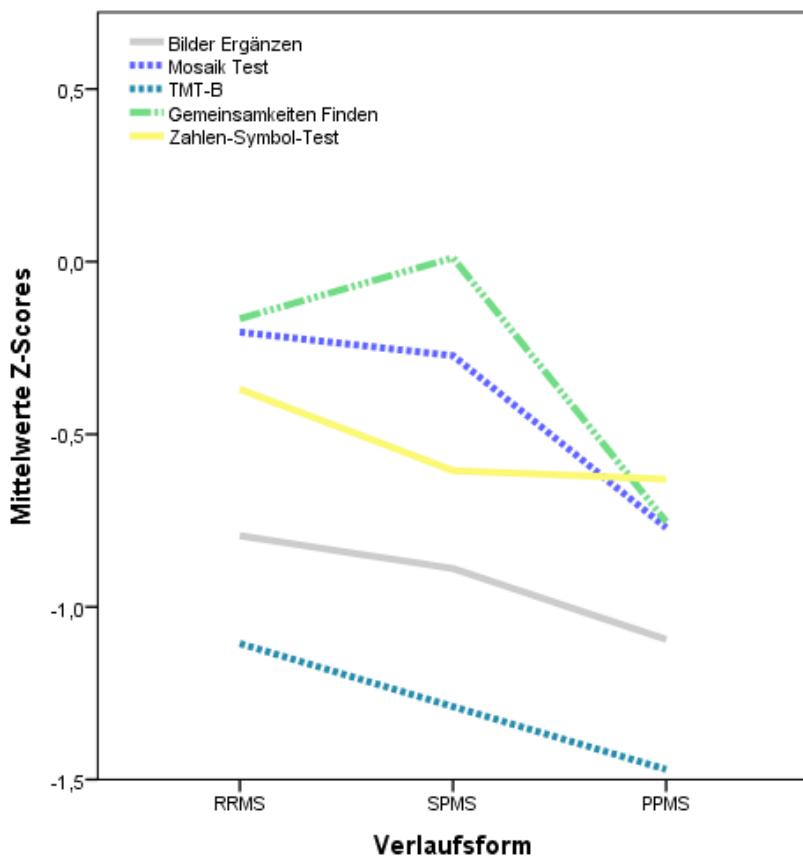


Graphik 2: Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und Aufmerksamkeit nach Mann-Whitney-U-Testung; (GL: Gesamtleistung; TAP (ROV): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Reaktion ohne Vorwarnung); TAP (RMV): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Reaktion mit Vorwarnung); TAP (PA): estbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (phasische Altertness)

4.3.3.3 Exekutive Funktionen

Des Weiteren lässt sich auch im Vergleich exekutiver kognitiver Leistungen der verschiedenen MS-Verlaufsgruppen ein Unterschied feststellen, der vor allem zwischen schubförmigen und sekundär chronisch progredienten sowie zwischen schubförmigen und primär progredienten Formen manifestiert ist.

Quantifizierbar wird ersteres Ergebnis durch signifikante p-Werte im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.011$) und im TMT A ($p=0.031$), wobei bei direktem Mittelwertvergleich bessere Ergebnisse für die schubförmige Patientengruppe vorhanden sind ($M_{RRMS}=-0.430$, $M_{SPMS}=1.096$; $M_{RRMS}=0.820$, $M_{SPMS}=-1.465$). Dasselbe gilt für den zweiten Vergleich, wo im TMT A ein p-Wert von $p=0.001$ errechnet wurde und bei dem der zughörige Mittelwertvergleich eindeutig schubförmige Formen als leistungsstärker hervorhebt ($M_{RRMS}=-0.820$, $M_{PPMS}=-2.033$). Herauszustellen ist auch hier das im Bonferroni-Bereich liegende p-Wert-Ergebnis des TMT A – unter Berücksichtigung der mehrfach bereits mehrfach beschriebenen Problematik für die anderen p-Werte.



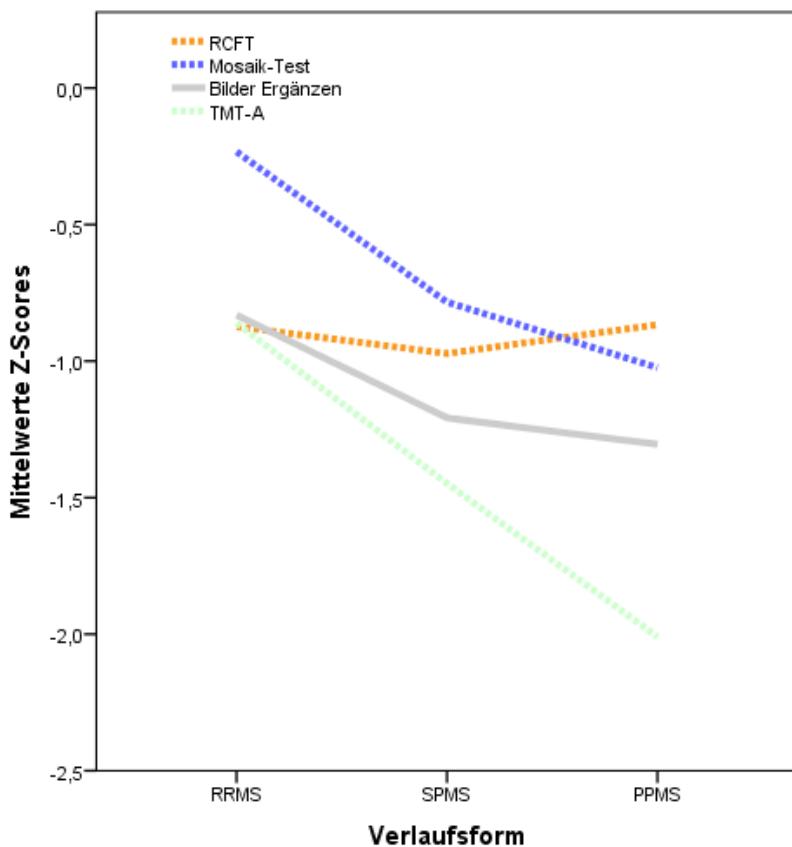
Graphik 3: Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und Exekutiven Funktionen nach Mann-Whitney-U-Testung

4.3.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Die Leistungen im Bereich der visuellen Perzeption und Konstruktion weisen einen signifikanten Unterschied im Vergleich schubförmiger mit primär chronisch progredienter Krankheitsformen auf.

Mit einem p-Wert von $p=0.008$ sind hier die Ergebnisse des Mosaik-Tests statistisch auffällig, wobei ein direkter Mittelwertvergleich günstigere Leistungsprognosen für die von schubförmiger MS betroffene Patientengruppe liefert. ($M_{RRMS}=-0.244$; $M_{PPMS}=-1.024$)

Nach Bonferroni-Korrektur dieser Werte kann die entsprechende Signifikanz nicht unter dem neuen Niveau reproduziert werden.



Graphik 4: Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und Visueller Perzeption und Konstruktion nach Mann-Whitney-U-Testung

4.3.3.5. Allgemeine kognitive Leistungen

Überdies zeigen sich auch im Leistungsspektrum der allgemeinen kognitiven Leistungen Differenzen beim Paarvergleich.

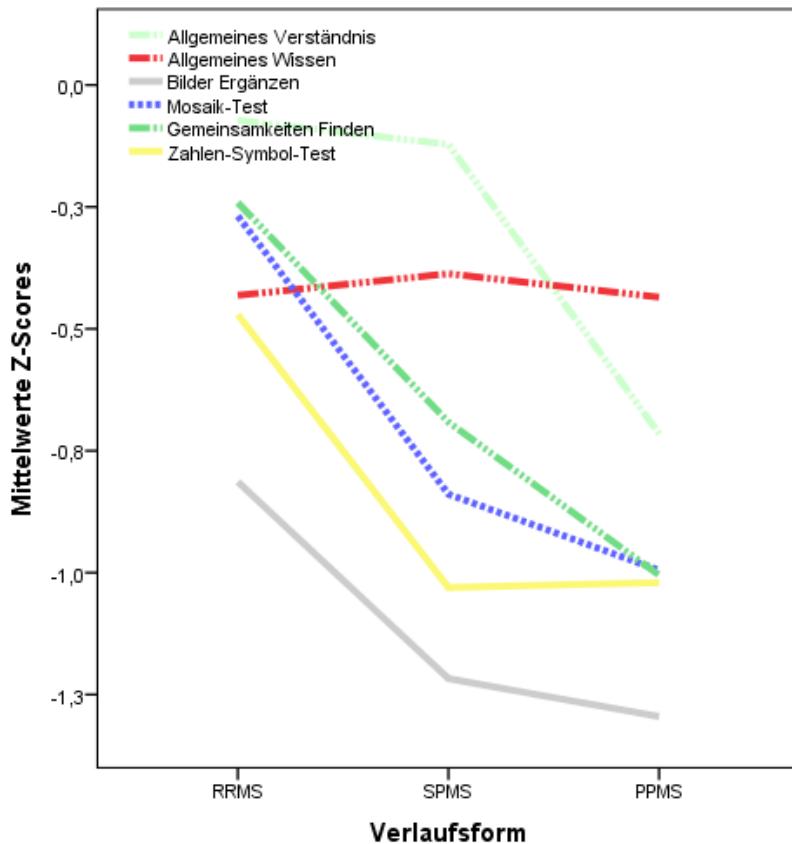
Bei der direkten Gegenüberstellung der Leistungen der RRMS- mit SPMS-Patienten konnte ein p-Wert unter dem allgemeinen 0.05- α - Signifikanzniveau für den Zahlen-Symbol-Test ($p=0.011$) detektiert werden.

Die Mittelwerte beider Gruppen deuten dagegen auf eine geringere Abweichung und damit bessere durchschnittliche Leistung schubförmiger Patienten hin ($M_{RRMS}=0.430$, $M_{SPMS}=1.069$).

Übereinstimmende Ergebnisse bei einer unterschiedlichen Anzahl betroffener Tests liegen beim Vergleich der schubförmigen mit primär progredienten Varianten vor.

Hier manifestieren sich signifikante Leistungsvorteile wiederum bei den RRMS-Patienten im Mosaik-Test ($p=0.008$; $M_{RRMS}=-0.244$; $M_{PPMS}= -1.024$) einerseits und im Gemeinsamkeiten Finden andererseits ($p=0.011$; $M_{RRMS}=-0.316$; $M_{PPMS}=-1.090$).

Alle hier dargestellten Werte erfüllen nicht die Kriterien einer statistischen Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur des α -Fehlerniveaus.



Graphik 5: Zusammenhang zwischen MS-Verlaufsform und allgemeinen kognitiven Leistungen nach Mann-Whitney-U-Testung

4.3.3.6 Problemlösen und Sprache

Entsprechende Paarvergleiche für die Tests im Bereich Problemlösen und Sprache präsentieren erneut signifikante Gruppenunterschiede der Leistungen in Bezug auf die Krankheitsform der Patienten.

So bringt die Überprüfung der Semantic Fluency ($p=0.002$, $M_{RRMS}=0.125$; $M_{PPMS}=0.914$) Unterschiede zwischen RRMS- und SPMs-Patienten hervor, wobei hier die primär chronisch progrediente Patientengruppe ein deutlich gemindertes Leistungsniveau im Gegensatz zu den schubförmigen Patientenpendants aufweist.

Dies trifft auch bei bei der Gegenüberstellung der schubförmigen mit sekundär chronisch progradienten Formen zu, wobei erstere hier neben der Semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.026$; $M_{RRMS}=0.125$; $M_{SPMS}=1.039$) auch noch im Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.011$; $M_{RRMS}=0.316$; $M_{SPMS}=0.761$) deutliche Leistungsvorteile verzeichneten können.

Das Augenmerk sollte hier vor allen Dingen auf dem p-Wert der Semantic Fluency im Vergleich schubförmiger MS-Patienten mit sekundär chronisch progradienten gerichtet werden, der den korrigierten Wert des α - Signifikanzniveaus von $p= 0.002$ unterschreitet und folglich einen ausgeprägten und stabilen Effekt wiedergibt, ohne dass die anderen p-Werte deswegen ihre Aussagekraft verlieren.

Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und Verlaufsform			
Testname	p-Wert	Mittelwerte	
RRMS vs. SPMS			
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,025	M(RRMS)=-0,411	M(SPMS)=-0,841
Corsi-Blockspanne	0,005	M(RRMS)=-0,541	M(SPMS)=-1,113
Ruff 2&7			
- Zahlen	0,016	M(RRMS)=-0,965	M(SPMS)=-0,409
-Gesamtleistung	0,020	M(RRMS)=-0,965	M(SPMS)=-0,409
Zahlen-Symbol-Test	0,011	M(RRMS)=-0,430	M(SPMS)=-1,096
TMT A	0,031	M(RRMS)=-0,820	M(SPMS)=-1,465
Semantic Fluency	0,002	M(RRMS)=-0,125	M(SPMS)=-1,039
RRMS vs. PPMS			
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,009	M(RRMS)-0,411	M(PPMS)=-1,024
Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf	0,011	M(RRMS)=-0,583	M(SPMS)=-1,152
Mosaik-Test	0,008	M(RRMS)=-0,244	M(SPMS)=-1,024
TMT A	0,000	M(RRMS)=-0,820	M(SPMS)=2,003
Gemeinsamkeiten Finden	0,011	M(RRMS)=-0,316	M(SPMS)=-0,761
Semantic Fluency	0,026	M(RRMS)=-0,125	M(SPMS)=-1,039
SPMS vs. PPMS			
Corsi-Blockspanne	0,012	M(SPMS)=-1,113	M(SPMS)=-0,375

Tabelle 19: Ergebnisse der Mann-Whitney-U- Analyse zu Kognition und Verlaufsform

4.3.4 Zusammenfassung

Für die Analyse der Kognition des Patientenkontingents und ihres Zusammenhangs mit dem klinischen Verlaufstyp konnten zunächst nach Spearman signifikante Zusammenhänge vor allem in den Bereichen Aufmerksamkeit, Visuelle Perzeption und Konstruktion, Allgemeine kognitive Leistungen und Problemlösen und Sprache gefunden werden. Vor allem das Funktionssystem Aufmerksamkeit lässt einen einen starken Zusammenhang erkennen, der auch einer Korrektur des globalen Signifikanzniveaus nach Bonferroni standhalten konnte.

Überdies zeigen die durchweg negativen Korrelationskoeffizienten einen deutlich negativen Gradienten der Variablenrelation, d.h. dass von RRMS über SPMS bis hin zur PPMS die Leistungen der Patientengruppen im Bereich der Kognition zunehmend schlechter zu bewerten sind.

Die Rangsummenanalyse nach Kruskal-Wallis lieferte daraufhin in einem zweiten Schritt genauere Hinweise auf die Beziehungsart der durch Spearman herausgearbeiteten Zusammenhänge zwischen MS-Subtyp und Kognitionsleistungen. Hier konnte nachgewiesen werden, dass Unterschiede in allen fünf durch die neuropsychologische Testung erfassten Funktionssystemen zwischen den Verlaufstypen bestehen, wobei diese vor allem im Bereich Aufmerksamkeit und Exekutive besonders auffällig sind, da der p-Wert des TMT A, der eben genau diese Bereiche misst, auch einer Korrektur der Werte mithilfe eines globalen α - Signifikanzniveaus von $p=0.002$ standhalten konnte.

Schließlich erfolgte in einem dritten Schritt der direkte Paarvergleich der unterschiedlichen MS-Verlaufsguppen, um signifikante Unterschiede aus dem Kruskall-Wallis-

Test einerseits darauf zu überprüfen, zwischen welchen Verlaufstypen sie ausgeprägt sind, und andererseits um in einem letzten Schritt unter Hinzuziehung der numerischen Mittelwerte selbst eine Aussage darüber treffen zu können, in welcher Richtung dieser nun direkt lokalisierte Unterschied seine Ausprägung findet, d.h. welche Gruppe nun eigentlich bessere Leistungen erbringen kann.

Ein Gradient fällt dabei besonders auf, der die initialen Ergebnisse der Spearman-Analyse unterstützt: eine zunehmende Leistungsminderung von schubförmigen zu sekundär chronisch progredienten Formen bis hin zu primär chronisch progredienten Formen.

So zeigen sich schubförmige MS-Patienten gegenüber sekundär chronisch progredienten deutlich weniger eingeschränkt im Bereich Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive, Allgemeine kognitive Leistungen, Problemlösen und Sprache. Beim Paarvergleich mit primär chronisch progredienten Formen können ähnliche Ergebnisse berichtet werden, die aber zusätzlich auch die Visuelle Perzeption und Konstruktion betreffen. Eine Ausnahme zu diesen Beobachtungen stellt dagegen die eingeschränkte Leistungsfähigkeit der sekundär chronisch progredienten Patienten im Bereich des nonverbalen Gedächtnisses gegenüber primär chronisch progredienten Formen dar.

Die allgemein schwächere Detektion von Unterschieden bei diesem Paarvergleich kann statistisch gesehen darauf zurückgeführt werden, dass viele Patienten mit SPMS in Bezug auf ihr Leistungsniveau sich sehr nahe am Randbereich zu den PPMS-Patienten befinden, wodurch eine Unterschiedsdetektion mit den durchgeführten Tests nur schwer möglich ist.

Hervorzuheben unter den Gesichtspunkten starker Korrelationen sind vor allem der p-Wert der Semantic Fluency beim Paarvergleich RRMS und SPMS und derjenige

für den TMT A beim Paarvergleich RRMS und PPMS, die die Bedingungen für statistische Signifikanz auch nach Korrektur durch die Bonferroni-Methode noch erfüllen und somit starke, auch unter strengen Regelungen reproduzierbare Ergebnisse darstellen.

Dass dies für die anderen Werte nicht der Fall ist, muss wiederum nicht zwingend auf eine fehlende statistische Signifikanz dieser Werte hindeuten, sondern kann gleichermaßen auch auf die zu strikten Voraussetzungen der Bonferroni-Anpassung zurückgeführt werden.

4.4 Kognition und Sport

Im Zuge der Erörterung der Frage nach Interdependenzen vom kognitiven Leistungsniveau mit selektiven Krankheits- und soziologischen Parametern bei MS-Patienten wird an dieser Stelle die sportliche Aktivität des Patientenkontingents näher betrachtet.

4.4.1 Korrelationsanalyse nach Spearman

Analog zur Vorgehensweise zur Detektion und Beschreibung der Beziehung von Kognition und Verlaufsform der MS werden zunächst signifikante Zusammenhänge zwischen den zu untersuchenden Variablen mithilfe der Korrelationsanalyse für nicht-parametrische Datensätze nach Spearman analysiert werden – mit dem Ziel, eventuelle Beziehungen und Abhängigkeiten beider Merkmalsausprägungen aufzudecken, die anhand anschließender Rangsummentests näher zu beschreiben und hinsichtlich ihres Beziehungsgradienten zu beurteilen.

4.4.1.1 Lernen und Gedächtnis

Sowohl non-verbale als auch verbale Leistungen des Arbeits- und Langzeitgedächtnisses zeigen signifikante Zusammenhänge zum sportlichen Aktivitätsniveau der Patienten.

Die, wie oben bereits beschrieben (s.o. 3.3.4.) in vier Gruppen untergliederte Kohorte weist in Bezug auf Gedächtnisleistungen signifikante p-Wert-Unterschiede beim Sofortigen ($p=0.005$; $r=0.273$) und Verzögerten Abruf des Wechsler-Intelligenztests ($p=0.004$; $r=0.279$) sowie bei der Zahlenspanne rückwärts ($p=0.030$; $r=0.218$) auf.

Auf Grundlage dieser statistischen Rohwerte liegt der Schluss nahe, dass ein Zusammenhang der kognitiven Leistungsfähigkeit mit sportlicher Aktivität der Patienten besteht und dieser einen positiven Gradienten zeigt, d.h. dass mit zunehmender Fitnessaktivität auch kognitive neuropsychologische Leistungsparameter verbesserte Werte zeigen.

Aufgrund der durch die Korrelationskoeffizienten ermittelten hohen Varianz stellt sich dieser Bezug jedoch nur als schwach heraus. Die statistische Signifikanz ist nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur nicht mehr gegeben.

4.4.1.2 Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Allgemeine kognitive Leistungen

Ähnliche Schlussfolgerungen sind auch bezüglich der Interdependenz von Aufmerksamkeit, exekutiven Leistungen und allgemeiner kognitiver Leistungen mit sportlicher Aktivität zu ziehen, weil der Zahlen-Symbol-Test mit einem p-Wert von $p=0.007$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r=0.248$ einen signifikanten Zusammenhang der Leistungen in den von ihm geprüften kognitiven Funktionssystemen Aufmerksamkeit,

Exekutive und Allgemeine kognitive Leistungen mit sportlicher Aktivität der Patienten darstellt, der wiederum eine positive Korrelation bei deutlicher Varianz aufweist. Auch der hier gefundene Signifikanzwert liegt unter dem nach Bonferroni justierten α -Signifikanzniveau von $p=0.002$.

4.4.1.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Ein Zusammenhang dieses kognitiven Funktionssystems mit sportlicher Aktivität der Patienten ist durch die Leistungsergebnisse der Patienten im RCFCT numerisch darstellbar ($p=0.035$; $r=0.217$) und die vergleichsweise niedrigen Korrelationskoeffizienten zeigen eine starke Streuung der Werte bei einer positiven Abhängigkeit beider Variablen voneinander an.

Die Bonferroni-Korrektur liefert durch ihre strengen Einschränkungen ein für diese Signifikanz zu hohes und unerreichbares α -Fehlerniveau.

Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und sportlicher Aktivität		
	Testname	p-Wert
	Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,038
	Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf	0,029
	Zahlen-Symbol-Test	0,026
	Gemeinsamkeiten Finden	0,048
	Semantic Fluency	0,008
	Allgemeines Verständnis	0,025

Tabelle 20: Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und sportlicher Aktivität

4.4.2 Rangsummenvergleich nach Kruskall-Wallis

Nach dem Nachweis der Beziehung der zu untersuchenden Variablen Sport und Kognition mithilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman wird in diesem Schritt erneut dieser Zusammenhang anhand eventueller Unterschiede im globalen Mittelwertvergleich aller Subgruppen mit dem Kruskall-Wallis-Rangsummentest für unverbundene, non-parametrische Stichproben einerseits noch einmal bekräftigt und andererseits näher beschrieben

4.4.2.1 Lernen und Gedächtnis

Analog zu den Ergebnissen des Korrelationstests zeigt auch der Kruskall-Wallis-Test im Bereich des sowohl verbalen wie auch nonverbalen Arbeits- und Langzeitgedächtnisses Leistungsunterschiede der verschiedenen Sportgruppen an, die durch die signifikanten p-Werte des Sofortigen ($p=0.038$) und Verzögerten Abrufs ($p=0.029$) im Wechsler-Intelligenztest zu Tage treten.

Auch diese Werte liegen aber unterhalb des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus von $p=0.002$.

4.4.2.2 Aufmerksamkeit und Exekutive Funktionen

Mit einem p-Wert von $p=0.026$ verweisen auch die durch den Zahlensymboltest überprüften kognitiven Leistungsbereiche von Aufmerksamkeit und Exekutive auf Mittelwertdifferenzen zwischen den einzelnen Gruppen an.

Diese jedoch sind abermals unter dem Bonferroni-Signifikanzniveau angesiedelt.

4.4.2.3 Allgemeine kognitive Leistungen

Die Kategorie der allgemeinen kognitiven Leistungen der untersuchten Patientenpopulation weist Unterschiede zwischen den einzelnen Sportgruppen auf, die durch signifikante p-Werte beim Zahlen-Symbol-Test ($p=0.026$), Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.048$) und Allgemeinen Verständnis ($p=0.025$) ermittelt wurden, jedoch einer Bonferroni-Korrektur nicht standhalten können.

4.4.2.4 Problemlösen und Sprache

Zusätzlich zu den bereits berichteten Mittelwertunterschieden kann mithilfe des Kruskall-Wallis-Tests bei den signifikanten Ergebnissen im Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.048$) und der Semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.008$) auch eine kognitive Leistungsdifferenz im Bereich von Sprache und Problem lösen detektiert werden, die jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht reproduzierbar ist.

Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und sportlicher Aktivität		
	Testname	p-Wert
	Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,038
	Wechsler Memory Scale: Verzögerter Abruf	0,029
	Zahlen-Symbol-Test	0,026
	Gemeinsamkeiten Finden	0,048
	Semantic Fluency	0,008
	Allgemeines Verständnis	0,025

Tabelle 21: Ergebnisse der Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und sportlicher Aktivität

4.4.3 Rangsummenvergleich durch Mann-Whitney-U

Die Frage nach der Lokalisation der in der Kruskall-Wallis-Testung erarbeiteten Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen und ihren Ausprägungen wird nun im letzten Schritt untersucht. Dies geschieht unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests für nicht-parametrische Stichproben mit ordinalen Merkmalsausprägungen.

Der direkte Paarvergleich jeweils zweier der gebildeten vier Subgruppen als Berechnungsgrundlage soll dabei die detaillierte Beschreibung des Zusammenhangs zwischen sportlicher Aktivität und kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS ermöglichen.

4.4.3.1 Lernen und Gedächtnis

Das Funktionssystem Gedächtnis betreffend zeigen sich nach paarweiser Gegenüberstellung der vier selektierten Sportgruppen signifikante Mittelwertdifferenzen.

Der Vergleich der Gruppe 0, also der, die keinen Sport betreibt, mit den Gruppen 2 und 3, die durch zunehmende sportliche Aktivität der Patienten gekennzeichnet sind, zeigt signifikante Unterschiede auf, die im Falle ersteren Paarvergleichs beim CVLT ($p=0.041$; $M_0=-1.082$; $M_2=-0.522$) zu Tage treten, wobei ein besseres Leistungsniveau derjenigen Patientengruppe ermittelbar ist, die mehr sportliche Aktivität zu verzeichnen hatte.

Beim zweiten Paarvergleich zwischen den Gruppen 0 und 3 können analoge Ergebnisse verzeichnet werden, die sich in den Werten für den Sofortigen ($p=0.009$; $M_0=-1.024$; $M_3=-0.396$) und Verzögerten Abruf ($p= 0.009$; $M_0=-1.081$; $M_3=-0.578$) des Wechsler-Intelligenztests widerspiegeln sowie in den entsprechenden Analyseergeb-

nissen der Zahlenspanne rückwärts ($p=0.016$; $M_0=-1.305$; $M_3=-0.718$) und vorwärts ($p=0.017$; $M_0=-1.380$; $M_3=-0.838$), wobei sich auch hier die sportlich aktiveren Gruppe als kognitiv fitter erweist.

Ähnliche Resultate liegen schließlich in der Gegenüberstellung der Gruppen 2 und 3 vor, deren signifikante Unterschiede in den Tests des Verzögerten Abrufs ($p=0.034$; $M_2=-1.008$; $M_3=0.578$) und der Rey Complex Figure Retention ($p=0.039$; $M_2=-1.125$; $M_3=-0.712$) nachweisbar sind, die beim direkten numerischen Mittelwertvergleich kognitiv bessere Leistungen der physisch aktiveren Gruppe zuschreiben.

Die gefundenen Signifikanzwerte erweisen sich bei Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Methode als nicht mehr reproduzierbar.

4.4.3.2 Aufmerksamkeit

Überdies zeigen auch die Leistungen der Patienten im Bereich Aufmerksamkeit signifikante Differenzen zwischen den verschiedenen Patientengruppen.

Einerseits kann dieser Zusammenhang beim Gruppenvergleich zwischen 1 und 3 dargestellt werden, wobei der Unterschied hier durch signifikante Ergebnisse des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.025$; $M_1=-1.182$; $M_3=-0.348$) deutlich wird.

Der Vergleich der entsprechenden Mittelwerte lässt auf eine bessere Aufmerksamkeit bei 3 schließen.

Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend sind auch die Analysen der Gegenüberstellung zwischen 2 und 3, die nach dem $p=0.05-\alpha$ - Signifikanzniveau statistische Auffälligkeiten in den Werten für den Zahlen-Symbol-Test einerseits ($p=0.026$; $M_2=-1.074$; $M_3=-0.348$) und den TMT A andererseits ($p=0.0013$; $M_2=1.755$; $M_3=0.866$) anzeigen, wobei abermals die sportlich aktiveren Gruppe bessere Mittelwerte und damit bessere Leistungen erzielt.

All diese Werte verlieren aber durch Bonferroni-Anpassung ihre Signifikanz – sicherlich auch durch die zu strengen Maßregeln dieser Korrekturmethode bedingt.

4.4.3.3 Exekutive Funktionen

Zusätzlich zu den bisher angeführten Auswertungen ist auch im Bereich exekutiver kognitiver Leistungen ein Gruppenunterschied der Mittelwerte bezüglich der sportlichen Aktivität vorzeigbar.

Mathematisch und statistisch belegbar ist dies in den Ergebnissen des Zahlen-Symbol-Tests beim Gruppenvergleich zwischen 1 und 3 ($p=0.025$; $M_1=1.182$; $M_3=-0.348$), die kongruent zu den obigen Darstellungen ein besseres Abschneiden im Bereich Aufmerksamkeit bei den sportlich aktiveren Patienten belegen.

Außerdem sind auch die Werte des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.026$; $M_2=-1.074$; $M_3=-0.348$) und des TMT A ($p=0.0013$; $M_2=-1.755$; $M_3=-0.866$) bei der Gegenüberstellung der erzielten Resultate der Gruppen 2 und 3 mit einer besseren Performance der Gruppe 3 im $0.05-\alpha$ - Signifikanzniveau statistisch auffällig.

Das verbesserte, korrigierte Bonferroni-Niveau von $p= 0.02$ kann hingegen keiner der gefundenen p -Werte unterschreiten.

4.4.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Wie schon nach der Spearman-Korrelationsanalyse stellen sich auch im Mann-Whitney-U-Rangsummentest die Leistungen im Bereich des kognitiven Funktionsgebiets der visuellen Perzeption und Konstruktion in Abhängigkeit von der sportlichen Aktivität der Studienteilnehmer als unterschiedlich dar.

Der Rangvergleich zwischen 0 und 3 liefert somit einen signifikanten Unterschied der Kognition in diesem Bereich beim RCFCT ($p=0.006$; $M_0= -2.010$; $M_3= -1.211$), wobei das Leistungsniveau der physisch besser konstituierten Studienpopulation dem der Vergleichsgruppe überlegen ist. Der p-Wert hält einer Korrektur nach Bonferroni nicht stand.

4.4.3.5 Allgemeine kognitive Leistungen

Bei allgemeinen kognitiven Leistungen sind Unterschiede zwischen den nach sportlicher Aktivität der Patienten gebildeten Gruppen auffindbar.

Die signifikanten p-Werte und der dazugehörige Mittelwertvergleich im Bereich Allgemeines Wissen ($p=0.048$; $M_0= -0.975$; $M_1= -0.058$) legen beim Ranggruppenvergleich zwischen 0 und 1 ein gesteigertes Leistungsniveau der Gruppe 1 nahe.

Ebenso verhält es sich mit den Daten beim Allgemeinen Verständnis der Gruppen 1 und 2 ($p=0.03$; $M_1= -0.033$; $M_2= -0.996$) und den Daten beim Zahlen-Symbol-Test der Gruppen 1 und 3 ($p=0.025$; $M_1= -0.1.182$; $M_1= -0.348$), wobei in beiden Fällen die höhere Gruppennummer mit analog höherer sportlicher Aktivität bessere Ergebnisse verzeichnet.

Im Falle des Paarvergleichs zwischen den Gruppen 2 und 3 in Bezug auf das Leistungsniveau im allgemein kognitiven Bereich kann durch die statistisch auffälligen p-Werte und zugehörigen Mittelwerte für den Zahlen-Symbol-Test ($p=0.026$; $M_2= -1.074$; $M_3= -0.348$), das Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.008$; $M_2= -1.159$; $M_3= -0.323$) und das allgemeine Verständnis ($p=0.008$; $M_2= -0.996$; $M_3= -0.088$) wiederum ein höheres Leistungsniveau derjenigen Patienten nachgewiesen werden, deren Zeitaufwand für körperliche Aktivität höher lag.

All diese Werte können ihre statistische Auffälligkeit unter dem härteren Signifikanzniveau nach Bonferroni-Anpassung nicht erhalten.

4.4.3.6 Problemlösen und Sprache

Auch die Analysen für den Leistungsbereich Problemlösen und Sprache schließlich ergeben Leistungsdifferenzen in Bezug auf die sportliche Aktivität der untersuchten Patienten.

Im Rangvergleich zwischen Gruppe 0 und 3 beim Test der semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.027$; $M_0=0.875$; $M_3=0.021$), der die Sprachfähigkeit und sprachliche Version des Patienten quantitativ darstellt, ist ein besseres Ergebnis der Patientengruppe 3 nachweisbar.

Gleiches gilt für die paarweise Gegenüberstellung der Gruppen 2 und 3, wobei hier sowohl die Werte des Gemeinsamkeiten Findens ($p=0.008$; $M_2=1.159$; $M_3=0.323$), des COWA-Tests ($p=0.024$; $M_2=1.039$; $M_3=0.327$) und schließlich der semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.001$; $M_2=1.183$; $M_3=0.210$) signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Gruppe 3 anzeigen.

Im Bereich Problemlösen und Sprache ist gesondert der p -Wert der Semantischen Wortflüssigkeit beim Gruppenvergleich zwischen 2 und 3 herauszustellen, der mit $p=0.001$ unter dem korrigierten Bonferroni- α - Signifikanzniveau für multiple Testungen von $p=0.002$ liegt und somit einen besonders starken, auch unter strengen statistischen Voraussetzungen reproduzierbaren Leistungsunterschied der sportlich aktiveren Patientenpopulation von 3 nachweist.

Die übrigen Signifikanzwerte wiederum können ihre statistische Aussagekraft lediglich auf dem herkömmlichen 0.05 α -Fehlerniveau behaupten.

Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und sportlicher Aktivität

Testname	p-Wert	Mittelwerte	
0 vs. 1			
Allgemeines Wissen	0,041	M(0)=-0,975	M(1)=-0,058
0 vs. 2			
CVLT: Gesamtleistung	0,048	M(0)=-1,082	M(2)=-0,522
0 va. 3			
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,009	M(0)=-1,024	M(3)=-0,396
Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf	0,009	M(0)=-1,081	M(3)=-0,578
Zahlenspanne vorwärts	0,016	M(0)=-1,305	M(3)=-0,718
Zahlenspanne rückwärts	0,017	M(0)=1,380	M(3)=-0,838
RCFT Copy	0,006	M(0)=-2,010	M(3)=-1,211
Semantic Fluency	0,027	M(0)=-0,875	M(3)=-0,021
1 vs. 2			
Allgemeines Verständnis	0,030	M(1)=-0,003	M(2)=-0,996
1 vs. 3			
Zahlen-Symbol-Test	0,025	M(1)=-1,182	M(3)=-0,348
2 vs. 3			
Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf	0,034	M(2)=-1,008	M(3)=-0,578
RCFT Copy	0,039	M(2)=-1,125	M(3)=-0,712
Zahlen-Symbol-Test	0,026	M(2)=-1,074	M(3)=-0,348
TMT A	0,013	M(2)=-1,755	M(3)=0,866
Gemeinsamkeiten Finden	0,008	M(2)=-1,159	M(3)=-0,323
COWA	0,024	M(2)=-1,039	M(3)=-0,327
Semantic Fluency	0,001	M(2)=-1,183	M(3)=-0,210

Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und sportlicher Aktivität				
	Allgemeines Verständnis	0,008	M(2)=-0,996	M(3)=-0,088

Tabelle 22: Ergebnisse der Mann-Whitney-U- Analyse zu Kognition und sportlicher Aktivität

4.4.4 Zusammenfassung

Die Korrelationsanalyse nach Spearman präsentiert einen schwachen, jedoch messbaren und positiv korrelierten Zusammenhang zwischen den kognitiven Leistungen der MS-Patienten in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive, Visuelle Perzeption und Konstruktion und Allgemeinen kognitiven Leistungen und ihrer im Interview angegebenen sportlichen Aktivität.

Einer Bonferroni-Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p=0.002$ kann aber keines dieser Ergebnisse standhalten, wozu jedoch sicherlich auch die strengen Richtlinien der mathematischen Durchführung dieser Korrektur beitragen.

Die statistische Analyse des Datensatzes nach Kruskall-Wallis zeigt darauf folgend Mittelwertdifferenzen und damit auch Leistungsunterschiede innerhalb der nach sportlicher Aktivität bestimmten Gruppen, die vor allem im Bereich der Funktionssysteme Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive, Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit und Problemlösen und Sprache liegen.

Wie schon im Korrelationsvergleich nach Spearman bleiben aber auch die hier ange troffenen p -Werte unter dem Bonferroni-Korrektur niveau. Abschließend muss noch einmal betont werden, dass die zu berichtenden Leistungsdifferenzen aus den Krus-

kal-Wallis-Berechnungen global zu interpretieren sind, also das ganze Patientenkontingent betreffen und nicht in Bezug auf einzelne Gruppen anwendbar oder interpretierbar sind.

Dies nämlich wurde im dritten und letzten Schritt der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Sport und Kognition bei Patienten mit MS mit der Durchführung der entsprechenden Paargruppenvergleiche durch den Mann-Whitney-U-Test für ordinal skalierte Datensätze unternommen.

Anhand der von diesem gelieferten Rohwerte konnten schließlich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in allen fünf Funktionsbereichen detektiert werden, wobei vor allem der Gruppenvergleich zwischen 0 und 3 und zwischen 2 und 3 Leistungsdifferenzen in mehreren Teilbereichen verdeutlicht, was vermuten lässt, dass vor allem regelmäßige körperliche Betätigung, die dem Patienten ein hohes Maß an Anstrengung abverlangt, wie Schwimmen oder Laufen, zu positiven Leistungsverzeichnissen im kognitiven Bereich führt, während kleinere physische Anstrengungen im Alltag, wie sie in den Gruppen 1 und 2 zu verzeichnen sind, nur wenig Einfluss auf die kognitiven Leistungen ausüben.

Insgesamt sind alle verzeichneten Gruppenunterschiede bei anschließendem Mittelwertvergleich zugunsten der sportlich aktiveren Gruppe verteilt, was eine verbesserte Performance in kognitiven Tests durch physische Betätigung bei MS-Patienten belegt.

Ein besonders robuster Zusammenhang dieser Art ist dabei für die semantische Wortflüssigkeit im Rangvergleich von 2 und 3 gegeben, dessen p-Wert im Gegensatz zu allen anderen auf dem 0.05-Signifikanzniveau statistisch auffälligen p-Werten auch unter dem Fehlerniveau nach Bonferroni noch statistisch auffällig ist.

4.5 Kognition und Bildung

An dieser Stelle sollen die Ergebnisse der statistischen Analyse des Zusammenhangs zwischen Bildung und den kognitiven Parametern dargelegt werden.

Die drei Patientengruppen, deren Einteilung oben bereits präsentiert wurde (s.o. 3.3.2.) werden schließlich auf ihre Testscores in der neuropsychologischen Untersuchung hin verglichen, um eine Aussage über die Art der Beziehung zwischen kognitivem Leistungs niveau und Bildung bei Patienten mit MS treffen zu können.

4.5.1 Korrelationsanalyse nach Spearman

Wie schon bei den anderen Parametern bildet die Korrelationsanalyse nach Spearman den ersten Bearbeitungsschritt, um einen Überblick zu erhalten, inwiefern zwischen beiden zu untersuchenden Variablen ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorhanden ist und welche grundsätzliche Tendenz dieser aufweist.

4.5.1.1 Lernen und Gedächtnis

Im Funktionsbereich Gedächtnis treten dabei signifikante Zusammenhänge zum Bildungsgrad der Patientenkollektiv beim Sofortigen ($p=0.000$; $r=0.341$) und Verzögerten Abruf ($p=0.000$; $r=0.345$), der Gesamtleistung im California-Verbal-Learning-Test ($p=0.042$; $r=0.249$) und in der Zahlenspanne vorwärts auf ($p=0.038$; $r=0.186$).

Die zugehörigen Korrelationskoeffizienten sind durchwegs positiv, ebenso der Zusammenhang der Variablen, wonach ein höherer Grad an Bildung mit besseren neuropsychologischen Leistungen der Patienten einhergeht. Die Korrelationskoeffizienten lie-

gen jedoch numerisch alle unter $r=0.5$, eine Tatsache, die auf eine hohe Varianz mit breiter Streuung im Sinne einer eher schwachen Ausprägung der Korrelation hinweist.

Auch im Falle der Analyse der Bildung und Kognition der MS-Patientenkollekte ist aufgrund der wiederholten Testungen an der vorliegenden Stichprobe die Bonferroni-Korrektur, die nach statistischem Protokoll berechnet wurde und die ein angepasstes Signifikanzniveau von 0.002 ergab, vorgenommen worden.

Diesem halten lediglich die p-Werte des Sofortigen und Verzögerten Abrufs im Wechsler-Intelligenztest stand, was, wie bereits mehrfach beschrieben, auf einen äußerst stabilen Zusammenhang hindeutet.

4.5.1.2 Aufmerksamkeit

Für die Ergebnisse der Testperformance der Patienten im Bereich Aufmerksamkeit ist nach Korrelation mit dem Bildungsniveau eine statistisch positive, jedoch durch hohe Varianz gekennzeichnete und daher schwache Beziehung beider Variablen nachgewiesen, die sich im Buchstabenabschnitt des Ruff 2&7 ($p=0.050$, $r=0.205$), im TMT B ($p=0.008$; $r=0.268$) und im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.006$; $r=0.260$) zeigt.

Keine dieser Signifikanzen kann jedoch nach Bonferroni-Korrektur noch reproduziert werden.

4.5.1.3 Exekutive Funktionen

Ein statistischer Zusammenhang gleicher Art wie bei der Aufmerksamkeit, also mit positiver Korrelation, aber schwacher Ausprägung aufgrund hoher Streuung der Werte kann für den Bereich exekutiver Leistungen gefunden werden.

Dies wird deutlich an den p-Werten des TMT B ($p=0.008$; $r=0.268$), des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.006$; $r=0.260$) und des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.000$; $r=0.374$), die allesamt die Funktionen der Exekutiven mit erfassen.

Hervorgehoben werden muss an dieser Stelle der auch nach Bonferroni-Anpassung noch signifikante p-Wert beim Gemeinsamkeiten Finden, der einen sehr robusten Zusammenhang anzeigt, während die übrigen p-Werte der strengen Korrektur nicht standhalten.

4.5.1.4 Allgemeine kognitive Leistungen

Zusätzlich zu den bisher behandelten Funktionssystemen zeigt auch die Leistung der Patienten im Bereich Allgemeine kognitive Leistungen einen positive, jedoch nur schwach ausgeprägte Korrelation zum Bildungsgrad, was durch den Zahlen-Symbol-Test ($p=0.006$; $r=0.260$), das Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.000$; $r=0.374$), das Allgemeine Wissen ($p=0.000$; $r=0.370$) und das Allgemeine Verständnis ($p=0.000$; $r=0.353$) neuropsychologisch quantifiziert wurde.

Hervorzuheben sind in diesem Falle die signifikanten p-Werte des Gemeinsamkeiten Finden, Allgemeines Wissen und Allgemeines Verständnis, die unter dem sehr eingeschränkten Signifikanzniveau von $p=0.002$ liegen und deren Zusammenhang sich somit als statistisch solide präsentiert – unter Beachtung der mathematischen Striktheit der Bonferroni-Anpassung gegenüber den anderen p-Werten.

4.5.1.5 Problemlösen und Sprache

Der sprachliche Leistungsbereich der untersuchten Patientenkohorte ist wie bereits die vier anderen Bereiche eine nach Spearman positive Beziehung mit einer durch

die Korrelationsparameter bestimmten hohen Varianz, die mithilfe der p-Werte des Gemeinsamkeiten Finden und der semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.021$; $r=0.209$) statistisch fassbar sind.

Ein Zusammenhang, der nach Bonferroni-Korrektur bleibt, ist lediglich für das Gemeinsamkeiten Finden vorhanden.

Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Bildung			
	Testname	p-Wert	Spearman-Korrelationskoeffizient
	Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,001	0,0341
	Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf	0,000	0,0345
	CVLT: Gesamtleistung	0,042	0,249
	Zahlenspanne vorwärts	0,038	0,186
	Ruff 2&7		
	-Buchstaben	0,050	0,205
	TMT B	0,008	0,268
	Zahlen-Symbol-Tost	0,006	0,260
	Gemeinsamkeiten Finden	0,000	0,374
	Semantic Fluency	0,021	0,209
	Allgemeines Wissen	0,000	0,370
	Allgemeines Verständnis	0,000	0,353

Tabelle 23: Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Bildung

4.5.2 Rangsummenvergleich nach Kruskall-Wallis

Nach der Ermittlung von statistisch nachweisbaren Zusammenhängen der Messgrößen Bildung und Kognition in der untersuchten MS-Studienpopulation folgt nun die

Analyse der ordinal-skalierten Daten, die zu einer genaueren Beschreibung und Darstellung dieser Beziehung verhelfen sollen. Unter Zuhilfenahme des Kruskall-Wallis-Rangsummentests wird zunächst nach globalen, also alle Bildungssubgruppen betreffenden Unterschieden in der neuropsychologischen Untersuchung gesucht.

4.5.2.1 Lernen und Gedächtnis

Im Bereich Gedächtnis zeigen sich Gruppenunterschiede in Abhängigkeit vom Bildungsgrad durch signifikante p-Werte im Sofortigen ($p=0.000$) und Verzögerten Abruf ($p=0.001$) sowie in der Gesamtleistung des California-Verbal-Learning-Tests ($p=0.025$).

Wichtig ist hierbei, nochmals auf die beiden erstgenannten Werte hinzuweisen, die sich innerhalb des Bonferroni- α -Fehlerniveaus befinden und damit einen sehr starken Unterschied aufzeigen.

4.5.2.2 Aufmerksamkeit

Im Funktionssystem Aufmerksamkeit ist eine global gesehen signifikante Mittelwertdifferenz zwischen den Bildungskohorten vorzufinden, die durch die Ergebnisse des Trail-Making-Tests B ($p=0.013$) und des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.025$) zwar auf dem 0.05-Signifikanzniveau, jedoch nicht mehr auf dem an die multiple Testung angepassten $p=0.002$ Signifikanzniveau messbar ist.

4.5.2.3 Exekutive Funktionen#

Analog zur Aufmerksamkeit können auch für das System der exekutiven Leistungen Korrelationen bei den Bildungsgruppen gefunden werden, die mithilfe der Ergebnisse des TMT B ($p=0.013$), des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.025$) und des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.000$) statistisch quantifizierbar sind. Vor allem letzterer Test zeigt hierbei einen auch durch Bonferroni bestätigbaren, sehr robusten Zusammenhang.

4.5.2.4 Allgemeine kognitive Leistungen

Signifikante Gruppenunterschiede treten im Bereich „Allgemeine kognitive Leistungen“ durch die Ergebnisse des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.025$), des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.000$), des Allgemeinen Wissen ($p=0.000$) und des Allgemeinen Verständnis ($p=0.000$) zu Tage, von denen nur der Zahlen-Symbol-Test einen gegenüber Bonferroni instabilen p-Wert aufweist.

4.5.2.5 Problemlösen und Sprache

Auch im Bereich Problemlösen und Sprache kann beim Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.000$) ein in der statistischen Testung äußerst stabiler, globaler Mittelwertunterschied der Bildungsgruppen verzeichnet werden, der sogar der Bonferroni-Anpassung standhält.

Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Bildung		
	Testname	p-Wert
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf		0,000
Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf		0,001
CVLT: Gesamtleesutng		0,025
TMT B		0,013
Zahöen-Symbol-Test		0,025
Gemeinsamkeiten Finden		0,000
Allgemeines Wissen		0,000
Allgemeines Verständnis		0,000

Tabelle 24: Ergebnisse der Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Bildung

4.5.3 Rangsummenanalyse nach Mann und Whitney

Im Anschluss an die Detektion deutlicher globaler Gruppenunterschiede in Bezug auf Bildung und Kognition sollen eben jene durch Berechnungen des Mann-Whitney-U-Tests für non-parametrische Datensätze einerseits in ihrer Lokalisation näher spezifiziert werden und andererseits auf ihre Qualität und damit den Leistungseffekt, den sie auf die entsprechenden Patientengruppen ausüben, hin untersucht werden.

4.5.3.1 Lernen und Gedächtnis

In Bezug auf das Funktionssystem Gedächtnis sind signifikante Unterschiede zwischen allen drei Bildungsgruppen nachweisbar.

Auf Basis signifikanter p-Werte und anschließendem Mittelwertvergleich lässt sich bei den Gruppen 1 und 2 eine bessere Gedächtnisleistung für die Patientengruppe

mit höherer Bildung finden, was durch die Leistung im California-Verbal-Learning-Test ($p=0.007$; $M_1=-1.307$; $M_2=-0.320$) und im Ray-Visual-Design-Learning-Test ($p=0.037$; $M_1=-1.738$; $M_2=-1.275$) numerisch belegbar ist.

Gleiches gilt für den Paarvergleich zwischen 1 und 3, wobei die bessere Leistung der bildungshöheren Patientengruppen durch den Sofortigen ($p=0.000$; $M_1=-0.883$; $M_3=0.113$) und Verzögerten Abruf ($p=0.001$; $M_1=-0.979$; $M_3=-0.296$) angezeigt wird.

Auch im Rangvergleich zwischen 2 und 3 ist dieselbe Ergebnisart durch den Sofortigen ($p=0.002$; $M_2=-0.597$; $M_3=0.113$) und Verzögerten Abruf ($p=0.024$; $M_1=-0.662$; $M_3=-0.296$) ermittelbar.

In diesem Zusammenhang besonders herauszustellen sind die p-Werte des Sofortigen und Verzögerten Abrufs im Rangvergleich zwischen 1 und 3 und genauso die des Sofortigen Abrufs in der Gegenüberstellung der Gruppen 2 und 3, die auch nach Korrektur durch die Bonferroni-Methode noch unter dem neuen Signifikanzniveau von $p=0.002$ liegen und damit abermals einen sehr robusten, starken Unterschied anzeigen.

4.5.3.2 Aufmerksamkeit

Der Kognitionsbereich Aufmerksamkeit liefert beim Rangsummenvergleich nach Mann und Whitney folgende signifikante Unterschiede:

Beim Vergleich zwischen 1 und 2 werden Gruppenunterschiede zugunsten von 2 in den Leistungen des TMT B ($p=0.007$; $M_1=-1.616$; $M_2=-0.819$) deutlich.

Auch der Gruppenvergleich zwischen 1 und 3 ergibt signifikante Mittelwertdifferenzen beim TMT B ($p=0.034$; $M_1=-1.616$; $M_3=-0.914$) und beim Zahlen-Symbol-Test ($p=0.005$; $M_1=-0.931$; $M_3=-0.257$). Die höhere kognitive Leistung ist auch hier einmal mehr der Patientengruppe mit höheren Bildungsabschlüssen zuzuschreiben.

Die gefunden p-Werte sind jedoch alle oberhalb der Grenze von $p= 0.002$ und halten seiner Bonferroni-Korrektur nicht stand.

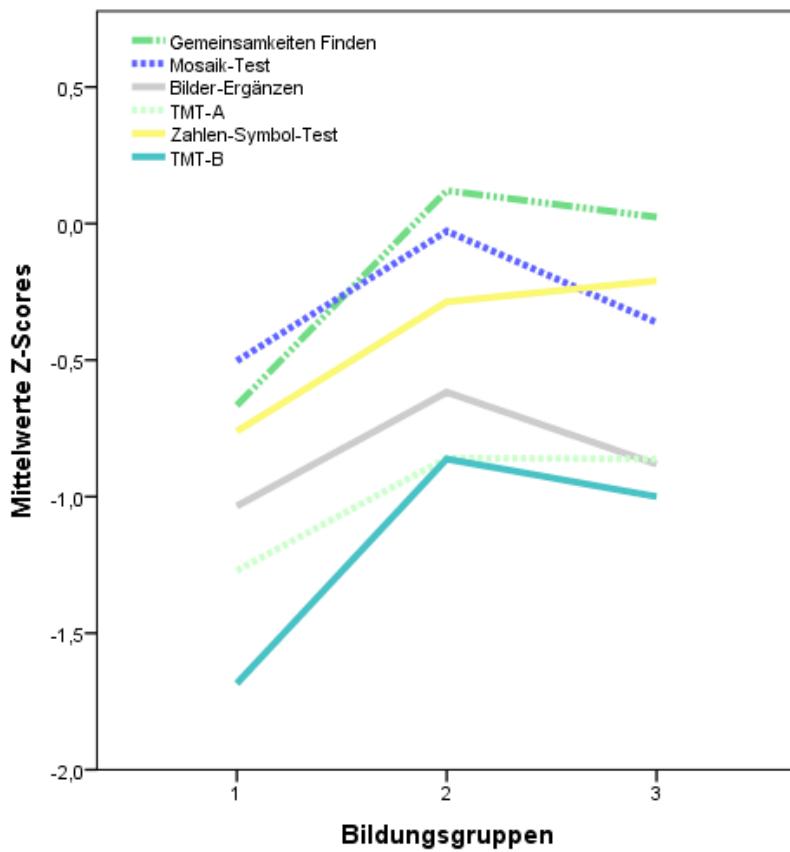
4.5.3.3 Exekutive Funktionen

Analoge Ergebnisse sind auch für das Funktionssystem der Exekutiven in der untersuchten MS-Patientenpopulation zu benennen.

So zeigt die Gegenüberstellung der kognitiven Leistungen der Gruppen 1 und 2 niedrigere Mittelwertabweichungen und damit bessere Testperformance der Gruppe 2 im TMT B ($p=0.007$; $M_1=-1.616$; $M_2=-0.819$) und im Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.001$; $M_1=-1.083$; $M_2=-0.351$).

Bessere Ergebnisse der Gruppe 3 liegen auch beim Rangvergleich zwischen 1 und 3 im Trail-Making-Test B ($p=0.034$; $M_1=-1.616$; $M_3=-0.914$), im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.005$; $M_1=-0.931$; $M_3=-0.257$) und im Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.001$; $M_1=1.083$; $M_3=-0.035$) vor.

Hervorzuheben ist hier der p-Wert des Gemeinsamkeiten Findens in beiden Gruppenvergleichen, der nicht nur in Analogie zu den p-Werten der übrigen in diesem Abschnitt aufgeführten Tests auf dem herkömmlichen 0.05-Signifikanzniveau statistisch auffällig ist, sondern auch auf dem 0.002-Signifikanzniveau nach Anwendung der Bonferroni-Methode.



Graphik 6: Zusammenhang zwischen Bildungsgruppen (1=HS; 2=RS; 3=GY und höhere Institutionen) auf der x-Achse und der Exekutiven Funktionen ausgedrückt durch die Z-Score-Mittelwerte auf der y-Achse nach Mann-Whitney-U-Testung

4.5.3.4 Allgemeine kognitive Leistungen

Zudem sind bildungsabhängige Mittelwertdifferenzen auch im Bereich allgemeiner kognitiver Leistungen gegeben, deren Qualität sich durchweg zugunsten der bildungsnäheren Kohorte auswirkt.

Folglich gab die Gegenüberstellung der Leistungen in diesem kognitiven Bereich der Gruppen 1 und 2 einen signifikanten Unterschied im Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.001$; $M_1=-1.083$; $M_2=-0.351$), Allgemeinen Wissen ($p=0.000$; $M_1=-0.947$; $M_2=-0.044$) und Allgemeinen Verständnis ($p=0.003$; $M_1=-0.783$; $M_2=-0.021$) wieder.

Ähnlich verhält es sich beim Paarvergleich der Gruppen 1 und 3, wobei hier die bessere Allgemeine kognitive Leistung der Patienten mit höherer Bildung im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.005$; $M_1=-0.931$; $M_3=-0.257$), Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.001$; $M_1=-1.083$; $M_3=-0.035$) sowie Allgemeinen Wissen ($p=0.001$; $M_1=-0.947$; $M_3=-0.021$) und Allgemeinen Verständnis ($p=0.001$; $M_1=-0.783$; $M_3=0.191$) zu Tage tritt.

Dabei soll noch einmal auf die Bonferroni-resistenten Signifikanzen beim Gemeinsamkeiten Finden und Allgemeinen Wissen bei 1 versus 2 sowie beim Gemeinsamkeiten Finden, Allgemeinen Wissen und Allgemeinen Verständnis bei 1 versus 3 und den damit einhergehenden mathematisch sehr engen Zusammenhang verwiesen werden.

4.5.3.5 Problemlösen und Sprache

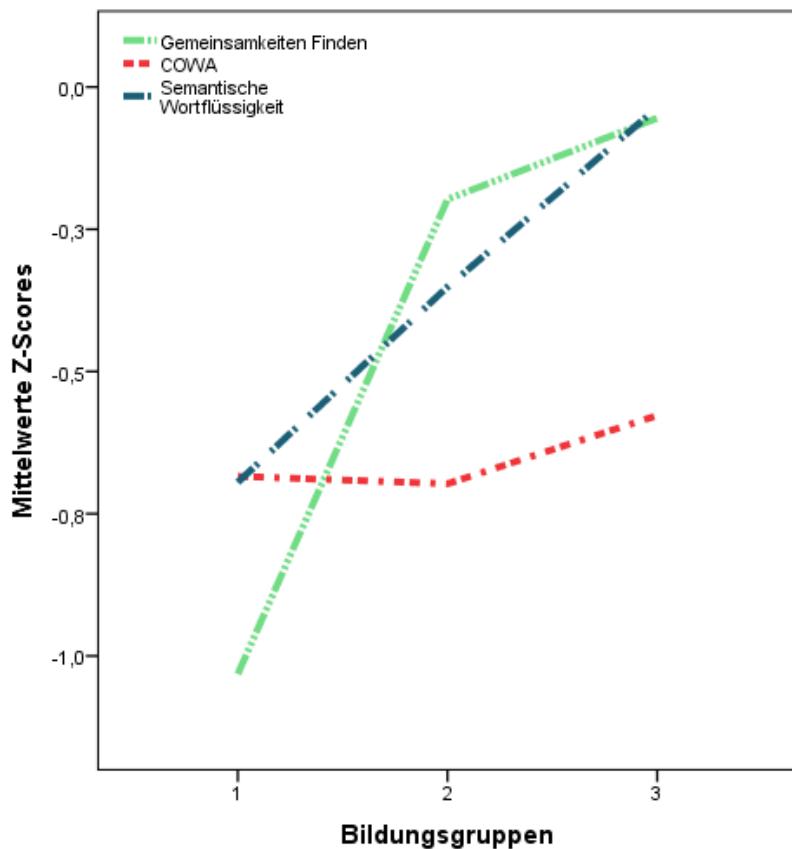
Schließlich erfasst die Rangsummenanalyse des Mann-Whitney-U-Tests auch signifikante Leistungsdifferenzen der Bildungsgruppen im Bereich Problemlösen und Sprache.

Die Berechnungen dieser Art zeigen für den Teilvergleich 1 versus 3 bessere Testperformances der Gruppe 3 beim Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.001$; $M_1=-1.083$; $M_2=-0.351$).

Für die Subtestung 1 gegen 3 sind dieselben Effekte neben dem Gemeinsamkeiten Finden-Test ($p=0.001$; $M_1=-1.083$; $M_3=-0.035$) auch im Test der semantischen Wortflüssigkeit ($p=0.041$; $M_1=-0.734$; $M_3=-0.074$) ermittelbar.

Neben den auf dem 0.05- α -Fehlerniveau signifikanten bereits dargestellten übrigen p -Werten sind in diesem Zusammenhang besonders die Werte des Gemeinsamkeiten Finden in beiden angeführten Paarvergleichen interessant, die unter dem 0.002-

Signifikanzniveau der Bonferroni-Anpassung liegen und somit einen festen, statistisch sehr engen Unterschied angeben.



Graphik 7: Zusammenhang zwischen Bildungsgruppen (1=HS; 2=RS; 3=GY und höhere Institutionen) auf der x-Achse und Problemlösen und Sprache ausgedrückt durch die Z-Score-Mittelwerte auf der y-Achse nach Mann-Whitney-U-Testung

Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und Bildung			
	Testname	p-Wert	Mittelwerte
1 vs. 2			
CVLT: Gesamtleistung	0,007	M(1)=-1037	M(2)=-0,320
RVDLT: Gesamtleistung	0,037	M(1)=-1,738	M(2)=-1,275
TMT B	0,007	M(1)=-1,616	M(2)=-0,819
Gemeinsamkeiten Finden	0,001	M(1)=-1,083	M(2)=-0,351
Allgemeines Verständnis	0,000	M(1)=-0,947	M(2)=-0,044
Allgemeines Wissen	0,003	M(1)=-0,783	M(2)=-0,021
1 vs. 3			
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,000	M(1)=-0,883	M(3)=-0,113
Wechsler Memory Scale: Verzögerter Abruf	0,001	M(1)=-0,979	M(3)=-0,296
TMT B	0,034	M(1)=-0,616	M(3)=-0,914
Zahlen-Symbol- Test	0,005	M(1)=-0,931	M(3)=-0,257
Gemeinsamkeiten Finden	0,001	M(1)=-1,083	M(3)=-0,035
Semantic Fluency	0,041	M(1)=-0,734	M(3)=-0,074
Allgemeines Wissen	0,001	M(1)=-0,947	M(3)=-0,021
Allgemeines Verständnis	0,001	M(1)=-0,783	M(3)=0,191
2 vs. 3			
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,002	M(2)=-0,597	M(3)=0,013
Wechsler Memory Scale: Verzögerter Abruf	0,001	M(2)=-0,979	M(3)=-0,296

Tabelle 25: Ergebnisse der Mann-Whitney-U- Analyse zu Kognition und Bildung

4.5.4.Zusammenfassung

In einer zusammenfassenden Betrachtung der Beziehungsanalyse von Bildung und Kognition im untersuchten MS-Patientenpool kann für den ersten Schritt – der Korrelationsanalyse nach Spearman – ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen beiden Variablen im Bereich des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Allgemeinen kognitiven Leistungen und des Problemlösens und der Sprache gefunden werden.

So geht im Falle aller vier erwähnten Funktionssysteme ein höherer Grad an Bildung mit besseren Testscores einher. Die numerisch unter $r=0.5$ zurückbleibenden Korrelationskoeffizienten deuten hierbei auf einen eher schwachen Zusammenhang hin. Nach Bonferroni-Korrektur auch noch stabile Werte sind vor allem im Bereich Gedächtnis, Allgemeine kognitive Leistungen und Problemlösen und Sprache gegeben, was wiederum auf sehr robuste Zusammenhänge hindeutet.

Weiterhin sind die Mittelwertdifferenzen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen nach Spearman signifikant und belegen damit Gruppenunterschiede in den Leistungsbereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive, Allgemeine kognitive Leistungen und Problemlösen und Sprache. Bis auf das Funktionssystem Aufmerksamkeit zeigen sich in allen vier übrigen Teilbereichen kognitiver Leistungen auch Bonferroni-stabile-p-Werte und somit statistisch sehr stabile Unterschiede, deren Effekt auch unter sehr strikten Regelungen reproduzierbar ist.

Im letzten Teilschritt der Analyse des Zusammenhangs zwischen Bildung und Kognition bei MS werden die durch Spearman in einer Übersicht dargestellten und durch Kruskall-Wallis bereits näher spezifizierten Hinweise auf einerseits eine schwach-positive Beziehung und andererseits globale Mittelwertdifferenzen in bestimmten kogni-

tiven Funktionssystemen mithilfe der non-parametrischen Testung nach Mann und Whitney noch näher hinsichtlich deren Unterschiede und der Qualität der Effekte untersucht.

Dabei treten auch nach Bonferroni-Korrektur Gruppenunterschiede zwischen allen drei Subgruppen im Bereich Gedächtnis auf. Überdies sind Mittelwertdifferenzen für die Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive, Allgemeine kognitive Leistungen und Problemlösen und Sprache für den Paarvergleich zwischen 1 und 2 und 1 und 3 vorhanden, von denen bis auf den Teilbereich Aufmerksamkeit alle angeführten Funktionssysteme auch p-Werte unter dem $p=0.002$ korrigierten Signifikanzniveau aufweisen.

Es wurden also für all diese beschriebenen Zusammenhänge sehr starke, robuste statistische Zusammenhänge gefunden, die auch bei den zu strikten Voraussetzungen der Bonferroni-Anpassung nicht an Signifikanz verlieren – wobei, wie bereits an mehreren Stellen erwähnt, auch die anderen Werte aufschlussreiche Rückschlüsse auf mögliche Effekte geben können, auch wenn sie dieser Korrektur nicht standhalten.

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass ein schwacher Zusammenhang mit positivem Gradienten zwischen Bildung und Kognition in den vier oben aufgeführten Funktionssystemen nach Spearman-Berechnungen statistisch nachgewiesen werden kann. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass dieser Zusammenhang sowohl globale als auch ganz spezifische Gruppenunterschiede bewirkt, die vor allem im Vergleich der Gruppe Hauptschule mit den beiden anderen Bildungskohorten auffällig zu Tage treten. Qualitativ führten diese in allen Fällen zu einer besseren Leistungsperformance derjenigen Patienten, die eine höhere Bildung aufweisen konnten.

Ein höherer Bildungsgrad führt demnach bei MS-Patienten insgesamt zu einer kognitiv besseren Leistung in den angeführten Funktionssystemen.

4.6 Kognition und Beruf

Als vierter großer Teilabschnitt der Studie wird nun die berufliche Tätigkeit der Patientenpopulation, die in drei Gruppen untergliedert wurde (s.o. 3.3.3.), in ihrer Auswirkung auf ihre kognitiven Leistungen untersucht.

4.6.1 Korrelationsanalyse nach Spearman

Wie bei den bisher untersuchten Parametern ist gemäß statistischem Routineprotokoll eine Korrelationsanalyse nach Spearman für nicht-parametrische Datensätze angewendet worden, um einen initialen Überblick darüber zu erhalten, ob die zu untersuchenden Variablen im Patientenkontingent überhaupt einen statistisch greifbaren Zusammenhang aufweisen und in welche Richtung dieser zu tendieren scheint.

4.6.1.1 Lernen und Gedächtnis

Ein positiver, wenn auch durch hohe Varianz und Streuung gekennzeichneter und damit eher schwach ausgeprägter Zusammenhang, bei dem also höhere berufliche Selbstständigkeit und hohe Anforderungen an logisches Abstraktionsvermögen mit besseren kognitiven Leistungen einhergingen ist für das Funktionssystem Gedächtnis in den Ergebnissen des Sofortigen Abrufs ($p=0.006$; $r=0.244$), der Gesamtleistung im Ray-Visual-Design-Learning-Test ($p=0.013$; $r=0.314$) und in der Zahlenspanne vorwärts ($p=0.042$; $r=0.183$) zu berichten.

Die aufgeführten p-Werte liegen aber insgesamt alle unter dem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.002$, das auch hier aufgrund der wiederholten Testung an derselben Stichprobe notwendig ist.

4.6.1.2 Aufmerksamkeit

Eine ähnlich schwache, positive Korrelation zeigt sich zwischen Aufmerksamkeit und Kognition in den Testergebnissen der Zahlen- ($p=0.040$; $r=0.215$), Buchstaben- ($p=0.044$; $r=0.211$) und Gesamtleistungsuntertests ($p=0.042$; $r=0.213$) des Ruff 2&7 sowie im Trail-Making-Test B ($p=0.051$; $r=0.198$), wobei auch diese ihre statistische Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur einbüßen.

4.6.1.3 Exekutive Funktionen

Die statistisch im Bereich des $0.05 -\alpha$ -Signifikanzniveaus, aber nicht im Bonferroni-Niveau liegenden auffälligen p-Werte des TMT B ($p=0.051$; $r=0.198$), des Bilder Ergänzen ($p=0.017$; $r=0.215$) und des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.040$; $r=0.187$) lassen eine ähnliche positive, aber nur schwache Beziehung zum Berufshintergrund im Funktionssystem der Exekutive erkennen.

4.6.1.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Auch dieses neurokognitive Leistungsspektrum bietet mithilfe der Spearmanschen Korrelationsanalyse einen positiven Zusammenhang mit einer hohen Varianz zwischen Beruf und Kognition bei MS. Statistisch manifestiert sich dieser im unterhalb

des Bonferroni-Signifikanzniveaus liegenden p-Wert im Bilder Ergänzen ($p=0.017$; $r=0.215$).

4.6.1.5 Allgemeine kognitive Leistungen

Entsprechende Resultate liefern die signifikanten p-Werte im Bilder Ergänzen ($p=0.017$; $r=0.215$), Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.040$; $r=0.187$), Allgemeinen Wissen ($p=0.000$; $r=0.343$) und Allgemeinen Verständnis ($p=0.012$; $r=0.227$).

Allerdings hält der Wert für das Allgemeine Wissen einer Bonferroni-Korrektur stand und deutet somit auf einen engen, robusten statistischen Zusammenhang hin.

4.6.1.6 Problemlösen und Sprache

Der bereits erwähnte p-Wert für den Gemeinsamkeiten Finden-Test, der neben exekutiven und allgemein kognitiven auch die kognitiven Leistungen der MS-Kohorte in Bezug auf Problemlösen und Sprache misst, liegt auch im letztgenannten neuropsychologischen Funktionsbereich vor und bringt damit eine positive, jedoch mit hoher Varianz verbundene Beziehung zwischen Beruf und Kognition zum Vorschein. Dieses Ergebnis kann aber nach Bonferroni-Justierung des Signifikanzlevels nicht mehr in gleichem Maße beobachtet werden.

Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Beruf			
	Testname	p-Wert	Spearman-Korrelationskoeffizient
	Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,006	0,244
	RVDLT: Gesamtleistung	0,013	0,314
	Zahlenspanne vorwärts	0,042	0,183
	Ruff 2&7		
	-Zahlen	0,040	0,215
	-Buchstaben	0,044	0,211
	-Gesamtleistung	0,042	0,213
	TMT B	0,051	0,198
	Bilder Ergänzen	0,017	0,215
	Gemeinsamkeiten Finden	0,040	0,187
	Allgemeines Wissen	0,000	0,343
	Allgemeines Verständnis	0,012	0,227

Tabelle 26: Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Beruf

4.6.2 Rangsummenanalyse mithilfe des Kruskall-Wallis-Tests

Zur näheren Charakterisierung und Beschreibung des detektierten Zusammenhangs zwischen Beruf und Kognition in der untersuchten Studienpopulation wurden in diesem Schritt die Berechnungen mithilfe des Kruskall-Wallis-Tests für nicht-parametrische Daten durchgeführt, bei denen unter direktem Vergleich aller Gruppen signifikante, globale Mittelwertunterschiede gefunden werden konnten.

4.6.2.1 Lernen und Gedächtnis

Innerhalb des Gedächtnisses, das als Funktionssystem zahlreiche Einzelparameter umfasst, zeigen sich signifikante p-Werte im Bereich des 0.05-Signifikanzniveaus, die aber unterhalb des 0.002-Bonferroni-Signifikanzniveaus liegen, für den Sofortigen Abruf ($p=0.021$) und die Gesamtleistung des Ray-Visual-Design-Learning-Tests ($p=0.025$). Diese Befunde lassen daher den Schluss auf signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Berufsgruppen im Bereich der Gedächtnisleistungen zu.

4.6.2.2 Exekutive Funktionen und Visuelle Perzeption und Konstruktion

Bei Exekutiven Funktionen und visueller Perzeption und Konstruktion sind die detektierten Gruppendifferenzen in beiden Bereichen durch signifikante p-Wert-Differenzen in denselben Tests, namentlich dem Mosaik-Test ($p=0.030$) und dem Bilder Ergänzen-Test ($p=0.047$), auffällig und sollen daher hier auch gemeinsam behandelt werden. Aus den Rohwerten der Einzeltests, die sowohl exekutive als auch visuell-konstruktive und -perzeptive Patientenleistungen erfassen, ist somit ein, wenn auch nicht Bonferroni-resistenter, dennoch globaler Gruppenunterschied für beide neurokognitiven Bereiche erfassbar.

4.6.2.3 Allgemeine kognitive Leistungen

Dasselbe trifft auch für die allgemeinen kognitiven Leistungen zu, wo die entsprechenden Mittelwertunterschiede der drei Berufsgruppen statistisch durch die signifi-

kanten p-Wert-Ergebnisse im Mosaik-Test ($p=0.030$), im Bilder Ergänzen ($p=0.047$), Allgemeinen Wissen ($p=0.001$) und auch im Allgemeinen Verständnis ($p=0.029$) in Erscheinung treten – mit besonderem Augenmerk auf den p-Wert des Allgemeinen Wissens, dessen Signifikanz auch nach Bonferroni-Korrektur bleibt.

Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Beruf		
	Testname	p-Wert
	Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,021
	RVDLT: Gesamtleistung	0,025
	Mosaik-Test	0,030
	Bilder Ergänzen	0,047
	Allgemeines Wissen	0,001
	Allgemeines Verständnis	0,029

Tabelle 27: Ergebnisse der Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Beruf

4.6.3 Rangsummenanalyse nach Mann-und Whitney

Im letzten Schritt wiederum werden Berechnungen mittels Mann-Whitney-U-Tests vorgenommen, um durch direkten Paarvergleich der einzelnen Gruppen und nachfolgendem Mittelwertvergleich die globalen Gruppenunterschiede in ihrer Verteilung auf die Gruppen und ihrer Qualität in Bezug auf die neuropsychologische Leistungsperformance hin näher beschreiben zu können.

4.6.3.1 Gedächtnis

Signifikante Mittelwertdifferenzen zeigen sich in Bezug auf Leistungen des Gedächtnisses beim direkten Paarvergleich zwischen 1 und 2 und zwischen 1 und 3, wobei eine höhere numerische Rangzuordnung der entsprechenden Gruppe, die, wie bereits angeführt, mit höheren Anforderungen an Selbstständigkeit und abstrakt logisches Denkvermögen korreliert, in allen Fällen mit einer besseren Leistung der Patienten in den entsprechenden Tests einhergeht.

Dies wird bei erstgenanntem Vergleich an den p-Werten und dazugehörigen Mittelwerten im Sofortigen Abruf ($p=0.025$; $M_1=0.750$; $M_2=-0.158$) und in der Gesamtleistung des Rey-Visual-Design-Learning-Tests ($p=0.009$; $M_1=-1.717$; $M_2=-0.862$) deutlich.

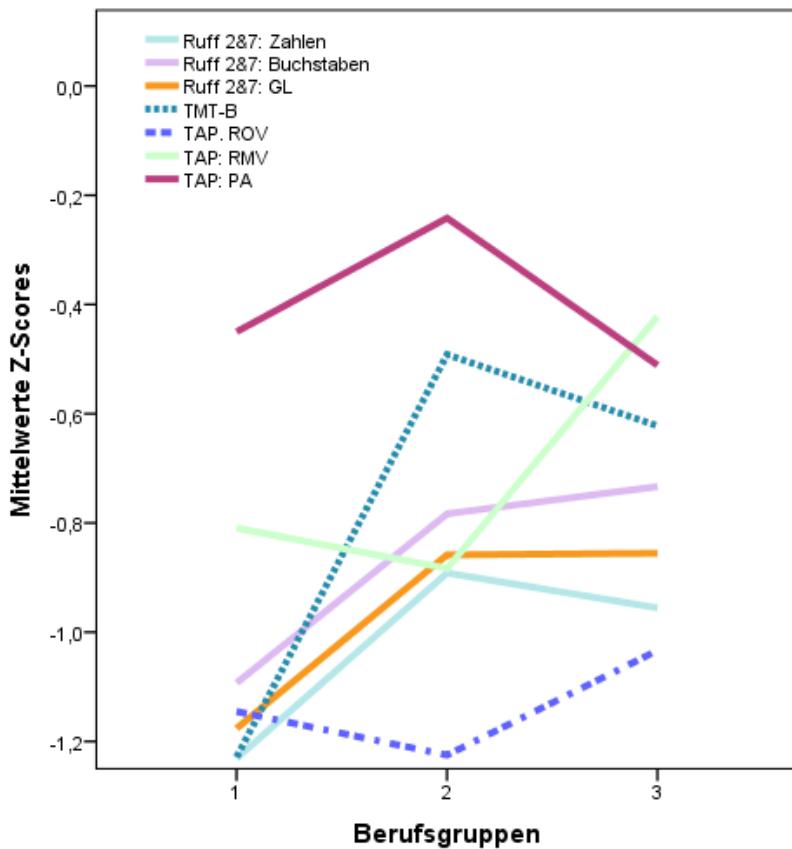
Im Zuge des zweiten Vergleichs der Gruppen 1 und 3 können die in ihrer Qualität bereits oben ausgeführten Unterschiede durch die Ergebnisse der Zahlenspanne vorwärts ($p=0.046$; $M_1=-0.721$; $M_3=-0.250$) numerisch erfasst werden.

Alle angeführten p-Werte befinden sich jedoch unterhalb des Bonferroni-Signifikanzniveaus von $p=0.002$.

4.6.3.2 Aufmerksamkeit

Ein statistisch zwar nicht im Bonferroni-, aber doch auf dem herkömmlichen 0.05- α -Fehlerniveau auffälliger Unterschied im Bereich der Aufmerksamkeit ist im Paarvergleich der Berufsgruppen 2 und 3 erkennbar, der sich im TMT A ($p=0.048$; $M_2=-0.547$; $M_3=1.457$) zeigt, dessen p-Werte und Mittelwerte entgegen der obigen Beobachtung mit einem Leistungszuwachs in der Gruppe mit niedrigeren Anforderungen an selbstständiges Arbeiten und abstrakt-logisches Denkvermögen verbunden sind.

Die Signifikanz dieses Ergebnisses ist nach Bonferroni-Anpassung nicht mehr reproduzierbar.



Graphik 8: Zusammenhang zwischen Berufsgruppen (1-3 nach aufsteigender Reihenfolge mit aufsteigendem Grad an Anforderung an Selbstständigkeit und abstraktes Denkvermögen im Beruf) auf der x-Achse und Aufmerksamkeit ausgedrückt durch Z-Score Mittelwerte auf der y-Achse nach Mann-Whitney-U-Testung; (GL: Gesamtleistung; TAP (ROV): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Reaktion ohne Vorwarnung); TAP (RMV): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Reaktion mit Vorwarnung); TAP (PA): estbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (phasische Altertness)

4.6.3.3 Exekutive Funktionen

Im Falle des Funktionssystems der exekutiven Leistungen zeigen sich ebenso wie in den bisher behandelten Funktionssystemen signifikante Mittelwertdifferenzen der kognitiven Leistungen bei den diversen Berufsgruppen.

Der Rangvergleich bei 1 versus 2 liefert ein besseres exekutives Leistungsvermögen der Gruppe 2, wie es die Rohwerte des Mosaik-Tests ($p=0.029$; $M_1=-0.681$; $M_2=-0.028$) und des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.013$; $M_1=-0.056$; $M_2=0.050$) nahelegen.

Analog dazu verhält es sich beim Paarvergleich der Gruppen 1 und 3, da bessere kognitiven Leistungen im exekutiven Funktionsbereich durch die Daten des Bilder Ergänzen ($p=0.018$; $M_1=-1.152$; $M_3=-0.357$) darstellbar sind.

Ein in seiner Auswirkung auf die neurokognitiven Leistungen umgekehrter Unterschied ist hingegen beim Rangvergleich zwischen 2 und 3 zu sehen, der mithilfe der p-Werte des TMT A ($p=0.048$; $M_2=-0.547$; $M_3=-1.457$) ersichtlich wird, sodass sich hier die Gruppe 3 insgesamt schlechter als die Gruppe 2 darstellt.

Einmal mehr sind diese p-Werte zwar auf einem α -Signifikanzniveau von $p=0.05$ signifikant, nicht jedoch nach Anpassung durch die Bonferroni-Methode.

4.6.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Bei der visuellen Perzeption und Konstruktion treten signifikante Mittelwertdifferenzen, die auf eine bessere Leistung der beruflich mehr geforderten Patienten hinweist, bei folgenden Gruppenpaaren auf:

In der Gegenüberstellung der Gruppen 1 und 2 sind die oben auch in ihrer Qualität beschriebenen Unterschiede anhand der Ergebnisse des Mosaik-Tests ($p=0.029$; $M_1=-0.681$; $M_2=-0.028$) nachweisbar.

Solche Unterschiede, mit einer besseren Leistung der numerisch höheren Gruppe sind beim Vergleich von 1 und 3 im Bilder Ergänzen ($p=0.018$; $M_1=-1.152$; $M_3=-0.357$) zu verzeichnen.

Die hierbei gefundenen p -Werte bleiben jedoch oberhalb des Signifikanzniveaus von $p=0.002$, das aufgrund der durchgeführten Mehrfachtestung notwendig ist.

4.6.3.5 Allgemein kognitive Leistungen

Übereinstimmend mit den bisherigen Resultaten ist auch im Systembereich der allgemeinen kognitiven Leistungen eine entsprechende Mittelwertdifferenz unter den Gruppen ermittelbar.

Im direkten Vergleich von 1 und 2 zeigen sich die p -Werte des Mosaik-Tests ($p=0.029$; $M_1=0.681$; $M_2=0.028$), des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.019$; $M_1=0.760$; $M_2=0.033$) und des Allgemeinen Wissen ($p=0.013$; $M_1=0.056$; $M_2=0.050$) bei einem festgelegten α -Fehlerniveau von $p=0.05$ als signifikant. So ist im direkten Mittelwertvergleich eine gesteigerte Leistung der Gruppe 2 ablesbar.

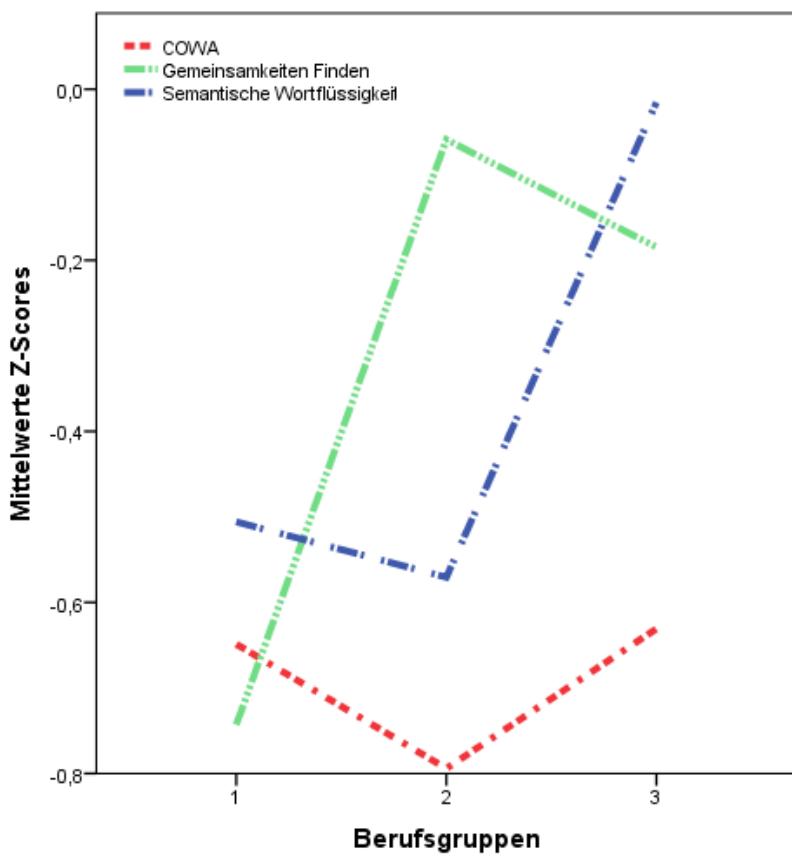
Der Paarvergleich von 1 und 3 belegt im Bilder Ergänzen ($p=0.018$; $M_1=-1.152$; $M_3=-0.357$), Allgemeinen Wissen ($p=0.001$; $M_1=-0.719$; $M_3=0.364$) und Allgemeinen Verständnis ($p=0.016$; $M_1=0.506$; $M_3=0.307$) die höhere Testleistung der Gruppe 3.

Der p -Wert für das Allgemeine Wissen beim Rangvergleich zwischen 1 und 3 ist hierbei besonders solide, da er sich unterhalb des Bonferroni-Signifikanzniveaus befindet.

4.6.3.6 Problemlösen und Sprache

Im Bereich Problemlösen und Sprache treten in der Gegenüberstellung der Berufsgruppen 1 und 2 signifikante Unterschiede auf, die durch den p-Wert für das Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.019$; $M_1=0.760$; $M_2=0.033$) sichtbar werden und deren Mittelwerte eindeutig eine bessere Leistung der beruflich selbstständigeren und kognitiv stärker geforderten Patienten nachweisen.

Unter Bonferroni-Anpassung kann diese Signifikanz allerdings nicht reproduziert werden.



Graphik 9: Zusammenhang zwischen Berufsgruppen (1-3 nach aufsteigender Reihenfolge mit aufsteigendem Grad an Anforderung an Selbstständigkeit und abstrak-

tes Denkvermögen im Beruf) auf der x-Achse und Problemlösen und Sprache ausgedrückt durch Z-Score Mittelwerte auf der y-Achse nach Mann-Whitney-U -Testung

Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und Beruf			
Testname	p-Wert	Mittelwerte	
1 vs. 2			
Wechsler Memory Scale: Sofortiger Abruf	0,025	M(1)=-0,750	-0,158
RVDLT	0,009	M(1)=-1,717	M(2)=-0,862
Mosaik-Test	0,029	M(1)=-0,0681	M(2)=-0,028
Gemeinsamkeiten Finden	0,019	M(1)=-0,760	M(2)=-0,033
Allgemeines Wissen	0,013	M(1)=-0,056	M(2)=-0,050
1 vs. 3			
Zahlenspanne vorwärts	0,046	M(1)=-0,721	M(3)=-0,250
Bilder Ergänzen	0,018	M(1)=-1,152	M(3)=-0,357
Allgemeines Wissen	0,001	M(1)=-0,719	M(3)=-0,364
Allgemeines Verständnis	0,016	M(1)=-0,506	M(3)=-0,307
2 vs. 3			
TMT A	0,048	M(2)=-0,547	M(3)=-1,457

Tabelle 28: Ergebnisse der Mann-Whitney-U- Analyse zu Kognition und Beruf

4.6.4 Zusammenfassung

Die erste initiale Überprüfung der Hypothese einer Interdependenz zwischen Beruf und Kognition bei MS mittels Korrelationsanalyse nach Spearman ergibt einen durchweg durch positive Korrelationskoeffizienten und somit in seiner Qualität einen als positiv beschreibbaren statistischen Zusammenhang zwischen beiden Variablen,

dessen Ausprägung qualitativ aufgrund der geringen numerischen Größe der Korrelationskoeffizienten als eher schwach einzuordnen ist.

Bezüglich der betroffenen neurokognitiven Funktionsbereiche sind alle fünf Teilbereiche auffällig, sodass der oben beschriebene Zusammenhang auf alle fünf Teilbereiche appliziert werden muss. Besonders hervorzuheben ist in diesem Analyseschritt das Bonferroni-resistente p-Wert-Ergebnis im Allgemeinen Wissen, das einen äußerst stabilen Zusammenhang auch bei härtesten Voraussetzungen präsentiert.

Im anschließenden Schritt ist der Kruskall-Wallis-Test zur Beschreibung globaler Gruppenunterschiede in Bezug auf die unterschiedlichen kognitiven Funktionsbereiche eingesetzt worden.

Dabei treten im Falle der Bereiche Gedächtnis, Exekutive, visuelle Perzeption und Konstruktion sowie Allgemeine kognitive Fähigkeiten derartige Mittelwertdifferenzen auf, wobei lediglich für letzteres Funktionssystem ein Bonferroni-stabiler Gruppenunterschied nachweisbar ist. Aufgrund der Verfälschung des eigentlichen Effekts durch die zu strenge Regelung dieser Korrektur-Methode sind jedoch auch die Signifikanzen in den anderen Bereichen keineswegs uninteressant.

Die detektierten globalen Gruppenunterschiede wurden schließlich unter Zuhilfenahme des sog. Mann-Whitney-U-Tests näher spezifiziert.

Vor allem zwischen den Gruppen 1 und 2 und 1 und 3 sind Unterschiede messbar und betreffen die Funktionssysteme Gedächtnis, Exekutive, Visuelle Perzeption und Konstruktion, Allgemeine kognitive Leistungen und in ersterem Falle zusätzlich auch noch Problemlösen und Sprache.

Lediglich in Bezug auf Aufmerksamkeit kann auch zwischen den Gruppen 2 und 3 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was darauf zurückzuführen ist, dass

die Leistungen der Patienten in Berufsgruppe 2 zu nah an der Grenze zu den Leistungen der Gruppe 3 liegen, sodass Unterschiede hier zu gering sind, um tatsächlich statistisch signifikante Ergebnisse zu erbringen.

Bezüglich des Effekts dieser Unterschiede auf die tatsächliche kognitive Performance der Patienten gehen mit Ausnahme des Aufmerksamkeitsbereichs bei 2 versus 3 bessere Testscores der Patienten immer mit einem höherem Maß an Selbstständigkeit im Beruf und höheren Anforderungen an logische Denkleistungen einher. Signifikante Ergebnisse, die auch der Bonferroni-Korrektur standhalten, sind lediglich für das Allgemeine Wissen und damit die Allgemeinen kognitiven Leistungen beim Paarvergleich 1 und 3 messbar – hier muss einschränkend erwähnt werden, dass auch die anderen Signifikanzen bestehen bleiben und nur den zu strengen Maßstabs der Bonferroni-Methode nicht erreichen.

Hinsichtlich der Interdependenz von Berufswahl und Kognition bei Patienten mit MS lässt sich daher über die Korrelationsanalyse zunächst ein klarer Zusammenhang beider Variablen in diversen Funktionsbereichen nachweisen, der mittels Kruskall-Wallis-Testung und Berechnungen nach Mann-Whitney-U nicht nur durch die Lokalisierung der signifikanten Gruppenunterschiede bestimmt ist, sondern auch in seinem positiven Effekt von höherer Selbstständigkeit und logischem Denken im Beruf auf neurokognitive Leistungen der Patienten in seiner Qualität näher definiert ist.

4.7 Kognition und Leseaktivität

Als letzte zu überprüfende Hypothese wird im Folgenden der Zusammenhang der Leseaktivität des Patientenkontingents mit dem entsprechenden kognitiven Leistungsniveau basierend auf der oben beschrieben Gruppeneinteilung (s.o. 3.3.5.) analysiert.

4.7.1 Korrelationsanalyse nach Spearman

Zur Aufarbeitung des statistischen Zusammenhangs der Messvariablen wird eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, um die non-parametrischen Angaben der Patienten zu ihrer Aktivität bezüglich ihres Leseverhaltens in Verbindung mit den neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen zu bringen und damit eine mögliche Korrelation beider Parameter und ihrer Gradienten herauszuarbeiten.

4.7.1.1 Aufmerksamkeit

Im Bereich Aufmerksamkeit ist eine positive, wenn auch aufgrund der hohen Varianz schwache Interkonnektivität beider Variablen im Zahlen-Symbol-Test ($p=0.009$; $r=0.250$) gegeben, die gemäß dem üblicherweise gewählten Signifikanzniveau von $p=0.05$ statistisch auffällig ist, aber für $p=0.002$ die Signifikanz verliert.

4.7.1.2 Exekutive Funktionen

Ähnliche Ergebnisse erbringt auch die Analyse der exekutiven Funktionen, wobei hier ein schwach positiver Zusammenhang von Leseaktivität und exekutiven neuropsychologischen Leistungen durch die Rohwerte des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.009$; $r=0.250$), Mosaik-Tests ($p=0.024$; $r=0.211$) und Bilder Ergänzen ($p=0.052$; $r=0.178$) angezeigt wird. Einer Bonferroni-Korrektur halten diese p-Werte nicht stand.

4.7.1.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Des Weiteren zeigen die oben bereits erwähnten p-Werte des Mosaik-Tests ($p=0.024$; $r=0.211$) und des Bilder Ergänzen ($p=0.052$; $r=0.178$) zusammen mit dem p-Wert des RCFCT ($p=0.035$; $r=0.197$) einen ebenso durch hohe Streuung ausgezeichneten, jedoch positiven Zusammenhang zwischen den Messvariablen im Bereich der Visuellen Perzeption und Konstruktion an, der jedoch unter Bonferroni nicht stabil ist.

4.7.1.4 Allgemeine kognitive Leistungen

Für das Funktionsgebiet der Allgemeinen kognitiven Leistungen ist eine positive, schwache Beziehung von Leseaktivität zu Leistungserfolgen nach Auswertung der p-Werte für den Zahlen-Symbol-Test ($p=0.009$; $r=0.250$), den Mosaik-Test ($p=0.024$; $r=0.211$), das Bilder Ergänzen ($p=0.052$; $r=0.178$) sowie das Allgemeine Wissen ($p=0.023$; $r=0.204$) und das Allgemeine Verständnis ($p=0.000$; $r=0.356$) vorhanden.

Nach Durchführung der Bonferroni-Anpassung fällt als besonders stabiler signifikanter Wert der des Allgemeinen Verständnisses auf, der auf einen äußerst resistenten statistischen Zusammenhang verweist.

Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Leseaktivität			
	Testname	p-Wert	Spearman-Korrelationskoeffizient
	Zahlen-Symbol-Test	0,009	0,250
	RCFT Copy	0,035	0,197
	Mosaik-Test	0,024	0,211
	Bilder Ergänzen	0,052	0,178
	Allgemeines Wissen	0,023	0,204
	Allgemeines Verständnis	0,000	0,356

Tabelle 29: Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und Leseaktivität

4.7.2 Rangsummenanalyse durch Kruskall-Wallis-Testung

Als nächster Schritt wird der Zusammenhang der Variablen, der in der Korrelationsanalyse statistisch nachgewiesen werden konnte, in Bezug auf seine Auswirkung auf die verschiedenen Gruppen mit dem Ziel betrachtet, zunächst potentielle globale Gruppenunterschiede zu erfassen.

4.7.2.1 Aufmerksamkeit

Kongruent mit den durch die Spearman-Berechnungen ermittelten Resultaten zeigt sich in der Analyse nach Kruskall-Wallis ein Gruppenunterschied der verschiedenen

Lesegruppen im Bereich Aufmerksamkeit, der durch den p-Wert des Reaktionstests ohne Vorwarnung ($p=0.025$) quantifizierbar ist, aber nicht dem Signifikanzniveau der Bonferroni-Korrektur entspricht.

4.7.2.2 Exekutive Funktionen

Ähnliche Daten liegen auch bei exekutiven Leistungen vor: Hier sind die p-Werte des Mosaik-Tests ($p=0.042$), des Bilder Ergänzen ($p=0.020$) und des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.047$) entscheidend, erhalten aber ihre Signifikanz im strengeren Maßstab nach Bonferroni nicht.

4.7.2.3 Visuelle Perzeption und Konstruktion

Weiterhin ergeben sich Mittelwertunterschiede der Lesegruppen auch im Bereich Visueller Perzeption und Konstruktion. Messbar ist dieser aufgrund der signifikanten p-Werte für den Mosaik-Test ($p=0.042$) und das Bilder Ergänzen ($p=0.020$), wobei diese in beiden Fällen unterhalb von $p=0.002$ lagen.

4.7.2.4 Allgemeine kognitive Leistungen

Die bereits berichteten p-Werte des Mosaik-Tests ($p=0.042$), des Bilder Ergänzen ($p=0.020$) und des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.047$) deuten wiederum zusammen mit dem Wert für das Allgemeine Verständnis ($p=0.001$) auf einen Gruppenunterschied bezüglich Lesens im Bereich allgemeiner kognitiver Leistungen hin.

Der Wert des Allgemeinen Verständnisses ist dabei Ausdruck eines besonders robusten Zusammenhangs.

4.7.2.5 Problemlösen und Sprache

Mit dem signifikanten p-Wert für das Gemeinsamkeiten Finden ($p=0,047$) besteht ebenso ein Mittelwertunterschied der drei zu untersuchenden Gruppen im Bereich Problemlösen und Sprache, der bei Bonferroni-Korrektur seine statistische Signifikanz verliert.

Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Leseaktivität		
	Testname	p-Wert
	TAP	0,025
	Mosaik-Test	0,042
	Bilder Ergänzen	0,020
	Gemeinsamkeiten Finden	0,047
	Allgemeines Verständnis	0,001

Tabelle 30: Ergebnisse der Kruskall-Wallis-Analyse zu Kognition und Leseaktivität

4.7.3 Rangsummenanalyse durch Mann-Whitney-U Testung

Die im Kruskall-Wallis ermittelten Ranggruppendifferenzen sollen in diesem dritten und letzten Schritt der Analyse durch einen weiteren Test für non-parametrische Daten, den Mann-Whitney-U-Test, näher untersucht werden, um schließlich die genaue Verteilung zwischen den Gruppen darstellen und auch Aussagen darüber treffen zu können, welche Gruppe letzten Endes tatsächlich von diesen Effektunterschieden in ihrer Kognition profitiert.

4.7.3.1 Lernen und Gedächtnis

Sowohl Leistungsunterschiede im Bereich des nonverbalen wie verbalen Langzeit- und Arbeitsgedächtnisses sind unter Durchführung des beschriebenen Tests zwischen den Gruppen 1 und 2 zu ermitteln und zwar in der Gesamtleistung des California-Verbal-Learning-Tests ($p=0.026$; $M_1=-1.242$; $M_2=-0.367$), in der Wiedererkennungskategorie des Ray-Visual-Design-Learning-Tests ($p=0.037$; $M_1=-1.636$; $M_2=-1.542$) und in der Corsi-Blockspanne ($p=0.017$; $M_1=0.884$; $M_2=-0.378$).

In qualitativer Hinsicht legt die Mittelwertanalyse eine Leistungsbesserung der regelmäßig lesenden Gruppe nahe. Die hier auftretenden p -Werte bleiben aber oberhalb des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus.

4.7.3.2 Aufmerksamkeit

Eine verbesserte kognitive Leistung ist auch bei Patienten mit höherer Leseaktivität im Bereich Aufmerksamkeit zu beobachten.

So zeigt der Vergleich der Gruppen 0 und 1 und zwischen 0 und 2 eine bessere kognitive Leistung der Patienten, die häufiger lesen, die mithilfe der jeweiligen p -Werte für den Zahlen-Symbol-Test ($p=0.049$; $M_0=-1.121$; $M_1=-0.589$) objektivierbar sind, nach Bonferroni-Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p=0.002$ aber ihre statistische Signifikanz einbüßen.

4.7.3.3 Exekutive Funktionen

Ebenso zeigt das Gebiet Exekutive, dass die Unterschiede durchweg zugunsten der Gruppe zu verzeichnen sind, die eine höhere Leseaktivität angegeben hatte.

So schneidet im Paarvergleich zwischen 0 und 1 die Gruppe 1, die ja eine höhere Leseaktivität aufweist, beim Zahlen-Symbol-Test ($p=0.049$; $M_0=-1.121$; $M_1=-0.589$) deutlich besser ab, was auf eine bessere Leistung im Bereich exekutiver Funktionen schließen lässt.

Gleiches gilt für die Gegenüberstellung der Gruppen 0 und 2, da hier neben dem Zahlen-Symbol-Test ($p=0.008$; $M_0=-1.121$; $M_2=-0.383$) auch die p - und Mittelwerte des Mosaik-Tests ($p=0.030$; $M_0=-0.676$; $M_2=-0.047$) und des Bilder Ergänzen ($p=0.050$; $M_0=-1.050$; $M_2=-0.522$) diese Beobachtung stützen.

Ein weiterer signifikanter Mittelwertunterschied der Lesegruppen im Bereich exekutiver Leistungen ist beim Gruppenvergleich zwischen 1 und 2 zu nennen, in dem die Gruppe 2 bessere Leistungen verzeichnen kann. Auffällige Werte liefern dafür der Mosaik-Test ($p=0.026$; $M_1=-0.667$; $M_2=-0.047$), das Bilder Ergänzen ($p=0.007$; $M_1=-1.294$; $M_2=-0.522$) sowie schließlich das Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.009$; $M_1=-0.818$; $M_2=-0.124$).

All jene Signifikanzwerte erweisen sich aber als nicht stabil genug, um auch nach den Regeln Bonferronis noch statistische Signifikanz darzustellen.

4.7.3.4 Visuelle Perzeption und Konstruktion

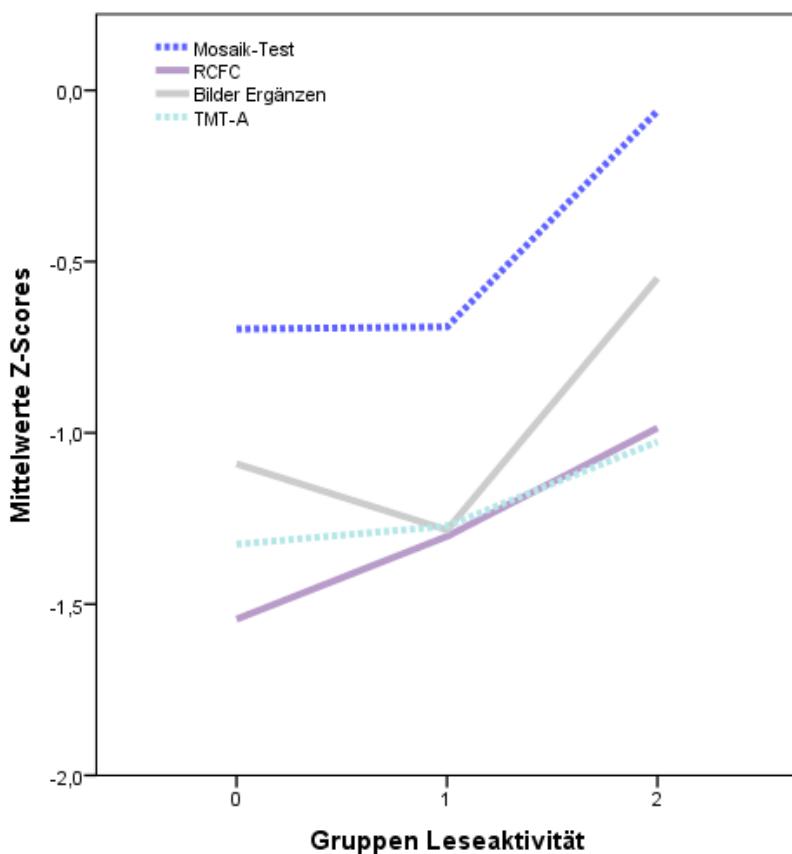
Die Analyse der Visuellen Perzeption und Konstruktion erbringt abermals signifikante Gruppendifferenzen in Bezug auf Lesen und Kognition in folgenden Gruppenvergleichen:

Die Gegenüberstellung der Gruppen 0 und 2 deutet auf eine verbesserte Leistungsfähigkeit der Patienten der Gruppe 2 im oben beschriebenen Funktionsgebiet hin, die auf Basis der Ergebnisse des RCFCT ($p=0.030$; $M_0=1.524$; $M_2=0.958$), des Mosaik-

Tests ($p=0.030$; $M_0=0.676$; $M_2=0.047$) und des Bilder Ergänzen ($p=0.050$; $M_0=1.050$; $M_2=-0.522$) identifizierbar ist.

Basierend auf den Resultaten des Mosaik-Tests ($p=0.026$; $M_1=0.667$; $M_2=-0.047$) und Bilder Ergänzen ($p=0.007$; $M_1=1.294$; $M_2=-0.522$) können auch im Paarvergleich zwischen 1 und 2 gleiche Ergebnisse gefunden werden, die wiederum die lesetechnisch aktiveren Population mit einer besseren Leistung im visuell-perzeptiven und -konstruktiven Bereich auszeichnen.

Einer Bonferroni-Justierung des Signifikanzniveaus kann auch hier keiner der p-Werte standhalten, was aber die Relevanz dieser Daten keineswegs vermindern muss.



Graphik 10: Zusammenhang zwischen Lesegruppen (1-3 in aufsteigender Reihenfolge nach zunehmender Leseaktivität) auf der x-Achse und Visueller Perzeption und

Konstruktion ausgedrückt durch Z-Score-Mittelwerte auf der y-Achse nach Mann-Whitney-U-Testung

4.7.3.5 Allgemeine kognitive Fähigkeiten

Bei den Allgemeinen kognitiven Fähigkeiten liegen folgende Mittelwertunterschiede zuvor, die bei jenen Gruppen ein höheres Leistungsniveau präsentieren, deren Zeitaufwand für das Lesen größer ist:

So zeigt der Rangvergleich zwischen 0 und 1 aufgrund der entsprechenden Werte des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.049$; $M_0=-1.121$; $M_1=-0.589$) bessere Resultate für 1, also der leseaktivierteren Gruppe.

Analog dazu sind beim Gruppenvergleich zwischen 0 und 2 die Werte des Zahlen-Symbol-Tests ($p=0.008$; $M_0=-1.121$; $M_2=-0.383$), des Mosaik-Tests ($p=0.030$; $M_0=-0.676$; $M_2=0.047$), des Bilder Ergänzen ($p=0.050$; $M_0=-1.050$; $M_2=-0.522$) sowie des Allgemeinen Wissens ($p=0.035$; $M_0=-0.800$; $M_2=0.239$) und Allgemeinen Verständnisses ($p=0.000$; $M_0=-0.843$; $M_2=0.289$).

Im Fall 1 versus 2 hingegen tragen neben dem Mosaik-Test ($p=0.026$; $M_1=-0.667$; $M_2=-0.047$), dem Bilder Ergänzen ($p=0.007$; $M_1=-1.294$; $M_2=-0.522$) und dem Allgemeinen Verständnis ($p=0.005$; $M_1=0.472$; $M_2=0.289$) auch das Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.009$; $M_1=-0.181$; $M_2=-0.124$) zum Befund eines solchen Zusammenhangs bei.

Besonders zu beachten ist dabei der p-Wert des Allgemeinen Verständnisses beim Vergleich 0 und 2, der auch nach Bonferroni-Korrektur weiterhin signifikant ist, was folglich für einen sehr starken, robusten Zusammenhang spricht.

4.7.3.6 Problemlösen und Sprache

Beim Rangvergleich zwischen 1 und 2 können die Wertepaare des Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.009$; $M_1=-0.181$; $M_2=-0.124$) auf einen Gruppenunterschied zugunsten von Gruppe 2 hinweisen, der aber keinen Bonferroni-stabilen Zusammenhang anzeigt.

Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und Leseaktivität			
Testname	p-Wert	Mittelwerte	
0 vs. 1			
Zahlen-Symbol-Test	0,049	$M(0)=-1,121$	$M(1)=-0,589$
0 vs. 2			
Zahlen-Symbol-Test	0,008	$M(0)=-1,121$	$M(2)=-0,383$
RCFT Copy	0,030	$M(0)=-1,524$	$M(2)=-0,9958$
Mosaik-Test	0,032	$M(0)=-0,676$	$M(2)=-0,047$
Bilder Ergänzen	0,050	$M(0)=-1,050$	$M(2)=-0,522$
Allgemeines Wissen	0,035	$M(0)=-0,088$	$M(2)=-0,239$
Allgemeines Verständnis	0,000	$M(0)=-0,843$	$M(2)=0,289$
1 vs. 2			
CVLT	0,026	$M(1)=-1,242$	$M(2)=-0,367$
RVDLT: Wiedererkennung	0,037	$M(1)=-1,636$	$M(2)=-1,542$
Corsi-Blockspanne	0,017	$M(1)=-0,844$	$M(2)=-0,378$
Mosaik-Test	0,026	$M(1)=-0,667$	$M(2)=-0,047$
Bilder Ergänzen	0,007	$M(1)=-1,294$	$M(2)=-0,522$
Gemeinsamkeiten Finden	0,009	$M(1)=-0,181$	$M(2)=-0,124$
Allgemeines Verständnis	0,005	$M(1)=-0,472$	$M(2)=0,289$

Tabelle 31: Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Analyse zu Kognition und Leseaktivität

4.7.4 Zusammenfassung

Im Zuge der Untersuchungen der Leseaktivität hinsichtlich der neuropsychologischen Leistungen bei Patienten mit MS zeigt der initiale Überblick anhand der Spearman-schen Korrelationsanalyse auf dem herkömmlichen α -Signifikanzniveau von $p=0.05$ auffällige Zusammenhänge in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutive, Visuelle Perzeption und Konstruktion sowie Allgemeine kognitive Leistungen, die durchweg positiv korreliert sind und somit nahelegen, dass eine höhere Aktivität bezüglich des Lesens im Alltag auch mit einer besseren Kognition einhergeht.

Allerdings muss für diese Beziehung ein nur schwaches Ausmaß angenommen werden, da die Korrelationskoeffizienten in allen Fällen weit unter $r=0.5$ zurückbleiben. Zudem kann nach Korrektur des herkömmlichen Signifikanzniveaus mit der Bonferroni-Methode ein auch unter diesen strengen Regeln standhaftes p -Wert-Ergebnis lediglich für die Allgemeinen kognitiven Leistungen gefunden werden.

Im anschließenden Schritt der Hypothesenüberprüfung bezüglich Leseaktivität und Kognition wurde für die Ergebnisse der Spearman-Berechnungen nun eine Analyse der ordinal-skalierten Datensätze nach Kruskall-Wallis durchgeführt, um zunächst nur globale Gruppenunterschiede zwischen den einzelnen Testgruppen ausfindig zu machen, um weitere Tests anzuschließen.

Derartige Differenzen lassen sich unter den Gruppen in Bezug auf Aufmerksamkeit, Exekutive, Visuelle Perzeption und Konstruktion, Allgemeine kognitive Fähigkeiten und Problemlösen und Sprache ermitteln, wobei lediglich im Bereich Allgemeiner ko-

gnitiver Fähigkeiten ein auch nach Bonferroni-Anpassung signifikanter Wert ermittelt werden kann, was sicherlich auf einen sehr stabilen Unterschied hinweist.

Im finalen Teil der Analyse sind mittels der Mann-Whitney-U-Berechnungen an den non-parametrischen Datensätzen Gruppenunterschiede der Lesegruppen in diversen neurokognitiven Funktionsbereichen nachzuweisen, wobei sich hier unterschiedliche Verteilungen ergeben.

So ist beim Paarvergleich der Gruppen 0 und 1 ein Paargruppenunterschied lediglich im Zahlen-Symbol-Test, bei der Gegenüberstellung von 0 und 2 sind dagegen auch Visuelle Perzeption und Konstruktion betroffen, feststellbar; beim Ranggruppenvergleich zwischen 1 und 2 gibt es schließlich zusätzlich noch im Bereich des Gedächtnisses sowie Problemlösens und Sprache Mittelwertdifferenzen.

Bonferroni-stabil zeigen sich dabei nur die Werte für die Allgemeinen kognitiven Leistungen bei 0 vs. 2.

Aus diesen Ergebnissen kann daher geschlossen werden, dass mit zunehmender Leseaktivität der Patienten auch ihre kognitive Leistungsfähigkeit in den oben aufgeführten Bereichen zunimmt. Besonders deutlich wird der Effekt beim Übergang zu täglicher Leseaktivität, während die Effekte zwischen Patienten, die gar nicht lesen, und solchen, die nur selten und unregelmäßig lesen, eher gering ausfallen.

4.8. Kognition und EDSS

In einem letzten Schritt und als Exkurs, weil in der statistischen Aufarbeitung abweichend vom bisherigen Vorgehen, soll nun der Zusammenhang zwischen EDSS und Kognition ermittelt werden. Hierfür eignet sich zunächst wiederum die Korrelations-

analyse nach Spearman, die ordinalskalierte Datensätze auf mögliche, statistisch signifikante Zusammenhänge untersucht. Von einer Ordinalskalierung muss hier ausgegangen werden, da nur eine gewisse Rangordnung der Daten angenommen werden darf, nicht jedoch mathematisch festgelegte Unterschiede.

Eine weitere Testung, wie oben, nach Kruskall-Wallis und Mann-Whitney-U bietet sich im Verlauf hier jedoch nicht mehr an, da keine Gruppen gebildet wurden, die miteinander verglichen werden könnten. Die im Folgenden durchgeführte Korrelationsanalyse soll damit orientierend eine Aussage darüber liefern, in welchen Gebieten Kognition und EDSS bei Patienten mit MS überhaupt einen Zusammenhang aufweisen und in welche Richtung dieser ausfällt.

4.8.1. Lernen und Gedächtnis

Es zeigte sich in der Wechsler Memory Scale sowohl im Sofortigen ($p=0.000$; $R=-0.364$), wie auch im Verzögerten ($p=0.000$; $R=-0.387$) Abruf ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kognition und EDSS. Mit seiner negativen Korrelation lässt er eine Aussage in die Richtung zu, dass ein hoher EDSS mit einer schlechteren Kognition verbunden ist. Erstaunlich ist, dass sich der Zusammenhang als statistisch besonders robust darstellt, da er auch dem korrigierten Bonferroni-Signifikanzniveau von $p=0.002$ standhält.

Weniger statistisch robuste Werte fanden sich für die RCFT-Retention ($p=0.034$; $R=-0.234$), die Corsi-Blockspanne ($p=0.021$; $R=-0.254$), sowie die Zahlenspanne vorwärts ($p=0.05$; $R= -0.210$). Diese waren jedoch auf einem normalen Signifikanzniveau von $p=0.05$ noch immer signifikant und es kann davon ausgegangen werden, dass eine Tendenz zumindest angenommen werden darf, da eventuell die mathematischen Anforderungen an die statistische Analyse zu streng gestellt wurden.

4.8.2. Aufmerksamkeit

In diesem neuropsychologischem Kognitionsgebiet zeigte sich beim Zahlen-Symbol-Test ($p=0.000$; $R=-0.429$) ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang, der sich wiederum als invers darstellt und auch das korrigierte Signifikanzniveau einhält. Letzteres gilt nicht für den nur auf herkömmlichem Signifikanzniveau auffälligen Wert des Ruff 2&7 Zahlen-Tests ($p=0.041$; $R=-0.255$).

4.8.3. Exekutive Funktionen

Mit einem auch das korrigierte Bonferroni-Niveau unterbietenden p -Wert von $p=0.001$ ($R= -0.367$) ist für den TMT A die Aussage möglich, dass höhere EDSS-Werte mit schlechteren neuropsychologischen Testergebnissen einhergehen. Gleiches gilt für Bilder Ergänzen ($p=0.004$; $R=-0.306$), den Mosaik-Test ($p=0.001$; $R=-0.358$) und Gemeinsamkeiten Finden ($p=0.001$; $R=-0.001$), die alle Teile des HAWIE-R sind, wobei nur letztere beide dem korrigierten Signifikanzniveau standhalten und so einen sehr robusten Zusammenhang aufweisen.

4.8.4. Visuelle Perzeption und Konstruktion

Wie auch schon für die drei vorangehenden Subsysteme beschrieben, konnten auch hier inverse Korrelationen gefunden werden, bei denen die Werte des TMT A ($p=0.001$; $R=-0.367$), Bilder Ergänzen, Mosaik-Test und der RCFCT ($p=0.007$; $R=-0.290$) statistisch signifikant ausfielen, wobei nur die ersten drei das korrigierte Bon-

ferroni-Niveau einzuhalten vermochten und so einen robusten mathematischen Zusammenhang anzeigen konnten.

4.8.5. Allgemeine kognitive Fähigkeiten

Hier war eine Aussage, dass höhere EDSS-Werte mit niedrigeren Leistungen in der neuropsychologischen Testung einhergingen dadurch möglich, dass statistisch signifikante Werte für das Allgemeine Verständnis ($p=0.001$; $R=-0,352$), Gemeinsamkeiten Finden ($p= 0.001$; $R= -0.001$), den Zahlen-Symbol-Test ($p=0.000$; $R=-0.429$), den Mosaik-Test ($p= 0.001$; $R=-0.358$) und das Bilder Ergänzen ($p= 0.004$; $R=-0.306$) gefunden wurden, wobei lediglich der p -Wert letzteren Tests auf herkömmlichen Signifikanzniveau auffällig war und damit nur eine tendenzielle Aussage möglich ist.

4.8.6. Problemlösen und Sprache

Mathematisch robuste Werte und somit hoch signifikante Spearman-Korrelation waren für den COWA ($p=0.001$; $R=-0,345$), die Semantic Fluency ($p=000$; $R=-0,488$) und das Gemeinsamkeiten Finden ($p= 0.001$; $R=-0.001$) darstellbar.

Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und EDSS			
	Testname	p-Wert	Spearman-Korrelationskoeffizient
	Wechsler Memory Scale:	0,000	-0,364
	Wechsler Memory Scale: Verzögter Abruf	0,000	-0,387
	RCFT Retention	0,034	-0,234
	Zahlenspanne vorwärts	0,005	-0,254
	Corsi-Blockspanne	0,021	-0,254
	Ruff 2&7		
	-Zahlen	0,041	-0,255
	Zahlen-Symbol-Test	0,000	-0,429
	RCFT Copy	0,007	-0,290
	Mosaik-Test	0,001	-0,358
	Bilder Ergänzen	0,004	-0,306
	TMT A	0,001	-0,352
	COWA	0,001	-0,345
	Semantic Fluency	0,000	-0,488
	Allgemeines Verständnis	0,001	-0,352

Tabelle 32: Ergebnisse der Spearman-Korrelationsanalyse zu Kognition und EDSS

4.8.7. Zusammenfassung

In der Spearman-Korrelationsanalyse zeigten sich für alle sechs neuropsychologischen Subsysteme inverse Korrelationskoeffizienten, die eine Aussage in die Richtung zulassen, dass höhere EDSS-Scores mit schlechteren Leistungen in der neuropsychologischen Testung in Zusammenhang stehen. Hochinteressant ist hierbei, dass für jedes Subsystem mindestens ein Parameter hochsignifikant war und damit auch dem korrigierten Signifikanzniveau von $p=0.002$ standhielt. Für die Testung be-

deutet dies einen statistisch hoch signifikanten Zusammenhang des EDSS mit Kognition in den Bereichen Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Visuelle Perzeption und Konstruktion, Allgemeine Kognitive Fähigkeiten sowie Problemlösen und Sprache.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Resultate

Die Ergebnisse dieser Studie über *cognitive impairment*, dessen Charakteristika sowie die Beziehung zu klinischem Verlaufstyp und Parametern des *cognitive reserve* bei Patienten mit MS zeigen einerseits, dass, wie bereits in der Forschungsliteratur ausführlich dargelegt, kognitive Funktionseinschränkungen über alle klinischen Subtypen hinweg weit verbreitet sind (sup>296Parsons et al. 1957, sup>297Surridge 1969, sup>298Staples & Lincoln 1979, sup>299Bertrando et al. 1983, sup>300Medaer et al. 1984, sup>301Rao et al. 1984, sup>302Heaton et al. 1985, sup>303Lyon-Caen et al. 1986, sup>304Benedict et al. 2006, sup>305Portagas et al. 2008); andererseits aber auch, dass nicht nur das Ausmaß, sondern auch das spezifische Profil kognitiver Leistungsminderungen in Abhängigkeit vom klinischen Verlaufstyp der Patienten variiert.

Des Weiteren konnte auch dargelegt werden, dass der klinische Verlaufstyp Einfluss auf die sportliche Aktivität und die Berufswahl der Patienten nimmt, dieser sich jedoch nicht auf den Bildungsgrad und die Leseaktivität der Betroffenen auswirkt.

Schließlich ist zudem deutlich geworden, dass Einschränkungen von kognitiven Fähigkeiten in allen sechs untersuchten Subsystemen neuropsychologischer Leistungsdifferenzierung positiv durch klassische Parameter des passiven *cognitive reserve*, wie Bildungsgrad und Berufstätigkeit aber auch durch solche des aktiven *cognitive reserve*, gemessen an physischer Aktivität und Leseverhalten, moduliert werden. All dies konnte speziell in einer süddeutschen Patientengruppe dargestellt werden.

5.2 Vergleichende Analyse der Ergebnisse hinsichtlich der bisher publizierten Forschungsliteratur

5.2.1 Altersunterschied

In dieser Kohorte kann ein signifikanter Altersunterschied zwischen den verschiedenen Verlaufsformen der MS detektiert werden: RRMS-Patienten weisen ein Durchschnittsalter von 43 Jahren auf, während es bei SPMS-Patienten 50 Jahre und schließlich 65 Jahre bei PPMS-Patienten sind.

Diese Ergebnisse gehen einher mit den in der Literatur beschriebenen Differenzen bezüglich des Alters und dem klinischen Verlaufstyp bei MS, der vor allem durch die unterschiedlichen Werte des Krankheitsbeginns bedingt ist (³⁰⁶Weinshenker et al. 1989) und vor diesem Hintergrund erklärt werden kann.

Demnach befinden sich die aufgedeckten Altersunterschiede der untersuchten Kohorte in Übereinstimmung mit den Werten für die allgemeine MS-Population und sind für diese auch repräsentativ, was vor allem für die Beschreibung des MS-Patientenkontingents in Regensburg von Bedeutung ist.

5.2.2 Korrelation zwischen klinischem Verlaufstyp und sportlicher Aktivität

Dass sportliche Aktivität von Patienten signifikant mit dem jeweiligen klinischen Verlaufstyp korreliert werden konnte, ist keineswegs überraschend, da die Forschungsliteratur bereits Nachweise dafür bietet, dass gerade bei Patienten mit progressiven Formen ein höherer Grad an physischer Behinderung, üblicherweise hauptsächlich durch den EDSS-Score gemessen, feststellbar ist (³⁰⁷Orbach et al. 2012).

In der untersuchten Studienpopulation geben 61.8% der Patienten mit einer RRMS an, in ihrer Freizeit viel Sport zu betreiben, während dies bei SPMS-Patienten nur mehr in 14.8% Prozent der Fälle zutrifft und bei PPMS-Patienten der Prozentsatz schließlich nur mehr bei 20% liegt.

Diese Ergebnisse lassen erneut die Schlussfolgerung zu, dass das Sportverhalten direkt durch den jeweils festgestellten Krankheitstyp beeinflusst wird.

So scheint gerade die zunehmende Behinderung bei chronisch progredienten Formen eine zunehmende Einschränkung des Patienten im sportlichen Alltag zu verursachen, während die schubförmigen Patienten, mit fluktuierendem Behinderungsgrad zwischen und während der Schübe, noch am ehesten regelmäßige körperliche Aktivität aufrechterhalten können.

Allerdings muss aus den Auswertungen auch der Schluss gezogen werden, dass immerhin mehr als ein Drittel der chronisch progredienten Patienten noch imstande ist, eine gewisse sportliche Grundaktivität, hierbei meist in Form von regelmäßiger Krankengymnastik mit zusätzlichen kleineren sportlichen Aktivitäten, im Alltag aufrecht zu erhalten.

Daher wirkt sich selbst für diese Patientengruppe durchaus ein gewisses Maß an körperlicher Ertüchtigung positiv aus; auch mit zunehmendem Krankheitsgrad.

Bei Patienten mit MS ist demnach für alle drei Krankheitsverläufen ein Anhalten zu einer sportlich-aktiven Freizeitgestaltung durch den behandelnden Arzt nicht nur gerechtfertigt, sondern auch mit Nachdruck zu empfehlen, wobei Art und Ausmaß der Empfehlung stets differenziert beurteilt und dem sich daraus ergebenden Leistungsniveau angepasst werden sollte.

5.2.3 Korrelation zwischen klinischem Verlaufstyp und Beruf

Hinsichtlich der beruflichen Stellung der Patienten und ihrer Abhängigkeit vom klinischen Verlaufstyp müssen die in den verschiedenen klinischen Patientengruppen gefundenen Unterschiede wohl in ambivalenter Weise diskutiert werden.

9% der schubförmigen Patienten arbeiten in Berufen mit hohem Grad an Selbstständigkeit und logischen Anforderungen, bei den sekundär chronisch progradienten Formen 3% der Patienten. Erstaunlicherweise sind in der primär chronisch progradienten Patientengruppe noch 29% der Patienten der Berufsgruppe mit den höchsten Erwartungen an selbstständiges Handeln und logisches Abstraktionsvermögen.

Diese Beobachtungen sind mit bereits beschriebenen Ergebnissen bezüglich verschiedener Krankheitsparameter und Arbeitsstatus von MS-Patienten kongruent, da bereits gezeigt werden konnte, dass gerade letzterer nicht durch Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und vor allem kognitive Einschränkungen beeinflusst wird (Smith & Arnett 2005).

Folglich ist es eher unwahrscheinlich, dass die hier angeführten Resultate durch diese Parameter beeinflusst werden. Tatsächlich jedoch beschränkt sich diese Studie, wie auch zahlreiche weitere, die bezüglich Arbeitsverhältnissen bei Patienten mit MS durchgeführt wurden, hauptsächlich darauf, den Status der Berufstätigkeit zu analysieren und nicht deren spezifische Art und Anforderung auch mit zunehmendem Krankheitsgrad (Smith & Arnett 2005).

Wegen der fehlenden Abhängigkeit kognitiver Leistungen von der Arbeitslosenrate kann jedoch durchaus argumentiert werden, dass, angesichts des nur selten stattfindenden Berufswechsels in Deutschland, verglichen mit beispielsweise den USA,

auch die Art der Berufswahl wohl nur wenig mit dem kognitiven *impairment* korreliert werden kann. Der noch vergleichsweise hohe Prozentsatz der PPMS-Patienten in Berufen mit hohen Anforderungen an abstrakt-logisches Denkvermögen und Selbstständigkeit ließe sich somit durch diesen Umgang erklären.

Als weiterer Ansatzpunkt muss jedoch auch, entgegen der Ergebnisse für die Rate der Arbeitslosigkeit, die Krankheitsdauer in Betracht gezogen werden. Gerade im Falle sekundär chronisch progredienter Formen, die sich aus den schubförmigen Verläufen oftmals erst nach Jahren entwickeln, und schubförmiger Formen liegt oftmals eine längere Erkrankungsdauer vor, die eine Ermüdung und Einschränkung im Alltag aufgrund der Krankheit – über einen derart langen Zeitraum hinweg – zumindest subjektiv gravierender erscheinen lassen könnte als bei primär chronisch progredienten Formen.

Weil die schubförmige Form auch einen durchschnittlich früheren Krankheitsbeginn aufweist (³⁰⁶Weinshenker et al. 1989), kann daraus abgeleitet werden, dass sich betroffene Patienten eher noch für ein berufliches Feld mit weniger Anspruch an Selbstständigkeit und kognitive Leistungen entscheiden.

Insgesamt jedoch muss an dieser Stelle betont werden, dass es für ein genaueres Begreifen der Ursachen unabdingbar ist, weiterführende Studien anzustellen, um ein umfassenderes Urteil fällen zu können.

5.2.4 Korrelation zwischen Kognition und klinischem Verlaufstyp

5.2.4.1 Betroffene Funktionssysteme

Die in den Bereichen Kognition und klinischer Subtyp gefundenen Resultate bestätigen im Wesentlichen die bereits publizierten Ergebnisse für diese Krankheit.

Einschränkungen verschiedenster Studienpopulationen von Patienten mit MS sind in den Bereichen Lernen und Gedächtnis nachgewiesen (¹⁶⁸Rao et al. 1989, ¹⁵⁷DeLuca et al. 1998, ¹⁵⁹Foong et al. 1999, ¹⁴¹Fischer 2001, ¹³⁸Pepping & Ehde 2005); ebenso für Visuelle Perzeption und Konstruktion (¹⁴⁷Franklin et al. 1988, ¹³⁹Beatty 1996, ¹⁴⁸McDowell et al. 1997, ²⁴¹Huijbregts et al. 2006), Aufmerksamkeit (¹⁵⁷DeLuca et al. 1998, ¹⁵⁸Paul et al. 1998, ¹⁵⁹Foong et al. 1999, ²⁴²Huijbregts et al. 2006), Exekutive Funktionen (¹⁵⁰Beatty & Gange 1977, ¹⁵⁶Grigsby et al. 1993, ¹⁶⁷DeLuca et al. 1994, ²⁴³Basso et al. 1996, ²⁴⁴Rovaris et al. 1998, ²⁴⁵Zakzanis 2000, ¹³⁸Pepping & Ehde 2005) – hierbei vor allem auch bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen (¹⁶³Litvan et al. 1988, ¹⁵⁸Paul et al. 1998, ²⁴⁶Camp et al. 1999, ²⁴⁷Archibald & Fisk 2000, ¹⁶⁵DeLuca et al. 2004, ²⁴⁸Denney et al. 2008), Allgemeine Kognitive Leistungen (²⁴²Huijbregts et al. 2006) sowie Problemlösen und Sprache (¹⁴²Beatty et al. 1989, ¹⁴⁴Ryan et al. 1996, ¹⁴⁵Larocca & Kalb 1997, ²⁴²Huijbregts et al. 2006). All diese Funktionssysteme zeigen auch bei der untersuchten Patientenkohorte Funktionsminderungen.

5.2.4.2 Ausmaß des *Impairment*

Der Schädigungsgrad der diversen Verlaufstyp-Untergruppen ist dagegen in den beschriebenen Ergebnissen und Beobachtungen nur in Teilen deckungsgleich mit den in der Forschung bereits etablierten Theorien und Resultaten.

So ist die Tatsache, dass *cognitive impairment* bei MS vor allem die progressiven Verlaufsformen – namentlich SPMS und PPMS – in schwerwiegenderer Art und Weise betrifft, bereits durch mehrere Untersuchungen belegt (²⁴⁹Heaton et al. 1985, ²⁵⁰Denney et al. 2005, ²⁵¹Bergendal et al. 2007, ²⁵²Potagas et al. 2008, ²⁵³Langdon 2011).

Das durchweg bessere Abschneiden von Patienten mit schubförmigem Verlauf in den neuropsychologischen Untersuchungen – im Gegensatz zu solchen Patienten mit chronisch progredienten Verlaufsformen – geht folglich mit diesen Beobachtungen einher.

Betrachtet man die Gruppen der chronisch progressiven Formen näher, findet sich in der in dieser Studie untersuchten Studienpopulation ein schlechteres Ergebnis für die primär progredienten Formen verglichen mit den sekundär chronisch progredienten Patienten. Die aktuelle Meinung der Forschung hingegen sieht in keinem Fall die primär progredienten Verlaufstypen als schlimmer betroffen.

Obwohl diesbezüglich noch Unklarheiten und Unstimmigkeit darüber bestehen, ob nun beide Formen gleichermaßen von *cognitive impairment* betroffen sind (²⁵⁴Foong et al. 2000, ²⁵⁵DeSonneville et al. 2002) oder die sekundär chronisch progredienten Patienten ein schlechteres neuropsychologisches Outcome verzeichnen (²⁵⁶Comi et al. 1995, ²⁵⁷Gaudino et al. 2001, ²⁵⁸Kraus et al. 2005, ²⁴¹Huibregts et al. 2006, ²⁵¹Bergendal et al. 2007), gibt es dennoch nur eine Publikation, in der primär chronisch progrediente Formen den höchsten neuropsychologischen Einschränkungsgrad aufweisen (²⁵⁹Wachowius et al. 2005). Ähnlich wie die Methodik dieser Studie, wurde hierbei eine umfangreiche Patientenpopulation von n=121 SPMS-Patienten, PPMS-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Anders als in dieser Arbeit, wurden lediglich drei Subsysteme kognitiver Fähigkeiten näher beleuchtet: Problemlösen und Sprache, Exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit. Darüber hinaus wies die dabei angewandte neuropsychologische Testbatterie einen weit geringeren Umfang auf.

Allerdings muss bei all diesen Untersuchungen in Betracht gezogen werden, dass immer nur einzelne Funktionssysteme als Surrogatparameter des allgemeinen kognitiven Levels der Patienten untersucht wurden, wohingegen in der vorliegenden Stu-

die die Testbatterie einen noch weitaus größeren Umfang aufweist als bisherige Publikationen. Damit ist es möglich, alle sechs typischerweise unterschiedenen Funktionssysteme auf einmal zu analysieren, was die Diskrepanz zwischen aktuellen und bisher publizierten Ergebnissen erklären könnte.

5.2.4.2.1 Die Rolle des Altersunterschieds

Ein Einfluss auf die Ergebnisse durch einen signifikanten Altersunterschied zwischen den verschiedenen MS-Verlaufstypen ist als eher unwahrscheinlich zu werten.

In der Literatur konnte bereits mehrfach dargestellt werden, dass Patienten mit primär chronisch progredienter Formen von MS mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter für Männer von 30-35 Jahren und Frauen von 40-45 Jahren im Durchschnitt zehn Jahre später erkranken als Patienten mit schubförmigen Verläufen (sup>260Weinshenker et al. 1989, sup>261Cottrell et al. 1999, sup>59Pagani et al. 2005, sup>45Ebers 2004).

Die Unterschiede unter den sekundär chronisch progredienten Formen scheinen dagegen zu verschwinden, wobei hier der Krankheitsbeginn oftmals für beide chronisch progredienten Formen den schubförmigen entgegengestellt wird: Demnach beginnt die Krankheit durchschnittlich zwischen dem 38. und 40. Lebensjahr in ein chronisch progredientes Stadium überzugehen oder mit einem solchen zu beginnen (sup>45Ebers 2004).

Übereinstimmend mit diesen Befunden konnte auch in dieser Studie ein signifikanter Altersunterschied zwischen den verschiedenen MS-Verlaufsgruppen festgestellt werden: RRMS-Patienten weisen ein Durchschnittsalter von 43 Jahren auf, während es bei SPMS-Patienten 50 Jahre und schließlich 65 Jahre bei PPMS-Patienten sind.

Dieser statistisch als signifikant befundene Altersunterschied kann aber aufgrund der spezifischen Verfahren, anhand derer die initiale Auswertung der Testergebnisse vorgenommen wurde, die vergleichbar schlechteren Testscores der Patienten mit PPMS nur unzureichend erklären. Denn für die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse fanden sogenannte Z-Werte und Prozentränge Verwendung: Dabei wurden die Testrohwertergebnisse der Patienten für jeden Einzeltest zunächst mit einer normierten Standardstichprobe gleichaltriger Kohorten in Bezug gesetzt und die Testwerte nach allgemein anerkannten Rechenverfahren nicht nur in Prozentränge, sondern auch in sogenannte Z-Werte transformiert, die von einem Normalwert 0 ausgehen und Standardabweichungen von $SD>-1$ als pathologisch und $SD>1$ als überdurchschnittlich einstufen.

Mit der Anwendung dieses Rechenverfahrens sind daher die Testergebnisse der Patienten bereits in Bezug auf eine Normstichprobe von Kontrollpersonen gleichen Alters evaluiert und damit in Bezug auf die Variable Alter korrigiert.

Eine suffiziente Erklärung für das schlechtere neuropsychologische Abschneiden der Patienten dieser Kohorte mit PPMS kann somit der oben bereits angesprochene signifikante Altersunterschied zwischen den Gruppen nicht geben.

5.2.4.2.2 Zur Rolle der Atrophie des Gehirns

Die schlechteren neuropsychologischen Leistungen primär chronisch progredienter Patienten lassen sich zudem auch mit den neuen Ergebnissen zur Atrophie des Gehirns bei Patienten mit MS und ihrer Beziehung zu *cognitive impairment* in Übereinstimmung bringen.

So konnte inzwischen mannigfaltig dargestellt werden, dass impairment stark mit dem Ausmaß der allgemeinen Hirnatrophie der grauen Substanz korreliert, d.h., dass

Patienten mit hohem Grad an atrophischen Vorgängen in Bereich des Kortex auch in Bezug auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit einen hohen Behinderungsgrad aufweisen (⁸⁶Hohol et al. 1997, ⁹⁰Benedict et al. 2002, ⁵⁸Sailer et al. 2003, ⁶⁰Sastre-Garriga et al. 2005, ⁶¹Calabrese et al. 2007, ⁶⁴Fisniku et al. 2008, ⁵³Calabrese et al. 2009, ⁶²-Calabrese et al. 2010).

Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass diese Atrophie der grauen Substanz in erster Linie die männlichen Patienten mit MS betrifft, die demnach besonders anfällig für eine solche Pathologie sind (²⁶²Antulov et al. 2009) und deren Atrophie über den Krankheitsverlauf hinweg auch einen steileren Anstieg zeigt als bei den weiblichen Patienten (²⁶³Zivadinov et al. 2008).

Auch gilt es in der Forschung als erwiesen, dass die primär progressiven Formen der MS einen höheren Anteil an Männern betreffen als die beiden anderen Verlaufstypen (²⁶⁴Van Lumbalgen et al. 1986, ²⁶⁵Runmarker & Andersen 1994, ²⁶⁶Thompson et al. 1997, ²⁶⁷Kantarci et al. 1998): Das Geschlechterverhältnis beträgt hier 1:1 im Gegensatz zu 2:1 zugunsten der Frauen in RRMS und SPMS.

Da letzteres auch für die hier untersuchte Kohorte erwiesenermaßen zutrifft, könnte das schlechtere Abschneiden der PPMS-Patienten durchaus auf eben diesen höheren Männeranteil zurückgeführt werden. Denn diese sind, wie in der Forschung dargestellt, in höherem Ausmaß von Atrophie der grauen Substanz betroffen, die wiederum eine sehr starke Korrelation zu stärkeren kognitiven Einschränkungen und Behinderungsgrad zeigt.

Deshalb ist die Differenz zwischen bisherigen Forschungsergebnissen und hier publizierten Resultaten durchaus nicht nur mit dem größeren Umfang der neuropsychologischen Screeninguntersuchung zu erklären, die alle sechs neuropsychologischen Funktionsbereiche in ihrer Beurteilung umfasst, sondern auch mit den neuen Erkenntnissen zu *cognitive impairment* und seiner Beziehung zur Atrophie der grauen

Substanz sowie mit deren geschlechtsspezifischer Verteilung in Kongruenz zu bringen.

5.2.5 Korrelation zwischen Kognition und *cognitive reserve*

Die Theorie des *cognitive reserve* ist aus der AD-Forschung bereits bekannt und wurde auch zu Beginn dieser Arbeit ausführlich erläutert.

Die Frage nun nach ihrer Anwendbarkeit auf Patienten mit MS ist in der Forschung ein aufkommendes Themengebiet und mit großem Interesse verbunden, zu dem bis zum heutigen Zeitpunkt allerdings noch nicht viele Untersuchungen angestellt worden sind.

Die Ergebnisse dieser Studie legen jedenfalls dar, dass sowohl Faktoren des passiven wie auch des aktiven *cognitive reserve* positiven Einfluss auf das *cognitive impairment*, also die neuropsychologische Leistungsfähigkeit betroffener Patienten, haben.

5.2.5.1 Korrelation zwischen Kognition und sportlicher Aktivität

Ebenso steht auch die sportliche Aktivität des Patientenkontingents in einem positiven Zusammenhang zu kognitiver Leistungsfähigkeit in neuropsychologischen Untersuchungen bezüglich aller sechs Subsysteme kognitiver Leistungsfähigkeit.

Grundsätzlich hatten diejenigen Gruppen ein besseres Outcome in kognitiver Hinsicht, die mehr Sport in ihrer Freizeit betrieben. Übereinstimmende Ergebnisse in der bisherigen Forschungsliteratur können hierfür für die MS gefunden werden, die den positiven Effekt physischer Aktivität vor allem auf Kognition bestätigt (268 Motl et al. 2011).

In der Demenzforschung hingegen, in der dieser Aspekt des *cognitive reserve* um vieles ausführlicher und detaillierter untersucht und analysiert worden ist, finden sich ambivalente Aussagen über die Beziehung zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und sportlicher Aktivität.

Während einerseits in Studien kein Zusammenhang der beiden Variablen zueinander beschrieben worden ist (²⁶⁹Broe et al. 1998, ^{131,132}Wang et al. 2002, ²⁷⁰Yamada et al. 2003, ²⁷¹Plassmann et al. 2010, ²⁷²Daviglus et al. 2011), konnte doch in der Mehrzahl der Fälle eine eben solche positive Beziehung zwischen physischer Aktivität und kognitiven Leistungsergebnissen durchaus erkannt werden (¹²³Li et al. 1991, ¹²⁵Barnes et al. 2003, ¹²⁶Abbot et al. 2004, ²⁷³Lytle et al. 2004, ²⁷⁴Rovio et al. 2005, ¹²⁷Larson et al. 2006, ¹²⁸Buchman et al. 2008).

Abermals kongruent mit den Ergebnissen bisher publizierter Untersuchungen sind auch die hier aufgezeigten Gruppenunterschiede der MS-Kohorte.

So konnte dargelegt werden, dass der positive Effekt auf kognitive Fähigkeiten der Patienten erst bei regelmäßiger, anstrengender physischer Aktivität erreicht wird, wohingegen nur sporadische, körperlich weniger anspruchsvolle sportliche Betätigungen allenfalls geringe Effekte auf die Kognition verüben.

Auch im Bereich der Erforschung der AD konnten Effektstärken oftmals erst bei höherem Maße an körperlicher Aktivität dargestellt werden, während nur geringe physische Aktivität keinen positiven Einfluss auszuüben vermochte (¹¹⁸Scarmeas et al. 2001, ²⁷⁵Schuit et al. 2001, ²⁷⁴Rovio et al. 2005, ¹²⁷Larson et al. 2006).

Die hier publizierten Ergebnisse bestätigen daher, dass vor allem regelmäßige sportliche Aktivität und anstrengende Sportarten wie beispielsweise Laufen oder Schwimmen positive Auswirkungen auf kognitive Leistungsfähigkeit im Sinne der *cognitive reserve*-Theorie bei Patienten mit MS haben, während alle anderen Formen und Variationen sportlicher Betätigung im Alltag diese nicht verbessern können.

5.2.5.2 Korrelation zwischen Kognition und Bildung

So konnte dargelegt werden, dass der Bildungshintergrund, der als klassischer Parameter der passiven Reserve gilt, da er als Indikator für das prämorbidie Bildungs- und Leistungs niveau gesehen wird (⁸²Valenzuela & Sachdev 2005, ⁷¹Stern 2007, ⁸³Solé-Padulles 2009), mit einer verbesserten Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten in allen sechs erfassten neuropsychologischen Funktionsbereichen einherging.

Die Effekte manifestieren sich vor allem im Vergleich der Patientengruppe mit dem niedrigsten Bildungshintergrund, gemessen an den besuchten Schuljahren und dem hierbei erlangten Schulabschluss, mit den beiden Gruppen, die jeweils mehr Schuljahre und einen höheren Schulabschluss verzeichnen konnten. Der Bereich Lernen und Gedächtnis zeigt lediglich signifikante Unterschiede im Vergleich der Gruppen Mittlere Reife und Abitur.

Insgesamt stimmen die aufgedeckten Beziehungen mit den bisherigen Ergebnissen aus der Forschung sowohl zur MS als auch zur AD überein.

Dementsprechend konnte auch für die MS (⁹⁹Sumowski et al. 2009, ¹⁰⁰Sumowski et al. 2009, ¹⁰¹Benedict et al. 2010, ¹⁰²Sumowski et al. 2010, ¹⁰³Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁴Sumowski et al. 2010, , ¹⁰⁶Sumowski et al. 2012, ¹⁰⁵Schwartz et al. 2013), und die AD (¹⁰⁷Sulkava et al. 1985, ⁷²Hill et al. 1993, ¹¹⁵Stern et al. 1994, ¹¹⁰The Canadian Study of Health and Aging 1994, ²⁷⁶Callahan et al. 1996, ¹¹⁷Kahana et al. 2003, ¹¹²Bickel & Kurz 2009, ¹¹³Garibotto et al. 2012) ein positiver Effekt von Bildung als Parameter für das passive *cognitive reserve* gezeigt werden.

Es finden sich jedoch auch in der AD-Forschung Belege dafür, dass Bildungshintergrund keinen Einfluss auf die Prävalenz der AD ausübt (²⁷⁷Fratiglioni et al. 1991, ²⁷⁸–

Beard et al. 1992, ²⁷⁹Cobb et al. 1995), wobei hier einschränkend angeführt werden muss, dass die ersten beiden Studien reine Prävalenzstudien waren, bei denen konfundierende Effekte auftreten können, weil aufgrund der diagnostischen Kriterien nicht sichergestellt werden kann, dass die Leistung der Patienten nur auf den zu untersuchenden Variablen beruht.

Die dritte Studie hingegen, die als Inzidenzstudie einen solchen Effekt vermeiden kann, da von einer klaren Verschlechterung der kognitiven Funktionen ausgegangen wird, hatte nur einen kleinen Anteil an Patienten, die ein niedriges Level an Bildung erreicht hatten (8.1%), was potentielle Effekte verschleiert.

Zwar waren auch in dieser Studie die Patienten mit niedrigstem Bildungsabschluss am häufigsten vertreten, jedoch konnten für alle drei Gruppen ähnlich große und bezüglich ihres Umfangs für eine statistische Untersuchung geeignete Stichproben gefunden werden.

Bezüglich der Effektverstärkung gerade zwischen der niedrigeren und den beiden höheren Bildungsgruppen sind die Ergebnisse insgesamt gesehen kongruent mit den bisherigen Erfahrungen, dass die Effekte vor allem bei höherem Bildungshintergrund auftreten, aber ab einem bestimmten Level solche Veränderungen relativ stabil bleiben.

Die Cut-off-Grenze für diese Effektmanifestation liegt in der hier untersuchten Kohorte jedoch mit 10 Schuljahren noch unterhalb des bisher publizierten Wertes von 14 Jahren (¹⁰¹Benedict et al. 2010).

5.2.5.3 Korrelation zwischen Kognition und Beruf

Bezüglich der detektierten positiven Korrelation zwischen neuropsychologischer Leistungsfähigkeit von MS-Patienten und der Art und den Anforderungen im beruflichen

Alltag in allen sechs Subsystemen, stimmen die Resultate dieser Studie mit bisherigen Veröffentlichungen überein, wobei die MS erst von einer Forschergruppe hinsichtlich des beruflichen Status der Patienten und des Zusammenhangs mit *cognitive impairment* analysiert wurde (¹⁰⁵Schwartz et al. 2013).

Dagegen gibt es einmal mehr in der AD-Forschung bereits mannigfaltige Belege dafür, dass der berufsbezogene Parameter als Marker des *cognitive reserve* einen positiven Einfluss auf den kognitiven Behinderungsgrad der Patienten ausübt (¹¹⁵Stern et al. 1994, ²⁸⁰Stern et al. 1995, ²⁸¹Evans et al. 1997, ¹¹⁶Schmand et al. 1997, ¹¹²Bickel & Kurz 2009, ¹¹³Garibotto et al. 2012).

Allerdings finden sich auch gegenteilige Angaben, die keinen Effekt des beruflichen Werdegangs und der Kognitionsleistung von Patienten feststellen (²⁸²Helmer et al. 2001).

Dass die aufgezeigten Unterschiede in dieser Studie vor allem zwischen der Gruppe mit den niedrigsten Anforderungen an berufliche Selbstständigkeit und abstrakt-logisches Denkvermögen und den beiden Gruppen mit höheren Anforderungen an diese Fähigkeiten existieren, ist durch keine andere der bisherigen Studien stützbar.

Ähnlich wie für die Variable Bildung scheint es hier eine Grenze zu geben, bis zu der ein höheres Maß an Selbstständigkeit und Anforderungen an abstrakt-logisches Denkvermögen im beruflichen Alltag sich positiv auf das *cognitive impairment* der Patientengruppen auswirkt, wobei nach Überschreitung dieser Grenze die Effektstärke gleich zu bleiben scheint.

5.2.5.4 Korrelation zwischen Kognition und Leseaktivität

Analog zu den Ergebnissen für Bildungshintergrund und Beruf kann in dieser Studie auch dargelegt werden, dass ein höheres Maß an Leseaktivität von MS-Patienten mit

besseren Leistungen in den neuropsychologischen Untersuchungen einher geht und sich diese damit direkt positiv auf das messbare Ausmaß an *cognitive impairment* auswirkt.

Dies konnte bisher nur in einer Studie zur Evaluation der Beeinflussung des impairment durch Freizeitaktivitäten für Patienten mit MS reproduziert werden (¹⁰⁴Sumowski et al. 2010), wobei hier nicht nur eine Korrelation mit aktueller kognitiver Leistungsfähigkeit gefunden werden konnte, weil überdies auch das Maß an Atrophie der grauen Substanz der Patienten untersucht wurde und aufgezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem höheren Zeitaufwand für kognitiv stimulierende Freizeitaktivitäten besser in der Lage sind, atrophische Vorgänge im Gehirn zu kompensieren und auszugleichen.

Zusätzlich zu diesen Ergebnissen im Bereich der MS ist für diese Resultate auch eine Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen im Bereich der AD-Demenz festzustellen.

Auch für diese Krankheit konnte nämlich ein positiver Einfluss kognitiv stimulierender Freizeitaktivitäten, unter anderem der Leseaktivität, auf kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten herausgearbeitet werden. (¹¹⁸Scarmeas et al. 2001, ¹¹⁹Wilson et al. 2002, ¹²⁰Wilson et al. 2002, ¹²¹Scarmeas et al. 2003, ¹²²Verghese et al. 2003).

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchungen gehen jedoch über eine bloße Beschreibung des Einflusses per se hinaus und verdeutlichen damit, dass ein Zuwachs der Leistungsfähigkeit in allen sechs neuropsychologischen Bereichen gerade dann evident wird, wenn die Lesematerialien ein gehobenes Niveau mit hohen Anforderungen an die geistige Reflexionsfähigkeit des Lesers aufweisen und die Leseaktivität hoch ist.

Hinsichtlich weniger anspruchsvoller Materialien und eine eher sporadische Leseaktivität ist jedoch kaum ein Zuwachs an Leistungsfähigkeit der entsprechenden Patienten zu verzeichnen.

5.3 Limitationen der Studie

Einschränkungen bezüglich des Studiendesigns und der Methodik sind auch in dieser Arbeit gegeben und folglich für die Auswertung und Diskussion der Ergebnisse kritisch zu beleuchten.

5.3.1 Retrospektives Studiendesign

Das Studiendesign ist zum einen retrospektiv: Die Daten lagen zu Beginn der Studie bereits vor und wurden in einer Rückschau zusammenfassend interpretiert und nach ihrer Aussagekraft hin analysiert.

Damit unterliegen sie allen potentiellen Fehlerquellen, die für dieses Studiendesign charakteristisch sind: Die hier gefundenen Ergebnisse können nur zur Deduktion von Hypothesen dienen, ein Beweis für die detektierten Tendenzen kann nicht geliefert werden, da die Kohorte nicht prospektiv analytisch verfolgt wurde.

Zudem müssen auch Kausalzusammenhänge vorsichtig interpretiert werden, da mögliche weitere Confounder die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. So ist in letzter Instanz nicht auszuschließen, dass beispielsweise die Parameter des *cognitive reserve* nicht von einer dritten, nicht erfassten Variable beeinflusst wurden und dies sich auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Leistung der Patienten auswirkte.

Zum anderen sollte an dieser Stelle noch einmal auf die Verwendung von Z-Scores für die statistische Analyse und Auswertung der neuropsychologischen Testergebnisse verwiesen werden.

Da diese die Patientenpopulation mit einer Normstichprobe Gleichaltriger in Bezug setzen, konnte bereits bei der statistischen Aufarbeitung hinsichtlich der wichtigsten Confounder, vor allem Alter und Geschlecht, umfangreich korrigiert werden, um eine Beeinflussung und mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch diese Variablen zu vermeiden.

Ebenfalls sollte noch einmal hervorgehoben werden, dass jeder Patient der hier untersuchten Kohorte demselben neuropsychologischen Testverfahren und in diesem Zusammenhang auch jeweils denselben Tests unterzogen wurde, unabhängig von seiner Präsentation.

Eben diese Charakteristika des Studiendesigns weisen demnach durchaus Merkmale auf, wie man sie auch in prospektiven Studien antrifft. Folglich ist diese Studie nicht als typisch retrospektiv zu klassifizieren und kann daher auch von einigen Stärken prospektiver Studiendesigns profitieren.

5.3.2 Fehlende Kontrollgruppen

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist darin zu sehen, dass keine explizite Kontrollgruppe gesunder Patienten ausgewählt wurde, mit denen die Ergebnisse in Relation hätten gesetzt werden können.

Somit können die Ergebnisse lediglich innerhalb des Krankheitsspektrums der MS Anwendung finden und ausschließlich ein Vergleich der unterschiedlichen MS-Patienten angestellt werden, ohne dabei auch gesunde Kontroll-Personen, die in ihren

Merkmale genau auf die untersuchten Patienten abgestimmt sind, zur Verdeutlichung der jeweiligen Unterschiede näher in Betracht zu ziehen.

Zwar führt die Verwendung von Z-Werten auch hier einmal mehr zu einem automatischen Vergleich der Patienten mit einer Normstichprobe Gesunder, diese sind aber nicht direkt einem Matching-Verfahren unterzogen worden und deswegen auch in ihren Merkmalen nicht genau auf das hier vorliegende Patientengut abgestimmt.

Ein solches Verfahren wiederum hätte jedoch zu einer noch deutlicheren und sicheren Abgrenzung der Unterschiede in der neuropsychologischen Leistung der Patienten beitragen können.

Überdies fand auch keine Gegenüberstellung mit neuropsychologischen Daten von Patienten anderer Krankheiten statt, die die weiße Substanz betreffen und als Vergleichsobjekt aufschlussreich hätten sein können wie zum Beispiel ADEM, PML, Leukodystrophien uvm.

Dies hätte zu weiteren wichtigen Erkenntnissen bezüglich der Pathogenese beider Krankheitsbilder, ihren Übereinstimmungen und Unterschieden sowie Korrelationen untereinander verhelfen können. Insbesondere aber hätten diese weitere Einblicke in die Charakteristika, Entstehung und Auswirkungen von *cognitive impairment* in beiden Patientengruppen liefern können, auf deren Basis eventuelle neue Therapiekonzepte und -strategien hätten entwickelt werden können.

5.3.3 Fehlende Korrelation der Studie zu bildgebenden Markern des *cognitive impairment*

Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Einschränkungen, die sich aus dem Studiendesign ergeben, muss hier auch auf die fehlende Korrelationsanalyse des kogniti-

ven Zustands mit bereits bewährten Markern bildgebender Verfahren als weitere Limitation eingegangen werden.

Gerade im Zuge der Forschung seit den 1990er Jahren nämlich hat sich durch die Einführung und Verfügbarkeit immer modernerer und genauerer bildgebender Techniken und Verfahren ein großes Forschungsinteresse bezüglich des Zusammenhangs des *cognitive impairment* mit kortikalen Pathologien und Anomalien entwickelt. Dies hat zur Folge, dass heute zahlreiche, intensiv beforschte und praxisbewährte Surrogatparameter für die kognitive Leistungsfähigkeit von MS-Patienten entwickelt werden konnten. Insbesondere die Atrophie des Gehirns und die kortikale Läsionslast, die dank modernerer Geräte und Sequenzen heute weitaus genauer und präziser untersucht werden können, nehmen dabei einen zentralen Stellenwert ein.

Für sie konnte nachgewiesen werden, dass sie in hohem und damit auch sehr verlässlichem Ausmaß mit dem kognitiven Allgemeinzustand bei MS-Patienten korrelieren und dass sie sich deshalb mehr als klassische Parameter wie beispielsweise der EDSS als Surrogatparameter eignen (⁵⁵Swirsky-Sacchetti et al. 1992, ⁵²Rovaris et al. 2000, ⁵⁹Pagani et al. 2005, ⁶⁰Sastre-Garriga et al. 2005, ⁶¹Calabrese et al. 2007, ⁵³Calabrese et al. 2009, ⁶⁵Rudick et al. 2009, ⁶²Calabrese et al. 2010).

In Anbetracht dieser Tatsache haben deshalb auch in den wenigen bisher publizierten Studien zur Relation zwischen Parametern des *cognitive reserve* und deren Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit MS die jeweiligen Forschungsgruppen die kortikale Atrophie als Basisparameter des kognitiven Leistungsniveaus untersucht. Und man konnte dabei feststellen, dass ein Zusammenhang zwischen dieser und einem höheren allgemeinen intellektuellen Niveau der Patienten sowie der Teilnahme an Freizeitaktivitäten wie Lesen, Malen und Schreiben besteht, wonach Letztere mit einer geringeren Atrophie der kortikalen Substanz einhergehen.

Da jene Untersuchungen jedoch das *cognitive reserve* nur mithilfe einer vergleichsweise geringen Anzahl an Parametern zu erfassen versuchten, wäre es sicherlich interessant, in der hier vorliegenden Studie noch einmal die Beziehung zwischen kortikaler Pathologie, *cognitive reserve* und dem *cognitive impairment* der Patienten zu überprüfen, gerade um detektierte Einflüsse zwischen letzteren beiden noch einmal durch anatomisch fassbare Korrelate zu bestätigen und damit auch noch expliziter zu beschreiben.

Eine solche Analyse wäre allerdings im vorliegenden Studiendesign kaum möglich gewesen, da die neuropsychologischen Datensätze aus Untersuchungen gewonnen sind, die im Verlauf einer Zeitspanne von zehn Jahren stattfanden und somit fast ausschließlich kein zeitnaher neuropsychologischer Befund zu einer MRT-Untersuchung vorgelegen hätte.

Bei einer Korrelation beider Datensätze hätte folglich nicht ermittelt werden können, ob die mittels bildgebender Verfahren detektierten kortikalen Pathologien tatsächlich für den vorliegenden neuropsychologischen Befund verantwortlich sind oder ob sie sich im Laufe der Zeit zusätzlich zur initialen Läsions- oder Atrophielast der Patienten entwickelt haben.

Eine kausale Beurteilung der Ergebnisse wäre somit wissenschaftlich kaum möglich gewesen. Eine erneute neuropsychologische Testung der gesamten Patientenpopulation hätte aber zweifellos den Rahmen und die Kosten dieser Studie überstiegen.

5.3.4 Methodik der Gruppenzuteilung für die Parameter des *cognitive reserve*

5.3.4.1 Fehlende Vergleichbarkeit durch fehlende Standardisierung der Gruppenzuteilung

Die wohl wesentlichste Limitation der Studie liegt in der Methodik der Einteilung der verschiedenen Gruppen bezüglich der Parameter des *cognitive reserve*.

Im Gegensatz zum klinischen Verlaufstyp, für dessen Einteilung klare Kriterien in der Forschungsliteratur festgelegt sind und für den für die Gruppenzuteilung demnach auf standardisierte Methoden zurückgegriffen werden konnte, musste für die Einteilung zum Sportverhalten, Leseverhalten und dem Beruf auf die Antworten der Patienteninterviews zurückgegriffen werden, die zunächst nur in schriftlich ausformulierter Form, also nicht-standardisiert, vorlagen.

Folglich konnte hier eine große Breite an Antworten vorgefunden werden, die für die Studie zunächst „umkodiert“, also in einheitliche Gruppen zusammengefasst werden mussten, um eine statistische Vergleichbarkeit überhaupt zu erreichen.

Obwohl hierbei auf Schemata zurückgegriffen wurde, wie sie sich in der AD-Forschung bereits bewährt haben, ist ein Vergleich der hier vorliegenden Ergebnisse mit bereits publizierten Werten der Literatur dennoch kritisch zu sehen, da keine in allen Facetten einheitliche auf standardisierten Erhebungsmethoden basierende Einteilung der Patienten zu den verschiedenen Gruppen vorliegt.

So können Unterschiede entstehen, die vor allem auf der Selektion der Patienten zu den unterschiedlichen Subgruppen fußen, und dadurch die Vergleichbarkeit mit anderen Forschungsergebnissen reduzieren oder auch zu einer Verfälschung der Ergebnisse beitragen können.

Dies gilt, wenn auch begrenztem Ausmaß, gleichfalls für den Parameter Bildung.

Denn auch hier konnte zwar auf ein standardisiertes Einteilungsschema für die Patienten zurückgegriffen werden, das sich für die Erfassung des Bildungsgrades üblicherweise an der Anzahl der Schuljahre und dem erreichten Schulabschluss orientiert.

Indessen ergeben sich je nach Bildungssystem des Landes, in dem die Studie durchgeführt wird, Unterschiede bezüglich der besuchten Schuljahre und zu erreichenden Schulabschlüsse einerseits, aber auch in der Einteilung und Vergleichbarkeit der Bildungsangebote weiterführender Bildungsinstitutionen andererseits.

Daher ist hier eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gleichermaßen nur bedingt möglich.

5.3.4.2. *Information Bias*

Des Weiteren ist die Gruppeneinteilung in hohem Maße von der Verlässlichkeit der Aussagen der Patienten zu den erfragten Parametern abhängig: Eine Überprüfung des Wahrheitsgehalts und damit des tatsächlichen Ausmaßes der Aktivitäten kann somit nicht erbracht werden. Es liegt deshalb ein gewisses Risiko des klassischen *information bias* vor.

5.3.4.3. *Selection Bias*

Zusätzlich muss auch von einem *selection bias* ausgegangen werden, da die neuropsychologische Testung bei solchen Patienten eingesetzt wurde, bei denen, wenn auch nur extrem schwer detektierbare, subklinische oder auch subjektive, kognitive Leistungseinbußen vermutet wurden.

Deswegen kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese, wenn auch sehr breite und umfangreiche Studie nicht durch den Selektionsprozess beeinflusst wurde.

5.3.4.4. Fehlende Differenzierbarkeit zwischen prä- und postmorbiden Effekten

Genauso müssen chronologische Faktoren für die Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, da mithilfe der hier angewandten Methoden zur Erfassung des *cognitive reserve* nicht eindeutig zwischen prä- und postmorbiden Leistungszustand unterschieden werden kann, weil die Fragen des Interviews beide Zustände nicht unterscheiden.

Es muss an dieser Stelle daher offenbleiben, in welchem Ausmaß einerseits die Aktivitäten in den Bereichen des *cognitive reserve* vor Krankheitsbeginn zu den neuro-psychologisch erfassten kognitiven Leistungen der Patienten beitrugen und inwiefern dies andererseits für Aktivitäten nach Krankheitsbeginn der Fall war.

Es ist jedoch anzunehmen, basierend einerseits auf bisher bekannten Ergebnissen (Sumowski et al. 2010) und andererseits auf grundsätzlichen Erkenntnissen bezüglich menschlichen Verhaltens im Krankheitsfall, dass hauptsächlich das prämorbide Leistungsniveau eine große Rolle zu spielen scheint, da mit dem Krankheitsbeginn auch eine zunehmende Einschränkung der Aktivitäten der Patienten in ihrem Alltag stattfindet, die gerade physische und intellektuell anspruchsvolle Tätigkeiten zunehmend erschwert oder letzten Endes gar unmöglich macht: Patienten reagieren im Allgemeinen eher mit einer Reduktion dieser Tätigkeiten im Krankheitsfall.

Weil die Ergebnisse jedoch gerade bezüglich Lesen und Sport eine Abhängigkeit der Effekte vor allem von der Intensität und dem zeitlichen Ausmaß der Betätigung ab-

hängig machen, liegt der Schluss nahe, dass gerade der prämorbide Zustand der Patienten hier einen wichtigen Einflussfaktor einzunehmen scheint.

Besonders interessant wäre infolgedessen die Frage gewesen, inwiefern dies auch für postmorbide Betätigungen in den entsprechenden Bereichen zutrifft, was wegen des Studiendesigns an dieser Stelle allerdings nicht eindeutig zu evaluieren war.

5.3.5.5. Applikationsfähigkeit der Studienergebnisse auf andere Systeme

Eine Schwäche und damit sicherlich auch Limitation der Studie ist die Tatsache, dass das Patientengut speziell eine süddeutsche und hier vor allem bayerische Patienten- kohorte war. Damit ergibt sich ein Bias bezüglich der spezifischen Lebensumstände, die in dieser Region vorherrschen und Einfluss auf die Surrogatparameter des *cognitive reserve* genommen haben können. Dies betrifft zum einen die sportliche Aktivität, die sicherlich durch die Klimabedingungen, hier vor allem die kalte Jahreszeit des Winters, beschränkt wurde, da im Durchschnitt sportliche Aktivität bei schönerem Wetter höher ist.

Am wichtigsten ist der Bias jedoch beim Surrogatparameter der Bildung, denn hier weist gerade das bayerische Schulsystem besondere Merkmale auf. So ist es durch eine frühe Selektion der Kinder gekennzeichnet, da bereits nach vier Grundschuljahren die Aufteilung auf weiterführende Schulen stattfindet. Es können gewisse späte Talente der Schüler gerade bei sogenannten Spätentwicklern verloren gehen. Dies wiederum beeinflusst in Bezug auf die Studie gerade das *active reserve*, da Bildung mit seiner Fähigkeit zur Unterstützung des Aufbaus neuronaler Netzwerke vor allem der *brain reserve* zugutekommt.

Andererseits kann darin auch wiederum eine Stärke gesehen werden, wie unten ausführlich aufgeführt, da durch die speziell süddeutsche Kohorte mit all ihren spezifi-

schen Merkmalen nicht nur ein Beitrag zum epidemiologischen Forschungsbereich geleistet wird, sondern auch ein wichtiger, sehr differenzierter Ansatz zur weiteren Entschlüsselung der Rolle gerade des *active reserve* auf das *cognitive reserve* bei Patienten mit MS.

5.4 Stärken der Studie

Neben den aufgeführten Einschränkungen weist diese Studie jedoch auch klare Stärken und Vorteile auf, die eine maßgebliche Bereicherung für den bisherigen wissenschaftlichen Forschungsstand im Bereich Kognition bei MS bedeuten können.

5.4.1 Prospektive Merkmale

Hierzu zählen gewiss die oben bereits ausführlich dargelegten prospektiven Merkmale, die der Studie trotz ihres nach den klassischen Einteilungskriterien wohl als retrospektive zu bezeichnenden Designs zuzuschreiben sind.

Diese begründen sich darauf, dass jeder Patient unabhängig von seiner klinischen Präsentation oder sonstigen krankheitsspezifischen Merkmalen dieselbe Testbatterie im gleichen Testdesign präsentiert und mit dem gleichen persönlichen Interview im Eingangsgespräch konfrontiert wurde.

Jeder Patient wurde überdies dazu angehalten, die Tests nach bestem Gewissen und mit der größten ihm möglichen Motivation und Anstrengung durchzuführen. Ein Zeitlimit gab es nicht, wodurch die Möglichkeit geschaffen wurde, auf interpersonelle Besonderheiten beim Arbeitstempo und unterschiedlichen Bitten bezüglich möglicher Pausen zwischen den Testabschnitten Rücksicht nehmen zu können.

Abgebrochen wurde ein Test nur, wenn die Unfähigkeit des Patienten, die Testanforderungen zu erfüllen, aufgrund seiner kognitiven Einschränkungen deutlich zu Tage trat. In der Leistungsauswertung wurde dieser abgebrochene Test dann mit dem niedrigsten erreichbaren Score bewertet.

Da eben solche Charakteristika in der Regel vor allem Kennzeichen prospektiver Studiendesigns darstellen und zu einer Erhöhung der statistischen Qualität des Datensatzes führen, können sie an dieser Stelle als Stärke der hier eigentlich retrospektiven Studie angeführt werden.

5.4.2 Erstellung einer umfangreichen Datenbank

Zum einen konnte die Datenerhebung selbst, die die erste ihrer Art war, einen umfangreichen Überblick über die am Bezirksklinikum Regensburg behandelten Patienten mit MS schaffen.

Weil hier Patienten initial nicht nur in Hinblick auf die in der Studie näher beleuchteten Parameter und Variablen analysiert wurden, konnte eine ausführliche und detaillierte, soziale, klinische, therapeutische und schließlich neuropsychologische Charakterisierung der Patienten stattfinden.

Die dabei vorgenommene gründliche tabellarische Aufarbeitung und die Erstellung einer entsprechenden Datenbank bieten somit wichtige Informationen zur Charakterisierung des entsprechenden Patientenspektrums mit MS im Einzugsgebiet der Klinik.

Dadurch kann die Datenbank nicht nur in Zukunft als Grundlage zahlreicher weiterer Studien Anwendung finden, weil die Menge der erfassten Daten hier eine solide Basis, auf der unterschiedlichste Parameter in ihrem Zusammenhang analysiert werden können, bietet, sondern auch direkt als Grundlage für ein Konzept zur besseren, ad-

äquateren und genau auf die Patientenpopulation abgestimmte Versorgung den Patienten selbst Vorteile verschaffen:

Bisherige pharmakotherapeutische Behandlungsstrategien können beispielsweise bezüglich ihrer Kosten-Nutzen-Effizienz untersucht werden, aber auch epidemiologische Studien bezüglich möglicher Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie mögliche klinische Marker der MS in ihren Korrelationen zum Krankheitsverlauf genauer beleuchtet werden.

Gerade hinsichtlich ihrer Beziehung zum in der Forschung immer präsenter werdenden Thema der kortikalen Pathologie und dem neuropsychologisch erfassbaren *cognitive impairment* können diese Parameter untersucht werden und damit eine Forschungsinteresse wecken, aktuellste Problematiken und Gesichtspunkte der Krankheit zeitnah aufzuarbeiten.

Mit dieser Untersuchung ist folglich nicht nur die Grundlage für eine umfangreiche Analyse und Charakterisierung der am Bezirksklinikum Regensburg behandelten Patienten mit MS geschaffen, sondern durch die Erstellung der entsprechenden Datenbank die Basis für folgende Forschungsansätze und -studien gelegt.

Am Ende werden hiervon vor allem die Patienten selbst nicht nur durch den Mehrgewinn an Informationen über die Krankheit, sondern auch durch ein auf sie zugeschnittenes Behandlungs- und Therapiekonzept profitieren.

5.4.3. Beitrag zur epidemiologischen Forschung durch Untersuchung des *cognitive reserve* in einer süddeutschen Kohorte mit den ihr spezifischen Merkmalen

Eine weitere Stärke der Studie stellt sich in ihrem Beitrag zum epidemiologischen Forschungsbereich des Zusammenhangs zwischen *cognitive reserve* und *cognitive*

impairment bei Patienten mit MS dar. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass in der hier vorgestellten Studie ein spezielles Patientengut - nämlich eine süddeutsche, überwiegend bayerische Kohorte an Patienten untersucht wurde. Diese weist wiederum in sich spezifische Merkmale auf, die sich aus den Lebensumständen ergeben, die in der Region vorherrschen. Hier sollte vor allem das spezielle Schulsystem Erwähnung finden. Dieses ist, zumindest für die hier untersuchten Patienten, dadurch gekennzeichnet, dass Kinder bereits relativ früh auf die weiterführenden Schulen aufteilt - nämlich bereits nach vier Grundschuljahren. Dadurch wird schon sehr früh eine Selektion vorgenommen, die es aber auf der anderen Seite auch ermöglicht, die Fähigkeiten und Talente der Schüler schon früh entsprechend zu fördern. Da Bildung hier als einer der Surrogatparameter des *cognitive reserve* verwendet wurde, muss davon ausgegangen werden, dass auch dieses spezielle epidemiologische Merkmal eine Auswirkung auf die Ergebnisse der Studie nimmt. Darin kann jedoch auch eine Stärke der Studie gesehen werden, denn gerade das *active reserve*, das heißt solche neuronalen Fähigkeiten und Netzwerke, die das Gehirn über ein Leben hinweg entwickelt und aufbaut, wird durch Schulbildung gefördert und implementiert. Man kann demnach davon ausgehen, dass durch die frühe und ausführliche Selektion und Differenzierung der Fähigkeiten der Schüler, die im süddeutschen und hier vor allem im bayerischen Schulsystem vorgenommen wird, das *active reserve* beeinflusst wird und eine nähere Untersuchung dessen durch diese Studie möglich wurde. Unseres Wissen ist dies die erste Studie, die dies in einem solch selektiven System untersuchte und damit einen wichtigen nicht nur epidemiologischen Forschungsbeitrag, sondern auch weitere wichtige Ansatzpunkte bezüglich des Zusammenhangs speziell des *active reserve* zum *cognitive impairment* bei Patienten mit MS leistet.

5.4.4 Umfang der Studie

Die zweifellos größte Stärke und damit den größten Beitrag der präsentierten Studie zur medizinischen Forschung im Bereich der MS liegt im Umfang nicht nur der untersuchten Studienpopulation, sondern auch der neuropsychologischen Testbatterie und der von ihr untersuchten kognitiven Funktionsbereiche sowie der Parameter, die für das *cognitive reserve* untersucht wurden.

Wie bereits mehrfach aufgezeigt, sind Publikationen zum Einfluss des *cognitive reserve* auf den kognitiven Behinderungsgrad von Patienten mit MS trotz großen aufkommenden Interesses der Forscher bisher eine Seltenheit.

Gerade deswegen ist die hier vorliegende, bis dato auf diesem Gebiet umfangreichste Studie ein wichtiger Beitrag zum aktuellen Forschungsstand.

5.4.4.1 Größe der Patientenpopulation

Dieser große Umfang zeigt sich einerseits in der Anzahl an Patienten, deren neuropsychologische Leistungsfähigkeit im Rahmen der Untersuchungen analysiert wurde. Denn in bisherigen vergleichbaren Studien gehen die Patientenpopulationen kaum über die Zahl von n=50 hinaus (¹⁰²Sumowski et al. 2010, ¹⁰³Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁴Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁶Sumowski et al. 2012), wobei für diese erwähnte Studie mit einer Population von n=1142 keine direkte neuropsychologische Testung vorgenommen wurde, um den kognitiven Status der Patienten zu erfassen, sondern lediglich Fragebögen zur subjektiven Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit und Zufriedenheit der Patienten im Alltag mit den wiederum durch Fragebögen akquirierten Informationen zu Bestätigung in Bereichen des *cognitive reserve* in Beziehung gesetzt wurden.

Dadurch unterliegen die ermittelten Resultate einer sehr großen Beeinflussung durch den klassischen *information bias*, der somit auch die Qualität und Aussagekraft der Daten stark mindert (105Schwartz et al. 2013).

Demgegenüber weist die hier beschriebene Studie mit ihrer Patientenzahl von n =128 eine deutlich umfangreichere Population auf und mit ihrer ausführlichen und objektiven neuropsychologischen Testung als Basis zur Einschätzung des allgemeinen kognitiven Leistungsstandes der Patienten auch qualitativ hochwertigere Datensätze.

Außerdem konnte durch die große Menge an MS-Patienten auch eine adäquate Gruppengröße für alle drei klinischen Verlaufstypen und auch in der Einteilung zu den Parametern des *cognitive reserve* erreicht werden, was gerade für die Validität der statistischen Analyse große Bedeutung hat.

Vor allem war es damit möglich, verlässliche Daten zu allen drei klinischen Verlaufstypen gleichzeitig zusammenzutragen und Erkenntnisse auch über die bisher eher wenig erforschten, weil in ihrem Vorkommen eher seltener und gleichzeitig schwieriger zu analysierenden chronisch progredienten Formen gesammelt werden.

Gerade aufgrund dieser Tatsache, nämlich dass die chronisch progressiven Verläufe in bisherigen Forschungsergebnissen eher wenig beachtet wurden, sind neue Informationen besonders für betroffene Patienten besonders wertvoll.

5.4.4.2 Umfang der neuropsychologischen Testbatterie

Des Weiteren wurde hier auch zum ersten Mal in der bisherigen Forschung das kognitive Leistungsprofil der Patienten in solch ausführlicher Weise bestimmt.

In bisherigen Untersuchungen nämlich dienten jeweils immer nur einzelne Funktionsbereiche, deren Einschränkungen als typisch und besonders ausgeprägt bei MS

galten – hier vorzugsweise Lernen und Gedächtnis sowie Exekutive Funktionen wie die Verarbeitungsgeschwindigkeit, aber auch Sprache – als Parameter für das kognitive Niveau der Patienten.

Erneut kam dabei zur Beurteilung dieser Funktionen nur eine sehr geringe Anzahl an neuropsychologischen Tests zum Einsatz, wobei die Menge selten über fünf hinausging.

Im Gegensatz dazu bietet diese Studie mit ihrer Testbatterie von 27 unterschiedlichen neuropsychologischen Tests einen umfangreichen, weitläufigen Überblick nicht nur über alle sechs klassischen Funktionssysteme kognitiver Fähigkeiten, sondern auch in jeder der Kategorien eine Mindestanzahl von drei Tests, um eben diese Fähigkeiten zu evaluieren und die Leistung der Patienten zuverlässig einzuteilen.

Somit ist gesichert, dass zum einen Ergebnisse nicht durch die Anwendung nur eines Tests für ein spezifisches Funktionssystem verfälscht werden, sondern in einem ausführlichen Screening noch einmal unter neuen Testbedingungen nachvollzogen und wiederholt dargestellt werden können, und dass zum anderen das Leistungsprofil der Patienten in allen Bereichen umfassend aufgearbeitet wird, um auch subtile Unterschiede und Einschränkungen aufzuspüren.

Dies bedingt eine bisher unerreichte Qualität der Datensätze und verdeutlicht noch einmal die Aktualität und Novität der gefundenen Ergebnisse, nicht nur in Bezug auf das *cognitive reserve*, sondern auch in Bezug auf die klinischen Verlaufstypen.

5.4.4.3 Anzahl der untersuchten Parameter des *cognitive reserve*

Ähnlich verhält es sich auch bei den untersuchten Parametern des *cognitive reserve* der Patienten.

Dass hier neben dem klinischen Verlaufstyp gleichzeitig die vier zentralen Aspekte des *cognitive reserve* – Bildung, Beruf, Leseaktivität und physische Aktivität – in ihrem Bezug auf Kognition bei MS analysiert wurden, ist in Hinblick auf den bisherigen Wissens- und Publikationsstand einzigartig.

Es konnte somit eine zentrale Forderung und auch Einschränkungen der bisherigen Studien erfüllt werden, in denen die Autoren unter anderem die nur geringe Anzahl an untersuchten Variablen für das *cognitive reserve* als Minderung der Aussagekraft der Ergebnisse anführten (¹⁰²Sumowski et al. 2010, ¹⁰³Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁴Sumowski et al. 2010, ¹⁰⁶Sumowski et al. 2012).

Lediglich in einer Studie fanden noch ausführlichere Datensätze zu Aktivitäten im Bereich des *cognitive reserve* Verwendung, wobei, wie oben bereits erwähnt, die Aussagekraft und statistische Qualität der Ergebnisse stark durch die Subjektivität der Patientenaussagen, die die Grundlage auch der kognitiven Zustandsevaluierungen waren, eingeschränkt ist.

Dagegen weist diese Studie nicht nur eine große Zahl an untersuchten Parametern des *cognitive reserve* auf, sondern auch eine aussagekräftigere, weil durch neuropsychologische Testung objektivere Qualität der Daten zur kognitiven Leistungseinschätzung der Patienten auf.

Daher sind es gerade der Umfang der Patientenpopulation einerseits, aber auch andererseits die Einschätzung der neuropsychologischen Funktionssysteme sowie die dafür verwendeten Anzahl an Tests und schließlich die Parameter für die Evaluierung des *cognitive reserve*, die zu einer hohen Qualität der Datensätze und damit einer soliden Aussagekraft der Ergebnisse in neuartiger und auf diesem Forschungsteilgebiet noch nicht publizierter Art und Weise führen.

Dies ist als die besondere Stärke und damit auch die hohe Bedeutung und Novität der Studie zu bezeichnen.

Für den medizinischen Wissens- und Forschungsbereich bezüglich Kognition bei Patienten mit MS kann diese daher als eine Bereicherung und als Grundlage gesehen werden – für ein besseres Management und künftig wirkungsvollere therapeutische Ansätze gegen die belastende und für Patienten oftmals tiefgreifende Veränderungen verursachende Symptomatik kognitiver Funktionsbehinderungen.

5.5 Ausblick

5.5.1. Mögliche weitere Forschungsmöglichkeiten, basierend auf den Ergebnissen der Studie

5.5.1.1 Konzentration auf chronisch progrediente Verlaufstypen

Zukünftige Forschungsbemühungen, die auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit empfohlen werden, könnten sich einerseits auf die hohe Anzahl an Patienten in der Datenbank stützend auf die chronisch progredienten Verlaufsformen konzentrieren, vor allem weil diese in wissenschaftlichen Untersuchungen bisher eher wenig Beachtung fanden, die Forschungsliteratur dagegen nahe legt, dass in erster Linie diese von kortikalen Pathologien und *cognitive impairment* besonders betroffen sind (sup²⁸³Kutzelnigg et al. 2005, ⁵³Calabrese et al. 2009, ⁶²Calabrese et al. 2010).

Auch hier könnten unter Zuhilfenahme der klinischen Patientenprofile zunächst signifikante Unterschiede zu klinischen Parametern und möglichen Markern schubförmiger Patientengruppen herausgearbeitet werden, um diese anschließend mit den neuropsychologischen Rohdaten zu vergleichen und um eventuelle noch nicht bekannte Beziehungen und Zusammenhänge zu detektieren.

5.5.1.2 Korrelation mit neuropsychologischen, klinischen und anderen Datensätzen anderer *white matter diseases*

Außerdem wäre es sicherlich interessant und aufschlussreich, eine Korrelation der hier vorliegenden neuropsychologischen Daten von MS-Patienten mit neuropsychologischen Datensätzen von Patienten anderer Krankheiten, die mit einer pathologischen Veränderung der weißen Substanz des Gehirns einhergehen, so zum Beispiel ADEM, PML, Leukodystrophien uvm., zu untersuchen.

Es könnten so neue Erkenntnisse über mögliche Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten und Korrelationen zur Pathogenese beider Krankheitsformen gewonnen, aber auch neue Einblicke in die Pathogenese des *cognitive impairment* und seiner klinischen Auswirkungen auf das Leben der Patienten im Alltag gewährt werden.

5.5.1.3 Weiterentwicklung des neuropsychologischen Screening-Protokolls

Eine künftige Verwendung der Datensätze zur Effizienzsteigerung und damit Kostenreduktion im Protokoll des neuropsychologischen Screeningverfahrens von MS-Patienten am Bezirksklinikum Regensburg wäre sicherlich auch ein denkbarer Ansatz für weitere Untersuchungen.

So könnte eine umfangreiche statistische Auswertung der neuropsychologischen Testergebnisse für jeden Subtest der verwendeten Testbatterie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bei der Detektion und Evaluierung kognitiver Leistungsminderungen bei MS-Patienten erfolgen.

Hierbei könnten diejenigen Tests ermittelt werden, die für die oben angegebenen Kontrollkriterien den größten Nutzen zeigen, und so eine neue, adäquatere und genau auf MS-Patienten abgestimmte neuropsychologische Testbatterie erstellt wer-

den, die gerade in Zeiten knapper finanzieller Mittel die Anforderungen des Kosten-Nutzen-Prinzips im klinischen Alltag noch besser erfüllt.

Des Weiteren würden auch ohne Zweifel die Patienten von einem entschlackten Untersuchungsprotokoll profitieren, das wegen der reduzierten Dauer der Untersuchung und damit einhergehend geringeren Inanspruchnahme von Aufmerksamkeit und sonstigen kognitiven Ressourcen dem Patienten weniger abverlangt und damit eine bessere Erfüllung der Aufgabenanforderungen gewährleisten kann.

5.5.1.4 Korrelation der neuropsychologischen Daten mit kortikalen Pathologien im MRT

Neue Forschungsbemühungen sollten zudem vor allem kortikale Pathologien und ihren Bezug zu der Symptomatik des *cognitive impairment* bei Patienten mit MS näher beleuchten.

Damit könnte beispielsweise noch überprüft werden, ob die kortikale Läsionslast ebenso wie die kortikale Atrophie der hier analysierten Patienten mit den Behinderungen und Einschränkungen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten – gemessen mithilfe derselben neuropsychologischen Testbatterie – korrelieren.

Als Grundlage dafür wären, zunächst die entsprechenden Sequenzen bildgebender Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit deren Hilfe die kortikalen Läsionen der Patienten auch in befriedigendem Umfang dargestellt werden können.

Herkömmliche T₁- und T₂-Auflösungen und auch die FLAIR-Sequenz nämlich würden für eine solche Studie kaum ausreichen, da sie nur eine vergleichsweise geringe Anzahl kortikaler Plaques überhaupt detektieren, die wirkliche Läsionslast damit jedoch nur zu einem sehr geringen Prozentsatz abgebildet wird, wie Publikationen zu dieser Thematik bereits mehrfach gezeigt haben (sup>284Geurts et al. 2005).

In diesem Zusammenhang würde sich wohl das sogenannte *double inversion recovery* (DIR) anbieten, das einen besseren Kontrast zwischen der grauen und der weißen Substanz herstellt – ein Vorteil, der sich vor allem die Unterdrückung der Signale der weißen Substanz und des Liquors zu Nutze macht (²⁸⁵Redpath & Smith 1994).

In ersten Studien zeigte sich trotz längerer Scan-Zeiten und einer Überlegenheit des FLAIRS bei kleineren, oberflächlichen Unregelmäßigkeiten des Gehirns diese Sequenz bei infratentoriellen Läsionen und auch bei solchen, die in normaler T2-Gewichtung bereits einen sehr niedrigen Kontrast aufweisen, bisherigen Techniken überlegen (²⁸⁶Turetschek et al. 1998).

Tatsächlich konnte man in weiteren Untersuchungen mit der DIR-Sequenz auch in der Darstellung der kortikalen Plaques eine Erhöhung um 152% der Darstellungsratio im Gegensatz zum FLAIR und einer Erhöhung 500% der Darstellungsratio im Gegensatz zur T2-Gewichtung erreichen.

Zudem konnte man nun von einer zusätzlichen Kontrastverbesserung zwischen grauer und weißer Materie und ihrer Umgebung auch noch an einer erleichterten Unterscheidung von junxtacorticalen und solchen Plaques vom Mischtyp profitieren (²⁸⁷Geurts et al. 2005).

Weiterhin ließe sich die Verwendung einer solchen Sequenz im Gegensatz zu *ultrahighfield-MRT*-Sequenzen und 3D-Auflösungen, die auch gute Ergebnisse bei der Detektion kortikaler Pathologien gebracht haben, relativ kostengünstig als zusätzliche Sequenz in das Protokoll einer normalen MRT-Verlaufskontrolluntersuchung bei MS-Patienten einfügen. Durch die Kombination mit den anderen bereits im Protokoll vorhandenen Sequenzen könnten somit die Vorteile all dieser unterschiedlichen Auflösungstechniken genutzt und unter Zusammentragung der Einzelergebnisse ein noch präziseres Bild und Gesamtüberblick über die kortikalen Läsionsprozesse erreicht werden.

Ebenso sollten die Patienten zeitnah zu einer solchen MRT-Verlaufskontrolle mit dem neuen Sequenzprotokoll noch einmal neuropsychologisch untersucht werden, um ein auch chronologisch stimmiges kognitives Profil parallel zur Bildgebung zu erreichen, da ansonsten davon ausgegangen werden müsste, dass die neuropsychologischen Daten teilweise schon so weit zurückliegen, dass bereits ganz neue, fortschreitende Prozesse für die kortikalen Schädigungen im MRT verantwortlich sind.

Aus diesem Grund wäre es von essentieller Bedeutung für die Qualität dieser Daten, zeitnah eine Untersuchung einzuleiten.

Ein weiterer Vorteil wäre dann, dass das Studiendesign somit prospektiv angelegt wäre, was die Reliabilität der Daten noch einmal erhöht und vor allem stichhaltige Schlüsse in der Auswertung der Ergebnisse ermöglicht.

5.5.1.5 Erforschung eines potentiellen *common pathway* aller neurodegenerativen Erkrankungen

In Langzeitstudien wurde bereits herausgearbeitet, dass alle Formen der MS – ob der initiale Krankheitsprozess schubförmig, primär progradient oder später auch sekundär progradient – ab einem bestimmten klinischen Behinderungsgrad und damit ab einer bestimmten Anhäufung pathologischer Prozesse im Gehirn einen uniformen Kurs annehmen, der als *common pathway* bezeichnet wird (288Confavreux et al. 2000, 289Confavreux et al. 2003, 290Confavreux & Vukusic 2006).

Tatsächlich ist der Krankheitsverlauf individuell unterschiedlich den zeitlichen Rahmen, aber auch den Verlaufstyp selbst betreffend, bis zum Erreichen eines Behinderungsgrades, der einem EDSS von 4 entspricht. Danach jedoch verschwinden diese Unterschiede und das Erreichen der EDSS-Werte von 6 oder 8 entspricht in allen Patientengruppen einem uniformen Verlauf.

Aufgrund dieser Ergebnisse wäre es sicherlich bereichernd für die medizinische Forschung im gesamten neurologischen Bereich, diesen Verlauf nun mit den späten Verläufen anderer neurodegenerativer Erkrankungen zu korrelieren – hier vor allem der AD.

Denn auch in diesem Gebiet legen die Erkenntnisse mittlerweile nahe, dass bei Präsentation klinischer Erstsymptomatik die verantwortlichen pathologischen Prozesse in subklinischer Form bereits zwei Jahrzehnte vorher beginnen (²⁹¹Jack et al. 2009, ²⁹²Jack et al. 2010, ²⁹³Jack et al. 2011).

Laut der auf Basis dieser Erkenntnisse abgeleiteten Theorie eines Stufenmodells der AD ist schließlich bei klinischer Erstpräsentation der entsprechenden Symptomatik das zuvor bereits akkumulierte neuronale Schädigungsausmaß so eklatant, dass keine Kompensation mehr möglich ist.

Entsprechend ist auch hier eine gemeinsame Endstrecke der Patientenverläufe im Sinne eines *common pathway* zu vermuten, der ab einem bestimmten Grad neuronaler Behinderung und Schädigung eintritt.

Aufgrund dieser Tatsachen könnte nun vermutet werden, dass eventuell alle neurodegenerativen Erkrankungen eine einzige gemeinsame Endstrecke aufweisen, die unspezifisch ab einem gewissen Ausmaß an Schädigung ihren Verlauf nimmt.

Da für die AD an dieser Stelle bereits das τ -Protein als möglicher Biomarker akut stattfindender neuronaler Pathologien identifiziert wurde, die zu einer solchen Anhäufung neurodegenerativen Schadens führen, und in dessen pathologische Prozesse eingegriffen werden könnte, um den *common pathway* zu verhindern, wäre es interessant, ob auch bei der MS Marker wie das τ -Protein eine zentrale Rolle spielen.

Ein Therapieansatz an dieser Stelle würde sicherlich einen wichtigen Paradigmenwechsel in der Wissenschaft bezüglich der MS darstellen und neue Möglichkeiten für

eine adäquatere und noch effektivere kurative Strategie bieten, die sich nicht nur auf die inflammatorischen und immunologischen Prozesse an sich beschränkt.

5.5.2 Beitrag der Studie zu neuen Therapieempfehlungen für die Detektion von Risikogruppen von Patienten mit MS

5.5.2.1 Neue Therapiekonzepte und Behandlungsstrategien

Die in dieser Studie zusammengetragenen Ergebnisse können neben ihrem Beitrag zur Erweiterung des medizinischen Wissenschaftsstandes in Zusammenhang mit MS und *cognitive impairment* einen wichtigen Beitrag für neue Therapiekonzepte und -strategien bei dessen Behandlung sowie seine für betroffene Patienten oftmals weitreichenden Folgen und Konsequenzen im Alltagsleben leisten.

So könnten basierend auf den Ergebnissen und Befunden der statistischen Auswertung der Datensätze Empfehlungen an betroffene Patienten bezüglich eventueller Lifestyle-Veränderungen und Anpassungen an die Krankheit gegeben werden, die nicht nur dem Fortschreiten eines bereits bestehenden kognitiven Defizits möglicherweise Einhalt gewähren, sondern die auch zu einer Vorbeugung eben dessen beitragen.

Damit könnte den Patienten nahegelegt werden, soweit die Krankheit dies zulässt, in ihrer Freizeit regelmäßig, also ein bis drei Mal pro Woche, anstrengende und damit physisch fordernde sportliche Aktivitäten wie Schwimmen oder Joggen zu praktizieren, um einen maximalen positiven Effekt auf das *cognitive impairment* zu erreichen. Weiterhin würde eine Empfehlung auch regelmäßiges Lesen anspruchsvoller Stoffe beinhalten, vor allem tägliches Lesen der Tageszeitung. Von Bedeutung sind dabei kognitiv fordernde Teile wie der Wirtschafts- und Politikteil und nicht nur die Sportko-

lumne, und das Lesen längerer, geistig fordernder literarischer Werke ein bis drei Mal pro Woche für mehr als eine Stunde anzuraten sind.

Jüngeren Patienten sollte darüber hinaus bei der Berufswahl nahegelegt werden, auf Anforderungen wie Selbstständigkeit und abstrakt-logisches Denkvermögen im beruflichen Alltag zu achten, da auch dies positive Effekte auf kognitive Einschränkungen haben könnte.

Somit könnten in den entsprechenden Arzt-Patienten-Gesprächen, in denen die Behandlungsstrategie mit den betroffenen Patienten erarbeitet wird, künftig neben der kostenintensiven medikamentösen Therapie auch Lifestyle-Veränderungen in das Konzept aufgenommen werden, nicht nur zur Prävention, sondern auch zur Verbesserung kognitiver Leistungsdefizite und ihrer schwerwiegenden Folgen im Leben der Patienten.

5.5.2.2 Detektion von Hochrisikogruppen

Zusätzlich zu dieser Anwendung im Bereich neuer Therapiekonzepte und Behandlungsstrategien könnten die Ergebnisse dieser Studie jedoch auch dazu dienen, Risikogruppen des *cognitive impairment* neben bildgebenden, epidemiologischen, genetischen und klinischen Parametern auch nach einem Lifestyle-Konzept zu identifizieren.

So könnten auch Patienten mit niedrigem Bildungsniveau und nur geringen Anforderungen an Selbstständigkeit und abstrakt-logisches Denken im Berufsalltag sowie geringer nur sporadischer Sport- und Leseaktivitäten solchen Risikogruppen zugeteilt werden.

Auf ihre sich daraus ergebende Prädisposition zur Entwicklung kognitiver Leistungsbehinderungen könnte dann noch früher und effektiver im Therapiekonzept Rücksicht genommen werden.

Außerdem wäre bei ihnen dann sicherlich auch eine regelmäßige neuropsychologische Verlaufskontrolle gerechtfertigt, um den Zustand der Kognition intensiv zu überwachen und zu beschreiben.

Damit könnten so einmal mehr die Auswirkungen des *cognitive impairment* nicht nur auf das Leben des Patienten, sondern auch auf die gesundheitlichen Versorgungseinrichtungen minimiert und damit verbessert werden.

6. Zusammenfassung

Die vorgestellte Arbeit befasst sich mit dem Thema des sogenannten *cognitive impairment*, also dem Ausmaß kognitiver Einschränkungen bei Patienten mit MS, und seiner Korrelation einerseits zum klinischen Verlaufstyp und andererseits zum sog. *cognitive reserve*, das mit Hilfe von Daten zu Bildung, Beruf, Sport- und Leseaktivität der Patienten evaluiert wurde.

Hierfür wurden drei zentrale Hypothesen für die Studie generiert, die anhand der Parameter weiter spezifiziert werden können:

In einer ersten Annahme wurde vermutet, dass eben dieses *cognitive impairment* bei Patienten mit MS nicht nur weit verbreitet ist, sondern auch ein typisches Muster neuropsychologischer Funktionssysteme betrifft.

Dass von Unterschieden zwischen den verschiedenen Gruppen der drei klinischen Verlaufstypen bezüglich des Ausmaßes und der Art der betroffenen kognitiven Funktionssysteme ausgegangen werden muss, wurde als zweite Hypothese formuliert.

Drittens wurde vermutet, dass das *cognitive impairment* durch das sogenannte *cognitive reserve* beeinflusst wird, das hier mithilfe der vier aus der Forschung bereits tradierten üblichen Parameter Bildung, Beruf, Sport- und Leseaktivität der Patienten evaluiert wurde, wobei ein positiver Einfluss aller vier Parameter auf den kognitiven Behinderungsgrad der Patienten zu erwarten ist.

Daraufhin wurden geeignete statistische Analyseverfahren bestimmt, die zur Überprüfung dieser drei Hypothesen dienen sollten.

Zunächst wurde dabei mittels Chi-Quadrat-Test eine statistische Abhängigkeit der vier Parameter des *cognitive reserve* vom jeweils ermittelten klinischen Verlaufstyp untersucht.

Anschließend wurden wegen der non-parametrischen Charakteristika der Datensätze Korrelationsanalysen nach Spearman zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchungen, die als Surrogatparameter für das kognitive Leistungsprofil der Patienten dienen, und dem klinischen Verlaufstyp, der Bildung, dem Beruf sowie der Sport- und Leseaktivität gerechnet, um eventuell vorhandene Beziehungen und Interdependenzen zwischen den Variablen aufzudecken.

Um danach statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen der Kognition und dem klinischen Verlaufstyp sowie den vier Parametern des *cognitive reserve* herauszuarbeiten, wurden in einem zweiten Schritt die Daten mithilfe des Kruskall-Wallis-Tests für non-parametrische Datensätze untersucht. Zuletzt kamen zur genauen Beschreibung und Lokalisation möglicher detektierter Gruppenunterschiede der Mann-Whitney-U-Test und anschließend direkte Mittelwertvergleiche zum Einsatz.

So konnte mittels geprüfter und geeigneter statistischer Verfahren dargestellt werden, dass das *cognitive impairment* in der untersuchten Studienpopulation mit MS tatsächlich weit verbreitet ist und alle sechs Funktionssysteme neuropsychologischer Fähigkeiten betrifft.

Des Weiteren wurde aufgezeigt, dass der klinische Verlaufstyp eine statistisch signifikante Beziehung einerseits zur Variablen des Berufs und andererseits zur sportlichen Aktivität der Patienten aufweist, was aber für die Variablen Bildung und Leseaktivität nicht der Fall ist.

Darüber hinaus konnte eine Beziehung zur kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten in allen sechs Subsystemen kognitiver Fähigkeiten zum klinischen Verlaufstyp festgestellt werden, wobei RRMS-Patienten im direkten Mittelwertvergleich das beste

Leistungsprofil aufweisen, während bei PPMS-Patienten das *cognitive impairment* am ausgeprägtesten ist.

Fernerhin wurde eine Relation zwischen besseren Testergebnissen der Patienten und regelmäßiger körperlicher Aktivität ermittelt, wobei sich die Effekte vor allem bei Patienten mit regelmäßigen Trainingseinheiten in physisch anstrengenden Sportarten manifestieren, während nur sporadische Betätigung in weniger körperlich anspruchsvollen Bereichen nur geringen Einfluss auf die kognitiven Leistungen der Patienten hat.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die Leseaktivität gefunden, bei der besonders ein Zusammenhang zwischen regelmäßigen Lesen anspruchsvoller Materialen und verbesserten Leistungen in den neuropsychologischen Tests für alle sechs Subsysteme erarbeitet werden konnte.

Auch für die Variable Bildung ist eine Beziehung zur kognitiven Leistungsfähigkeit in den neuropsychologischen Tests messbar, wobei bessere Ergebnisse erneut in allen sechs neuropsychologischen Subsystemen in erster Linie in den Bildungsgruppen zu finden sind, die mindestens zehn Jahre die Schule besucht und als entsprechenden Mindestabschluss die Mittlere Reife vorzuweisen haben.

Schließlich konnte auch ein Zusammenhang unter den Variablen Beruf und kognitiver Leistung gleichfalls in allen sechs Subsystemen detektiert werden.

So zeigen die beiden Berufsgruppen mit den höchsten Anforderungen an abstrakt-logisches Denken und Selbstständigkeit im Berufsalltag gegenüber der Gruppe mit den niedrigsten Anforderungen an solche Fähigkeiten deutlich bessere neuropsychologische Leistungsergebnisse.

Die Hypothesen konnten daher dahingehend bestätigt werden, dass *cognitive impairment* bei Patienten mit MS weit verbreitet ist und dabei alle sechs Subsysteme kognitiver Leistungsfähigkeit beeinflusst.

Des Weiteren konnte eine Beziehung zwischen klinischem Verlaufstyp sowie den Variablen Beruf und sportliche Aktivität des *cognitive reserve* einerseits und der Kognition der Patienten andererseits gefunden werden, wobei das Ausmaß des alltäglichen Sports durch die klinische Verlaufsform beeinflusst ist.

Letztendlich wurde im Zuge dieser Studie ein Zusammenhang des *cognitive impairment* gerade zu allen vier Parametern des *cognitive reserve* erwiesen.

Diese Erkenntnisse sollen nicht nur für zukünftige Forschungsansätze von großer Bedeutung sein, sondern auch für mögliche neue Ansätze, Strategien und Therapieempfehlungen für Patienten, die von einer kognitiven Einschränkung im Sinne des *cognitive impairment* im Alltag betroffen sind.

7. Ausblick

Diese Arbeit wurde im Winter 2012/2013 beendet. Auf dem Stand dieser Zeit befindet sich demnach auch die verwendete Literatur. Es stellte sich jedoch im Folgenden heraus, dass das Thema des *cognitive reserve* und dessen Einfluss auf das *cognitive impairment* bei Patienten mit MS eine wahre Explosion in den Folgemonaten erlebte, mit nahezu monatlich bis halbjährlich neu veröffentlichten Artikeln, von denen einige tiefgreifenden Einfluss auf die weitere Forschung ausübten und wohl auch noch ausüben werden. Der Vollständigkeit halber sollen deswegen exemplarisch zwei dieser Artikel in einem letzten Punkt dieser Arbeit noch kurz vorgestellt werden, um darzustellen, in welche Richtung sich die Forschung auch nach Beendigung dieser Arbeit noch entwickelt hat.

Zunächst untersuchte Omar Ghaffar, ähnlich der hier angeführten Studie, den Einfluss der Art der Berufstätigkeit auf das *cognitive reserve*. Dabei war jedoch sowohl die untersuchte Patientengruppe mit 72 zu untersuchenden Objekten kleiner, als auch die neuropsychologische Testbatterie, die lediglich die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung mittels PASAT und SDMT, sowie das Gedächtnis mittels CVLT-II und dem DKEFS untersuchte. Zusätzlich wurde hier auch noch das Ausmaß der *brain atrophy* gemessen an der sogenannten *brain parenchymal fraction* (BPF), die durch 3T Sigma Bilder berechnet wurde, bestimmt. So konnte eine Korrektur für diesen möglichen Confounder stattfinden (294Ghaffar et al. 2012).

Gemeinsamkeiten zur vorliegenden Studie wiederum ergaben sich darin, dass wie auch hier mittels Evaluation des Intelligenzquotienten eine Korrektur für diesen Confounder stattfand und dass nach gewohntem Usus z-Scores zur Auswertung der Ergebnisse zur Anwendung kamen. Die wichtigste Gemeinsamkeit und damit auch Be-

stätigung des validen Vorgehens dieser Studie ist das ähnliche Vorgehen bei der Ein teilung der Berufsgruppen. Diese wurde nach Klassifikation des U.S Department of Labors' Dictionary of Occupational Titles (DOT) Revised 4th Edition vorgenommen und in die Kategorien hohe und niedrige Berufsart aufgeteilt, wobei zur ersteren Gruppe Angehörige freier Berufe, technischer Berufe und solche, die Managerpositionen innehaben, gezählt wurden. Diesen wurde ein Score von 0-1 zuteil. Eine niedrige Berufsart wurde definiert als kirchliche/kaufmännische/bäuerliche Berufe sowie Berufsgruppen der Fischerei, der Försterei, der Logistik, des Austauschs von Anlagen und Bauarbeiten. Diese wurden jeweils mit einem Score von 2-8 versehen.

In den Ergebnissen zeigte sich nun, ähnlich zu den Resultaten der hier vorgestellten Studie, dass die Art der Berufstätigkeit signifikant korreliert war mit den Surrogatparametern des *cognitive reserve*, die hier das Gedächtnis und die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung waren. Diese Korrelation verlor auch dann nicht an Signifikanz, nachdem eine Korrektur für die möglichen Confounder des prämorbidien Intelligenzquotienten und der *brain atrophy* stattfand.

Die Autoren schlossen ähnlich wie diese Studie, aufgrund der vorhandenen Datenlage darauf, dass einerseits die Art der Berufstätigkeit einen eigenständigen Beitrag in der Frage des Ausmaßes des *cognitive impairments* bei MS spielt und dass sie aufgrund dessen andererseits als valider Surrogatparameter des *cognitive reserve* bei letzterer Pathologie gelten kann.

Eine weitaus umfangreichere und deshalb in ihrem Einfluss als wichtiger anzusehende Arbeit wurde im Juni 2013 veröffentlicht, die sich ausgiebig zum ersten Mal nicht nur mit der Theorie des *cognitive reserve* sondern auch des *brain reserve* bei MS auseinanderzusetzen versuchte. Hierfür galt es einmal mehr eine kleinere Studienpopulation als in der hier vorgestellten Arbeit - im genauen 62 Patienten, von denen

keiner eine PPMS aufweisen konnte - zu untersuchen und die Surrogatparameter des *cognitive impairment*, wie in den neuesten Arbeiten oft geschehen, auf die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, gemessen an SDMT und PASAT, und des Gedächtnisses zu beschränken. Das *brain reserve* wurde mittels maximalem lebenslangen Hirnvolumen (*maximal lifetime brain volume*), das durch Genetik bestimmt wird, ermittelt, für das wiederum die Surrogatparameter des interkranialen Volumen (ICV) und der Krankheitslast (T2-Läsionslast, sowie *brain atrophy* der weißen und grauen Substanz, des Thalamus und des Hippocampus) galten. Die Surrogatparameter des *cognitive reserve* hingegen waren sieben kognitive Freizeitaktivitäten - Bücher/Zeitung/Zeitschriften lesen, Kunst jeglicher Art erstellen (tanzen, zeichnen, dichten usw.), ein Musikinstrument spielen, allgemeines Schreiben jeder Art (Tagebuch, Essays, Blogs usw.), logische Spiele spielen (Kreuzworträtsel usw.), Teilnahme an Hobbies und Gesamtheit der Freizeitaktivität -, wobei die Partizipation der Studienteilnehmer in fünf Untergruppen eingeteilt wurden. Ein großer Unterschied zur hier angeführten Studie war jedoch, dass die frühe Teilnahme an diesen Aktivitäten evaluiert wurde, d.h. die Partizipation während der frühen 20er-Jahre, und damit vor allem der prämorbid Einfluss dieser Surrogatparameter auf das *cognitive reserve*.

Die Ergebnisse waren einmal mehr in Konkordanz mit den hier vorgestellten Daten und konnten so einen weiteren Baustein liefern, die *cognitive reserve* Theorie bei Patienten mit MS zu bestätigen. Allerdings konnten auch einige Neuheiten präsentiert werden, die in dieser Form in der bisherigen Literatur noch nicht belegt werden konnten. So konnte gezeigt werden, dass kognitive Effizienz, gemessen an der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung zwar nicht mit Bildung, aber mit kognitiver Freizeitaktivität positiv korreliert werden konnte, während die Ergebnisse des Gedächtnisses mit beiden Parametern positiv korrelierbar waren. Die Interaktion zwischen kognitiver Freizeitaktivität und Krankheitslast jedoch war nur für das Gebiet

des Gedächtnisses signifikant. Hieraus schlossen die Autoren wiederum, dass im Gegensatz zu den in bisherigen Arbeiten wie auch in dieser Arbeit präsentierten Ergebnissen, die *cognitive reserve* Theorie zwar für das Gedächtnis nicht jedoch für die kognitive Effizienz aufrecht erhalten werden konnte.

Weiterhin konnte dargestellt werden, dass die Surrogatparameter des Reserve - in der Studie vor allem des *brain reserve* - und damit das Reserve selbst vor Voranschreiten der Krankheit schützen: So war keine Korrelation zwischen Läsionslast und intellektueller Bereicherung zu finden. Zudem war MLBG nicht mit prämorbidem Niveau der Freizeitaktivität verbunden, was wiederum dahingehend interpretiert werden kann, dass zumindest die Wahl sich in Freizeitaktivitäten kognitiv zu engagieren, unabhängig von Erblichkeit anzusehen ist.

In Bezug auf das *brain reserve* konnten die Autoren zum ersten Mal darstellen, dass Patienten mit größerem ICV einen besseren kognitiven Zustand aufwiesen und dass ein größeres ICV den negativen Einfluss der Krankheitslast auf den kognitiven Status der Studienpatienten abzuschwächen vermochte. Im Detail konnte ein größeres ICV wiederum den negativen Effekt der Läsionslast auf die kognitive Effizienz abschwächen, nicht jedoch auf den Bereich des Gedächtnisses und erbrachte so gegenteilige Ergebnisse zu denen des *cognitive reserve*. Hieraus wiederum schlossen die Autoren auf eine geringere Erblichkeit des Gedächtnisses, verglichen mit der kognitiven Effizienz und verbanden dies weiterhin mit einer geringeren Erblichkeit der hippocampalen Volumen im Vergleich zum ICV (Sumowski et al. 2013).

Somit konnte in dieser Studie zum ersten Mal nicht nur ein essentieller Beitrag zur Evaluierung der *brain reserve* Theorie bei Patienten mit MS geleistet werden, sondern auch einmal mehr wichtige neue Ergebnisse um die Frage der Rolle des *cognitive reserve* auf das *cognitive impairment* bei Patienten mit MS ermittelt werden. Geraade die Frage um Erblichkeit gewisser Surrogatparameter des *brain reserve* und de-

ren Auswirkung sowohl auf das *cognitive impairment* als auch auf das *cognitive reserve* sind hier neu angegangen worden. Überraschend waren überdies die gegen- teiligen Resultate des Einflusses einerseits des *brain reserve* und andererseits des *cognitive reserve* auf die in der neueren Forschung nun wichtigsten Surrogatparame- ter des *cognitive impairment* - i.e. Gedächtnis und kognitive Effizienz. Sollten diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden, könnte daraus auf ein noch defi- niertes und effizienteres Screening- und Trainingsprogramm für Hochrisikopati- ten geschlossen werden.

Literaturverzeichnis

1. La Rue A. Healthy Brain Aging: Role of Cognitive Reserve, Cognitive Stimulation, and Cognitive Exercise. In: Desai AK, editor. *Healthy aging brain*. Philadelphia, Pa., London: Saunders; 2010.
2. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society*; 1991;30 (Pt 4):333–348.
3. Peyser JM, Rao SM, Larocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1990;47(1):94–97.
4. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *Journal of neurovirology*; 2000;6 Suppl 2:S134-40.
5. WHO. *Atlas of multiple sclerosis resources in the world 2008*. Geneva: WHO press; 2008.
6. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 2006;13(7):700–722.
7. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology*; 2013;13:128.
8. Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmune pharmacology the official journal of the Society on Neurolimmune Pharmacology*; 2013;8(4):857–866.
9. Popescu, Bogdan F Gh, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis, Minn.)*; 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901–921.
10. Popescu, Bogdan F Gh, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annual review of pathology*; 2012;7:185–217.
11. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*; 2011;479(7374): 538–541.
12. Odoardi F, Sie C, Streyl K, et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature*; 2012;488(7413):675–679.
13. Weller RO, Engelhardt B, Phillips MJ. Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*; 1996;6(3):275–288.
14. Sallusto F, Impellizzieri D, Basso C, et al. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunological reviews*; 2012;248(1):216–227.
15. Lauterbach H, Zuniga EI, Truong P, Oldstone, Michael B A, McGavern DB. Adoptive immunotherapy induces CNS dendritic cell recruitment and antigen presenta-

- tion during clearance of a persistent viral infection. *The Journal of experimental medicine*; 2006;203(8):1963–1975.
16. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annual review of immunology*; 2009;27:119–145.
 17. Becher B, Prat A, Antel JP. Brain-immune connection: immuno-regulatory properties of CNS-resident cells. *Glia*; 2000;29(4):293–304.
 18. Grewal IS, Foellmer HG, Grewal KD, et al. CD62L is required on effector cells for local interactions in the CNS to cause myelin damage in experimental allergic encephalomyelitis. *Immunity*; 2001;14(3):291–302.
 19. Sholl-Franco A, Marques, Patrícia M B, Ferreira, Cecília M C, de Araujo, Elizabeth G. IL-4 increases GABAergic phenotype in rat retinal cell cultures: involvement of muscarinic receptors and protein kinase C. *Journal of neuroimmunology*; 2002;133(1-2):20–29.
 20. Garg SK, Banerjee R, Kipnis J. Neuroprotective immunity: T cell-derived glutamate endows astrocytes with a neuroprotective phenotype. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. 1950); 2008;180(6):3866–3873.
 21. Centonze D, Muzio L, Rossi S, Furlan R, Bernardi G, Martino G. The link between inflammation, synaptic transmission and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell death and differentiation*; 2010;17(7):1083–1091.
 22. Pesci M, Bartholomäus I, Kyratsous NI, Heissmeyer V, Wekerle H, Kawakami N. 2-photon imaging of phagocyte-mediated T cell activation in the CNS. *The Journal of clinical investigation*; 2013;123(3):1192–1201.
 23. Weissert R, de Graaf, K L, Storch MK, et al. MHC class II-regulated central nervous system autoaggression and T cell responses in peripheral lymphoid tissues are dissociated in myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. 1950); 2001;166(12):7588–7599.
 24. Forsthuber TG, Shive CL, Wienhold W, et al. T cell epitopes of human myelin oligodendrocyte glycoprotein identified in HLA-DR4 (DRB1*0401) transgenic mice are encephalitogenic and are presented by human B cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. 1950); 2001;167(12):7119–7125.
 25. DELMOTTE P. Gel isoelectric focusing of cerebrospinal fluid proteins: a potential diagnostic tool. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 1971;9(4).
 26. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland); 2004;14(2):164–174.
 27. Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*; 2005;366(9485):579–582.
 28. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*; 2008;358(7):676–688.

29. de Graaf, K L, Weissert R, Kjellén P, Holmdahl R, Olsson T. Allelic variations in rat MHC class II binding of myelin basic protein peptides correlate with encephalitogenicity. *International immunology*; 1999;11(12):1981–1988.
30. Fissolo N, Haag S, de Graaf, Katrien L, et al. Naturally presented peptides on major histocompatibility complex I and II molecules eluted from central nervous system of multiple sclerosis patients. *Molecular & cellular proteomics MCP*; 2009;8(9):2090–2101.
31. de Graaf, Katrien L, Albert M, Weissert R. Autoantigen conformation influences both B- and T-cell responses and encephalitogenicity. *The Journal of biological chemistry*; 2012;287(21):17206–17213.
32. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nature genetics*; 2005;37(10):1108–1112.
33. Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA*; 2001;286(24):3083–3088.
34. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 2011;134(Pt 3):653–664.
35. Whitaker JN, Galen W. Clinical Parameters. In: Raine CS, McFarland HF, Tourtelotte WW, editors. *Multiple Sclerosis: Clinical and pathogenetic basis*. London: Chapman & Hall; 1997.
36. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*; 1996;46(4):907–911.
37. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*; 2014;83(3):278–286.
38. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*; 2000;21(4):702–706.
39. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*; 1983;13(3):227–231.
40. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*; 2001;50(1):121–127.
41. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*; 2005;58(6):840–846.
42. Uthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*; 1890(21):305–410.

43. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Archives of neurology*; 2009;66(7):841–846.
44. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Multiple sclerosis* (Hounds Mills, Basingstoke, England); 2009;15(8): 918–927.
45. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Hounds Mills, Basingstoke, England); 2004;10 Suppl 1:S8-13; discussion S13-5.
46. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain a journal of neurology*; 2006;129(Pt 3):606–616.
47. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1965;122:552–568.
48. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 1997;120 (Pt 11):2059–2069.
49. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology*; 1988;38(11):1793–1798.
50. Caramanos Z, Francis SJ, Narayanan S, Lapierre Y, Arnold DL. Large, nonplaque relationship between clinical disability and cerebral white matter lesion load in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 2012;69(1):89–95.
51. Lazon RH, Langdon DW, Filippi M, et al. Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta)cortical lesion on FLAIR. *Multiple sclerosis* (Hounds Mills, Basingstoke, England); 2000;6(4):280–285.
52. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*; 2000;21(2):402–408.
53. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 2009;66(9):1144–1150.
54. Moriarty DM, Blackshaw AJ, Talbot PR, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis corresponds to juxtacortical lesion load on fast fluid-attenuated inversion-recovery MR images. *AJNR. American journal of neuroradiology*; 1999;20(10): 1956–1962.
55. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*; 1992;42(7):1291–1295.
56. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Nyúl LG, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: fractional volumetric analysis of gray matter and white matter. *Radiology*; 2001;220(3):606–610.

57. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*; 2002;17(1):479–489.
58. Sailer M, Fischl B, Salat D, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 2003;126(Pt 8):1734–1744.
59. Pagani E, Rocca MA, Gallo A, et al. Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *AJNR. American journal of neuroradiology*; 2005;26(2):341–346.
60. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain a journal of neurology*; 2005;128(Pt 6):1454–1460.
61. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *Journal of neurology*; 2007;254(9):1212–1220.
62. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*; 2010;74(4):321–328.
63. Fisher E, Lee J, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Annals of neurology*; 2008;64(3):255–265.
64. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of neurology*; 2008;64(3):247–254.
65. Rudick RA, Lee J, Nakamura K, Fisher E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *Journal of the neurological sciences*; 2009;282(1-2):106–111.
66. Sokic DV, Stojasavljevic N, Drulovic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*; 2001;42(1):72–79.
67. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *Journal of neurology*; 2001;248(1):2–9.
68. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*; 2004;62(4):586–590.
69. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of neurology*; 1989;25(4):317–324.
70. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 2002;8(3):448–460.
71. Stern Y. *Cognitive Reserve: Theory and Applications*. New York: Taylor and Francis; 2007.
72. Hill LR, Klauber MR, Salmon DP, et al. Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai survey. *Neurology*; 1993;43(1):138–145.
73. Mortimer JA, Schuman L, French L. Epidemiology of dementing illness. In: Mortimer JA, Schuman LM, editors. *The epidemiology of dementia: Monographs in epidemiology and biostatistics*. New York: Oxford University Press; 1981.
74. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*; 1993;7(3):273–295.

75. Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, Wenzlow A, Bowen JD, McCormick WC. Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *The British journal of psychiatry the journal of mental science*; 1996;169(1):86–92.
76. Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*; 1997;49(1):30–37.
77. Fjell AM, Walhovd KB, Reinvang I, et al. Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly--structural indices of optimal cognitive aging. *NeuroImage*; 2006;29(3):984–994.
78. Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, et al. Effects of task difficulty on regional cerebral blood flow: relationships with anxiety and performance. *Psychophysiology*; 1988;25(4):392–399.
79. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, et al. A graded task approach to the functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain a journal of neurology*; 1994;117 (Pt 6):1271–1282.
80. Grady CL, Horwitz B, Pietrini P, et al. Effect of task difficulty on cerebral blood flow during perceptual matching of faces. *Human brain mapping*; 1996;4(4):227–239.
81. Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *NeuroImage*; 1999;9(2):216–226.
82. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological medicine*; 2006;36(4):441–454.
83. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*; 2009;30(7):1114–1124.
84. Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al. Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiology of aging*; 1993;14(1):35–44.
85. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*; 1996;46(3):692–700.
86. Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1997;54(8):1018–1025.
87. Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 2000;57(9):1289–1292.
88. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*; 2001;104(4):214–223.

89. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Archives of neurology*; 2001;58(1):115–121.
90. Benedict, Ralph H B, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*; 2002;14(1):44–51.
91. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of neurology*; 1988;23(2):138–144.
92. Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G, Bryan RN, Lucke JF. Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*; 1999;53(1):189–196.
93. Edland SD, Xu Y, Plevak M, et al. Total intracranial volume: normative values and lack of association with Alzheimer's disease. *Neurology*; 2002;59(2):272–274.
94. Schofield PW, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement. A relationship. *Archives of neurology*; 1995;52(1):95–98.
95. Jenkins R, Fox NC, Rossor AM, Harvey RJ, Rossor MN. Intracranial volume and Alzheimer disease: evidence against the cerebral reserve hypothesis. *Archives of neurology*; 2000;57(2):220–224.
96. Tisserand DJ, Bosma H, Van Boxtel, M P, Jolles J. Head size and cognitive ability in nondemented older adults are related. *Neurology*; 2001;56(7):969–971.
97. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesberry WR. Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2003;25(5):671–679.
98. Wolf H, Julin P, Gertz H, Winblad B, Wahlund L. Intracranial volume in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia: evidence for brain reserve? *International journal of geriatric psychiatry*; 2004;19(10):995–1007.
99. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, DeLuca J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 2009;15(4):606–612.
100. Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2009;31(8):913–926.
101. Benedict, Ralph H B, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 2010;16(5):829–835.
102. Sumowski JF, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain a journal of neurology*; 2010;133(Pt 2):362–374.

103. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*; 2010;74(24):1942–1945.
104. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, DeLuca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*; 2010;75(16):1428–1431.
105. Schwartz CE, Snook E, Quaranto B, Benedict, Ralph H B, Vollmer T. Cognitive reserve and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Hounds Mills, Basingstoke, England); 2013;19(1):87–105.
106. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Leavitt VM, DeLuca J. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Hounds Mills, Basingstoke, England); 2012;18(10):1454–1458.
107. Sulkava R, Wikström J, Aromaa A, et al. Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology*; 1985;35(7):1025–1029.
108. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*; 1992;32(3):371–375.
109. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *International journal of epidemiology*; 1994;23(6):1256–1261.
110. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology*; 1994;44(11):2073–2080.
111. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American journal of psychiatry*; 1997;154(2):165–172.
112. Bickel H, Kurz A. Education, occupation, and dementia: the Bavarian school sisters study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*; 2009;27(6):548–556.
113. Garibotto V, Borroni B, Sorbi S, Cappa SF, Padovani A, Perani D. Education and occupation provide reserve in both ApoE ε4 carrier and noncarrier patients with probable Alzheimer's disease. *Neurological sciences official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*; 2012;33(5):1037–1042.
114. Bickel H, Cooper B. Incidence and relative risk of dementia in an urban elderly population: findings of a prospective field study. *Psychological medicine*; 1994;24(1):179–192.
115. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*; 1994;271(13):1004–1010.
116. Schmand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychological medicine*; 1997;27(6):1337–1344.

117. Kahana E, Galper Y, Zilber N, Korczyn AD. Epidemiology of dementia in Ashkelon: the influence of education. *Journal of neurology*; 2003;250(4):424–428.
118. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*; 2001;57(12):2236–2242.
119. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*; 2002;59(12):1910–1914.
120. Wilson RS, Mendes De Leon, Carlos F, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*; 2002;287(6):742–748.
121. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of neurology*; 2003;60(3):359–365.
122. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England journal of medicine*; 2003;348(25):2508–2516.
123. Li G, Shen YC, Chen CH, Zhai YW, Li SR, Lu M. A three-year follow-up study of age-related dementia in an urban area of Beijing. *Acta psychiatrica Scandinavica*; 1991;83(2):99–104.
124. Pignatti F, Rozzini R, Trabucchi M. Physical activity and cognitive decline in elderly persons. *Archives of internal medicine*; 2002;162(3):361–362.
125. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*; 2003;51(4):459–465.
126. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*; 2004;292(12):1447–1453.
127. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine*; 2006;144(2):73–81.
128. Buchman AS, Wilson RS, Bennett DA. Total daily activity is associated with cognition in older persons. *The American journal of geriatric psychiatry official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*; 2008;16(8):697–701.
129. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*; 2012;78(17):1323–1329.
130. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *Journal of the American Geriatrics Society*; 1995;43(5):485–490.

131. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*; 2000;355(9212):1315–1319.
132. Wang H, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *American journal of epidemiology*; 2002;155(12):1081–1087.
133. Borroni B, Premi E, Agosti C, et al. Revisiting brain reserve hypothesis in frontotemporal dementia: evidence from a brain perfusion study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*; 2009;28(2):130–135.
134. Perneczky R, Häussermann P, Drzezga A, et al. Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography correlates of impaired activities of daily living in dementia with Lewy bodies: implications for cognitive reserve. *The American journal of geriatric psychiatry official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*; 2009;17(3):188–195.
135. Arnett PA. Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis? *Neurology*; 2010;74(24):1934–1935.
136. Goldenberg G. *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*, 4th ed.
137. Kolb B, Winshaw IQ. *Fundamentals of Clinical Neuropsychology*. New York: W.H. Freeman and Company; 1990.
138. Pepping M, Ehde DM. Neuropsychological evaluation and treatment of multiple sclerosis: the importance of a neuro-rehabilitation focus. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*; 2005;16(2):411-36, viii.
139. Beatty PA. Multiple Sclerosis. In: Adams RL, editor. *Neuropsychology for clinical practice: Etiology, assessment, and treatment of common neurological disorders*, 1st ed. Washington, DC: American Psychological Association; ©1996.
140. Mahler ME, Benson DF. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a subcortical dementia? In: Rao S.M., editor. *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press; 1990.
141. Fischer J.S. Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: Cook SD, editor. *Handbook of multiple sclerosis*, 3rd ed. New York: M. Dekker; ©2001.
142. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1989;46(10):1113–1119.
143. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*; 1991;41(5):685–691.
144. Ryan L, Clark CM, Klonoff H, Li D, Paty D. Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis and their relationship to neuropathology on magnetic resonance images. *Neuropsychology*; 1996;10(2):176–193.
145. Larocca NG, Kalb RC. Psychosocial issues in multiple sclerosis. In: Halper J, Holland NJ, editors. *Comprehensive nursing care in MS*. New York: Demos Vermande; 1997.

146. Okuda B, Tanaka H, Tachibana H, et al. Visual form agnosia in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*; 1996;94(1):38–44.
147. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology*; 1988;38(12):1826–1829.
148. McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Working memory impairments in traumatic brain injury: evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychologia*; 1997;35(10):1341–1353.
149. Shallice T., Burgess P. Higher order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, editors. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press; 1991.
150. Beatty PA, Gange JJ. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *The Journal of nervous and mental disease*; 1977;164(1):42–50.
151. Mendoza L, Pugnetti L, Saccani M, Motta A. Frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of Lurian tasks: effect of age at onset. *Journal of the neurological sciences*; 1993;115 Suppl:S42-50.
152. Beatty WW, Hames KA, Blanco CR, Paul RH, Wilbanks SL. Verbal abstraction deficit in multiple sclerosis. *Neuropsychology*; 1995;9(2):198–205.
153. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain a journal of neurology*; 1997;120 (Pt 1):15–26.
154. Arnett PA, Rao SM, Grafman J, et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*; 1997;11(4):535–544.
155. Beatty WW, Monson N. Memory for temporal order in multiple sclerosis. *Bull. Psychon. Soc*; 1991;29(1):10–12.
156. Grigsby J, Kravcisin N, Ayarbe SD, Busenbark D. Prediction of deficits in behavioral self-regulation among persons with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*; 1993;74(12):1350–1353.
157. DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 1998;20(3):376–390.
158. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndsills, Basingstoke, England); 1998;4(5):433–439.
159. Foong J, Rozewicz L, Davie CA, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Correlates of executive function in multiple sclerosis: the use of magnetic resonance spectroscopy as an index of focal pathology. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*; 1999;11(1):45–50.
160. Jennekens-Schinkel A, Sanders EA, Lanser JB, Van der Velde, E A. Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part II. Influence of task complexity. *Journal of the neurological sciences*; 1988;85(2):187–196.

161. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 1994;117 (Pt 5):1115–1126.
162. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain a journal of neurology*; 1997;120 (Pt 11):2039–2058.
163. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1988;45(3):281–285.
164. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1993;50(3):301–304.
165. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2004;26(4):550–562.
166. Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*; 1997;11(3):357–366.
167. DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 1994;16(2):183–189.
168. Rao SM, Leo GJ, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 1989;11(5):699–712.
169. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*; 1993;7(3):364–374.
170. Kessler HR, Cohen RA, Lauer K, Kausch DF. The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *The International journal of neuroscience*; 1992;62(1-2):17–34.
171. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Archives of neurology*; 1990;47(3):297–301.
172. Logan G.D. Toward an instant theory of automatization. *Psychological Review*; 1988(96):495–527.
173. Logan GD, Klapp ST. Automatizing alphabet arithmetic: Is extended practice necessary to produce automaticity? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*; 1991(17):179–195.
174. Cicerone KD. Attention deficits and dual task demands after mild traumatic brain injury. *Brain injury*; 1996;10(2):79–89.
175. Ruff RM, Allen CC. Ruff 2&7 Selective Attention Test professional manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1996.

176. Ruff RM, Niemann H, Allen CC, Farrow CE, Wylie T. The Ruff 2 and 7 Selective Attention Test: a neuropsychological application. *Perceptual and motor skills*; 1992;75(3 Pt 2):1311–1319.
177. Strauss E, Sherman, E. M. S., Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. New York: Oxford University Press; 2006.
178. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*; 1941(28):286–340.
179. Osterrieth P.A. Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception de la mémoire. *Archives de Psychologie*; 1944(30):286–356.
180. Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 2005;20(1):33–65.
181. Meyers JE, Meyers KR. Rey complex figure test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*; 1995;9(1):63–67.
182. Berry, David T. R., Carpenter GS. Effect of four different delay periods on recall of the Rey-Osterrieth complex figure by older persons. *Clinical Neuropsychologist*; 1992;6(1):80–84.
183. Loring DW, Martin RC, Meador KJ, Lee GP. Psychometric construction of the Rey-Osterrieth Complex Figure: methodological considerations and interrater reliability. *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 1990;5(1):1–14.
184. Chiulli SJ, Haaland KY, Larue A, Garry PJ. Impact of age on drawing the Rey-Osterrieth figure. *The Clinical Neuropsychologist*; 1995;9(3):219–224.
185. Mitrushina MN. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*, 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2005.
186. Ruffolo JS, Javorsky DJ, Tremont G, Westervelt HJ, Stern RA. A comparison of administration procedures for the Rey-Osterrieth Complex Figure: flowcharts versus pen switching. *Psychological assessment*; 2001;13(3):299–305.
187. Knight JA, Kaplan E, editors. *The handbook of Rey-Osterrieth Complex Figure usage: Clinical and research applications*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc; ©2003.
188. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 5th ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012.
189. Pillon B. Troubles visuo-constructifs et méthodes de compensation: résultats de 85 patients atteints de lésions cérébrales. *Neuropsychologia*; 1981;19(3):375–383.
190. Visser R.S.H. *Manual of the Complex Figure Test*. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1973.
191. Binder LM. Constructional strategies on complex figure drawings after unilateral brain damage. *Journal of clinical neuropsychology*; 1982;4(1):51–58.

192. Akshoomoff NA, Feroleto CC, Doyle RE, Stiles J. The impact of early unilateral brain injury on perceptual organization and visual memory. *Neuropsychologia*; 2002;40(5):539–561.
193. Trojano L, Fragassi NA, Chiacchio L, et al. Relationships between constructional and visuospatial abilities in normal subjects and in focal brain-damaged patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2004;26(8):1103–1112.
194. Loring DW, Lee GP, Meador KJ. Revising the Rey-Osterrieth: rating right hemisphere recall. *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 1988;3(3):239–247.
195. Lee GP, Loring DW, Thompson JL. Construct validity of material-specific memory measures following unilateral temporal lobe ablations. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 1989;1(3):192–197.
196. Delis DC. CVLT-II: California verbal learning test, 2nd ed. [San Antonio, Texas]: Psychological Corp., Harcourt Brace Corp; 2000.
197. Saykin AJ, Johnson SC, Flashman LA, et al. Functional differentiation of medial temporal and frontal regions involved in processing novel and familiar words: an fMRI study. *Brain a journal of neurology*; 1999;122 (Pt 10):1963–1971.
198. Johnson SC, Saykin AJ, Flashman LA, McAllister TW, Sparling MB. Brain activation on fMRI and verbal memory ability: functional neuroanatomic correlates of CVLT performance. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 2001;7(1):55–62.
199. Borum R, Grisso T. Psychological test use in criminal forensic evaluations. *Professional Psychology: Research and Practice*; 1995;26(5):465–473.
200. Lees-Haley P. Forensic neuropsychological test usage: An empirical survey. *Archives of Clinical Neuropsychology*; 1996;11(1):45–51.
201. Camara WJ, Nathan JS, Puente AE. Psychological test usage: Implications in professional psychology. *Professional Psychology: Research and Practice*; 2000;31(2):141–154.
202. Markowitsch H.J. Neuroanatomy of memory. In: Tulving E, Craik, Fergus I. M, editors. *The Oxford handbook of memory*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2000.
203. Schacter DL, Wagner AD, Buckner RL. Memory systems of 1999. In: Tulving E, Craik, Fergus I. M, editors. *The Oxford handbook of memory*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2000.
204. Army Individual Test Battery: Manual of directions and scoring. Washington D.C.: War Department, Adjutant General's Office; 1994.
205. Heaton TK, Miller SW, Taylor MJ, Grant I. Revised comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan battery: Demographically adjusted neuropsychological norms for African Americans and Caucasian adults. Lutz, Florida: PAR; 2004.

206. Lucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Mayo's Older African Americans Normative Studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical Neuropsychologist*; 2005;19(2):243–269.
207. Schreiber DJ, Goldman H, Kleinman KM, Goldfader PR, Snow MY. The relationship between independent neuropsychological and neurological detection and localization of cerebral impairment. *The Journal of nervous and mental disease*; 1976;162(5):360–365.
208. Wedding D. A comparison of statistical, actuarial, and clinical models used in predicting presence, lateralization, and type of brain damage in humans. *Nicht publizierte Dissertation*; 1979.
209. Hom J, Reitan RM. Generalized cognitive function after stroke. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 1990;12(5):644–654.
210. Heilbronner RL, Henry GK, Buck P, Adams RL, Fogle T. Lateralized brain damage and performance on trail making A and B, Digit Span Forward and Backward, and TPT Memory and Location. *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 1991;6(4):251–258.
211. Reitan RM, Wolfson D. A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychology review*; 1994;4(3):161–198.
212. Reitan RM, Wolfson D. Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist*; 1995;9(1):50–56.
213. Demakis GJ. Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2004;26(3):441–450.
214. Butler M, Retzlaff PD, Vanderploeg R. Neuropsychological test usage. *Professional Psychology: Research and Practice*; 1991;22(6):510–512.
215. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, et al. Mayo's Older American Normative Studies: WAIS-R norms for ages 56-97. *The Clinical Neuropsychologist*; 1992(6):1–30.
216. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*; 1968;6(1):53–60.
217. Benton AL, Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, Iowa: AJA Associates; 1989.
218. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press; 1991.
219. Crawford JR, Moore JW, Cameron IM. Verbal fluency: a NART-based equation for the estimation of premorbid performance. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society*; 1992;31 (Pt 3):327–329.
220. Ramier AM, Hécaen H. Rôle respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la "fluence verbale". *Revue neurologique*; 1970;123(1):17–22.

221. Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*; 1974;12(3): 323–330.
222. Miceli G, Caltagirone C, Gainotti G, Masullo C, Silveri MC. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in non-aphasic brain-damaged patients. *Journal of clinical neuropsychology*; 1981;3(1):53–63.
223. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*; 1990;13:25–42.
224. Sturm W, Simone A de, Krause BJ, et al. Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia*; 1999;37(7):797–805.
225. Coull JT, Nobre AC. Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *The Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience*; 1998;18(18):7426–7435.
226. Miniussi C, Wilding EL, Coull JT, Nobre AC. Orienting attention in time. Modulation of brain potentials. *Brain a journal of neurology*; 1999;122 (Pt 8): 1507–1518.
227. Nobre AC. Orienting attention to instants in time. *Neuropsychologia*; 2001;39(12):1317–1328.
228. Van Zomeren, A. H, Snoek JW, Rothengatter JA, Brouwer WH. Fitness to drive a car after recovery from severe head injury; 1988.
229. Fimm B, Zimmermann P. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung: (TAP). Herzogenrath: Psytest; 2007.
230. Sturm W, Willmes K. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *NeuroImage*; 2001;14(1 Pt 2):S76-84.
231. Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British medical bulletin*; 1971;27(3):272–277.
232. Mittenberg W, Seidenberg M, O'Leary DS, DiGiulio DV. Changes in cerebral functioning associated with normal aging. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 1989;11(6):918–932.
233. Milner B. The effects of frontal lobectomy in man. In: Warren JM, Akert K, editors. *The frontal granular cortex and behavior*. New York: McGraw Hill; 1964.
234. Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*; 1974;12(3): 323–330.
235. Baldo JV, Shimamura AP, Delis DC, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 2001;7(5):586–596.
236. Levin HS, Song J, Ewing-Cobbs L, Chapman SB, Mendelsohn D. Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia*; 2001;39(2):122–131.

237. Stuss DT, Alexander MP, Hamer L, et al. The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 1998;4(3):265–278.
238. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*; 2004;18(2):284–295.
239. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*; 2004;42(9):1212–1222.
240. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England)*; 2005;11(5):602–609.
241. Huijbregts, Stephan C J, Kalkers NF, de Sonneville, Leo M J, Groot V de, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the neurological sciences*; 2006;245(1-2):187–194.
242. Huijbregts, S C J, Kalkers NF, De Sonneville, L M J, Groot V de, Reuling, I E W, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*; 2004;63(2):335–339.
243. Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1996;53(10): 980–984.
244. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*; 1998;50(6):1601–1608.
245. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 2000;15(2):115–136.
246. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain a journal of neurology*; 1999;122 (Pt 7):1341–1348.
247. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2000;22(5):686–701.
248. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *Journal of the neurological sciences*; 2008;267(1-2):129–136.
249. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of consulting and clinical psychology*; 1985;53(1): 103–110.
250. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*; 2005;20(8):967–981.

251. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European neurology*; 2007;57(4):193–202.
252. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*; 2008;267(1-2):100–106.
253. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*; 2011;24(3):244–249.
254. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*; 2000;247(2):97–101.
255. De Sonneville, L M J, Boringa JB, Reuling, I E W, Lazeron, R H C, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*; 2002;40(11):1751–1765.
256. Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*; 1995;132(2):222–227.
257. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*; 2001;14(1):32–44.
258. Kraus JA, Schütze C, Brokate B, Kröger B, Schwendemann G, Hildebrandt H. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *Journal of neurology*; 2005;252(7):808–813.
259. Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze H, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 2005;27(1):65–77.
260. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain a journal of neurology*; 1989;112 (Pt 1):133–146.
261. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 1999;122 (Pt 4):625–639.
262. Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox JL, et al. Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Multiple sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England)*; 2009;15(3):345–354.
263. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*; 2008;71(2):136–144.
264. van Lambalgen R, Sanders EA, D'Amaro J. Sex distribution, age of onset and HLA profiles in two types of multiple sclerosis. A role for sex hormones and microbial infections in the development of autoimmunity? *Journal of the neurological sciences*; 1986;76(1):13–21.

265. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain a journal of neurology*; 1993;116 (Pt 1):117–134.
266. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 1997;120 (Pt 6):1085–1096.
267. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*; 1998;51(3):765–772.
268. Motl RW, Gappmaier E, Nelson K, Benedict, Ralph H B. Physical activity and cognitive function in multiple sclerosis. *Journal of sport & exercise psychology*; 2011;33(5):734–741.
269. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Australian and New Zealand journal of public health*; 1998;22(5):621–623.
270. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*; 2003;51(3):410–414.
271. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Annals of internal medicine*; 2010;153(3):182–193.
272. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Archives of neurology*; 2011;68(9):1185–1190.
273. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer disease and associated disorders*; 2004;18(2):57–64.
274. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*; 2005;4(11):705–711.
275. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Medicine and science in sports and exercise*; 2001;33(5):772–777.
276. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, Musick BS, Unverzagt FW, Hendrie HC. Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Archives of neurology*; 1996;53(2):134–140.
277. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology*; 1991;41(12):1886–1892.
278. Beard CM, Kokmen E, Offord KP, Kurland LT. Lack of association between Alzheimer's disease and education, occupation, marital status, or living arrangement. *Neurology*; 1992;42(11):2063–2068.

279. Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*; 1995;45(9):1707–1712.
280. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*; 1995;45(1):55–60.
281. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Archives of neurology*; 1997;54(11):1399–1405.
282. Helmer C, Letenneur L, Rouch I, et al. Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 2001;71(3):303–309.
283. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 2005;128(Pt 11):2705–2712.
284. Geurts, Jeroen J G, Bö L, Pouwels, Petra J W, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR. American journal of neuroradiology*; 2005;26(3):572–577.
285. Redpath TW, Smith FW. Technical note: use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *The British journal of radiology*; 1994;67(804):1258–1263.
286. Turetschek K, Wunderbaldinger P, Bankier AA, et al. Double inversion recovery imaging of the brain: initial experience and comparison with fluid attenuated inversion recovery imaging. *Magnetic resonance imaging*; 1998;16(2):127–135.
287. Geurts, Jeroen J G, Pouwels, Petra J W, Uitdehaag, Bernard M J, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*; 2005;236(1):254–260.
288. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*; 2000;343(20):1430–1438.
289. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain a journal of neurology*; 2003;126(Pt 4):770–782.
290. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain a journal of neurology*; 2006;129(Pt 3):595–605.
291. Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain a journal of neurology*; 2009;132(Pt 5):1355–1365.

292. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology*; 2010;9(1):119–128.
293. Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, et al. Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers. *Archives of neurology*; 2011;68(12):1526–1535.
294. Ghaffar O, Fati M, Feinstein A. Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PloS one*; 2012;7(10):e47206.
295. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*; 2013;80(24):2186–2193.
296. PARSONS OA, STEWART KD, ARENBERG D. Impairment of abstracting ability in multiple sclerosis. *The Journal of nervous and mental disease*; 1957;125(2):221–225.
297. Surridge D. An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *The British journal of psychiatry the journal of mental science*; 1969;115(524): 749–764.
298. Staples D, Lincoln NB. Intellectual impairment in multiple sclerosis and its relation to functional abilities. *Rheumatology and rehabilitation*; 1979;18(3):153–160.
299. Bertrando P, Maffei C, Ghezzi A. A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. *Acta psychiatica Belgica*; 1983;83(1):13–21.
300. Medaer R, Smedt L de, Swerts M, Geutjens J. Use of rating scales to reflect cognitive and mental functioning in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*; 1984;101:65–67.
301. Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of neurology*; 1984;41(6):625–631.
302. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of consulting and clinical psychology*; 1985;53(1): 103–110.
303. Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, et al. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Archives of neurology*; 1986;43(11):1138–1141.
304. Benedict, Ralph H B, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*; 2006;12(4):549–558.
305. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the neurological sciences*; 2008;267(1-2):100–106.
306. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain a journal of neurology*; 1989;112 (Pt 1):133–146.
307. Orbach R, Zhao Z, Wang Y, O'Neill G, Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PloS one*; 2012;7(10):e45409.

Danksagung

Ich möchte mich zunächst ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Weissert bedanken, für seine unermüdliche Unterstützung und hervorragende Betreuung.

Weiterhin möchte ich Herrn Dipl. psych. Ralf Lürding und Frau Dr. Susanne Schwab-Malek danken für die Bereitstellung Ihrer Daten und ihre Hilfe.

Schließlich gilt mein Dank und meine Widmung dieser Arbeit meiner Familie und meinen Freunden, die mir durch ihre Unterstützung immer wieder Kraft und Motivation geschenkt haben.

