

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. FELIX SCHLACHETZKI (komm.)
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

UNTERSUCHUNG ZUR FAHRTAUGLICHKEIT BEI DER MULTIPLER SKLEROSE:
DATENERHEBUNG IM RAHMEN EINER PROSPEKTIVEN STUDIE ZUR
ERMITTLUNG DES EINFLUSSES VON VIGILANZ, SCHLAF UND KOGNITION BEI
MS-ERKRANKTEN UND KONTROLLEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Nicole König

2018

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. FELIX SCHLACHETZKI (komm.)
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

UNTERSUCHUNG ZUR FAHRTAUGLICHKEIT BEI DER MULTIPLER SKLEROSE:
DATENERHEBUNG IM RAHMEN EINER PROSPEKTIVEN STUDIE ZUR
ERMITTLUNG DES EINFLUSSES VON VIGILANZ, SCHLAF UND KOGNITION BEI
MS-ERKRANKTEN UND KONTROLLEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Nicole König

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas-Christian Wetter, M.A.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Multiple Sklerose	10
1.1.1	Geschichte der Multiplen Sklerose.....	10
1.1.2	Epidemiologie.....	13
1.1.3	Genetik.....	14
1.1.4	Umweltfaktoren	15
1.1.4.1	Vitamin D	15
1.1.4.2	EBV	16
1.1.4.3	Rauchen und weitere Einflussfaktoren	17
1.1.5	Immunpathologie der MS	18
1.1.6	Klinik der MS	21
1.1.6.1	Motorik.....	21
1.1.6.2	Sensorium	21
1.1.6.3	Koordination	21
1.1.6.4	Ophthalmologische Störungen	22
1.1.6.5	Vegetative Funktionen.....	22
1.1.6.6	Fatigue, Kognition und Psyche	22
1.1.7	Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) – der Standard zur klinischen Beschreibung der Behinderung.....	23
1.1.8	Diagnostik der MS	24
1.1.9	MS-Verlaufsformen	26
1.1.9.1	Relapsing-remitting MS (RRMS).....	26
1.1.9.2	Secondary progressive MS (SPMS)	27
1.1.9.3	Primary progressive MS (PPMS)	27
1.1.9.4	Progressive-relapsing MS (PRMS)	27
1.1.9.5	Klinisch isoliertes Syndrom (KIS).....	28
1.1.9.6	Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)	28

1.1.9.7	Aktive versus nicht aktive Stadien und progrediente versus nicht progrediente Verläufe der MS.....	28
1.1.10	Therapie der MS	29
1.1.10.1	Therapie des akuten Schubs und des CIS	29
1.1.10.2	Therapie der progredienten Verlaufsform.....	31
1.1.10.3	Symptomatische Therapie.....	31
1.2	Fahrtauglichkeit	34
1.2.1	Definition von Fahrtauglichkeit	34
1.2.2	Erfassung und Beurteilung von Fahrtauglichkeit	35
1.2.3	Fahrtauglichkeit bei der Multiplen Sklerose.....	38
1.2.3.1	Sehvermögen	39
1.2.3.2	Motorik: Paresen und Ataxie.....	39
1.2.3.3	Kognition und Exekutivfunktionen.....	40
1.2.3.4	Fatigue.....	40
1.2.4	Bisherige Erkenntnisse zur Fahrtauglichkeit bei Multipler Sklerose sowie die Bedeutung der Arbeit für diese Thematik.....	42
2	Zielsetzung der Arbeit.....	47
3	Patienten und Methoden.....	48
3.1	Patientenkollektiv und Probanden	48
3.2	Studiendesign „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“	49
3.2.1	Neurologische Untersuchungsmethoden	50
3.2.2	Kognitive Tests mit Fahrtauglichkeitsbezug	50
3.2.3	Schlafmedizinische Untersuchung	50
3.2.4	Vigilanztests	50
3.3	Testgeräte und Testdurchführung	51
3.3.1	Wiener Testsystem Verkehr und Vigilanztest nach Quatember-Maly.....	51
3.3.2	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung – Alertness	52
3.3.3	Psychomotor Vigilance Task	52
3.3.4	Actiwatch.....	52
3.3.5	Pupillographic Sleepiness Test	52
3.4	Die Testverfahren	52

3.4.1	Wiener Testsystem Verkehr	53
3.4.1.1	Adaptiver Matrizenstest (AMT)	54
3.4.1.2	Determinationstest (DT).....	55
3.4.1.3	Reaktionstest (RT).....	55
3.4.1.4	Cognitrone (COG).....	56
3.4.1.5	Adaptiver Tachistokopischer Verkehrsauffassungstest (ATAVT).....	56
3.4.1.6	Periphere Wahrnehmung (PP).....	56
3.4.1.7	Linienverfolgungstest (LVT).....	57
3.4.1.8	Wiener Risikobereitschaftstest Verkehr	57
3.4.1.9	Inventar verkehrsrelevanter Persönlichkeitseigenschaften	58
3.4.2	Neuropsychologische Testung	58
3.4.3	Vigilanztestung – Quatember-Maly & PVT	59
3.4.4	Kreisbahntest nach Quatember-Maly	59
3.4.5	Psychomotor Vigilance Task	60
3.4.6	Aktimetrie	60
3.4.7	Pupillographic Sleepiness Test	61
3.4.8	Polysomnographie.....	61
3.4.9	Fragebögen.....	62
3.5	Der Versuchsablauf	63
3.6	Angewandte statistische Methoden	64
4	Ergebnisse.....	66
4.1	Demografische Daten	66
4.2	Klinische und diagnostische Daten zu dem Teilnehmerpool der Erst- & länger erkrankten MS-Patienten	67
4.2.1	Erstmanifestation und Erstdiagnose.....	67
4.2.2	Verlaufsform sowie klinische Einordnung mittels EDSS.....	68
4.2.3	Liquor- und neuroradiologische Diagnostik	68
4.2.4	Pharmakotherapie	68
4.2.5	Zusammenfassung.....	69
4.3	Fahren und Fahrtauglichkeit – Auswertung der Fahrtauglichkeitsdiagnostik	70
4.3.1	Fragebogen zur Fahrgewohnheit	70

4.3.2	Wiener Testsystem Verkehr – die Auswertung	71
4.3.2.1	Überblick zum Gesamturteil Fahrtauglichkeit	71
4.3.2.2	Auswertung der Subtests des DRIVEPLS	73
4.3.2.2.1	Adaptiver Matrizentest – Logisch-schlussfolgerndes Denken/ Allgemeine Intelligenz.....	73
4.3.2.2.2	Determinationstest – Belastbarkeit	75
4.3.2.2.3	Reaktionstests	77
4.3.2.2.4	Cognitrone – Konzentration & Aufmerksamkeit	79
4.3.2.2.5	Adaptiver Tachistokopischer Verkehrsauffassungstest - Überblicksgewinnung	81
4.3.2.2.6	Periphere Wahrnehmung – Visuelle Leistungsfähigkeit, Orientierung & Aufmerksamkeit.....	82
4.3.2.2.7	Linienverfolgungstests – Visuelle Wahrnehmungsleistung & Orientierung.....	84
4.3.2.2.8	Auswertung persönlichkeitsbezogener Testverfahren aus dem DRIVEPLS.....	86
4.3.2.2.9	Zusammenfassung zur Auswertung des DRIVEPLS.....	89
4.4	Analyse der Fahrtauglichkeit nach Erkrankungsschwere – Eine Auswertung innerhalb der Gruppe der länger erkrankten MS-Patienten	90
5	Diskussion	92
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	92
5.2	Diskussion der demographischen Daten der MS-Studienpools.....	93
5.2.1	Alter und Geschlecht.....	93
5.2.2	Diskussion der erreichten Schulabschlüsse	94
5.3	Diskussion der klinischen Daten der MS-Studienpools	95
5.3.1	Dauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose	95
5.3.2	Verteilung der Verlaufstypen sowie EDSS	95
5.3.3	Liquor- und Kernspintomographische Befunde	96
5.3.4	Pharmakotherapie	96
5.4	Diskussion der Ergebnisse der Fahrtauglichkeitstestung	97
5.4.1	Fragebogen zur Fahrgewohnheit	97

5.5	Diskussion zum Wiener Testsystem Verkehr	98
5.5.1	Gesamturteil Fahrtauglichkeit.....	98
5.5.2	Die Subtests der Testbatterie DRIVEPLS im Wiener Testsystem Verkehr	98
5.6	Limitationen der Studie.....	99
5.6.1	Querschnittsstudiendesign	99
5.6.2	Einschlusskriterien	100
5.6.3	Der Einfluss motorischer Behinderungen auf das Testergebnis.....	100
5.6.4	Information Bias	101
5.6.5	Selection Bias	101
5.6.6	Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf andere Systeme.....	102
5.6.7	Fehlende Korrelation der kognitiven Defizite zu MS-typischen Läsionen im MRT.....	102
5.6.8	Vergleich des kognitiven Profils des WTS und der kliniküblichen neuropsychologischen Testung	103
5.6.9	Vergleich des Fahrtauglichkeitsergebnisses des DRIVEPLS mit einer On- Road-Testung durch einen Fahrprüfer.....	104
5.7	Stärken der Studie.....	104
5.7.1	Generierung eines umfassenden Datensatzes zu Schlaf, Vigilanz und Kognition bei MS.....	104
5.7.2	Umfang und Design der Studie	106
5.7.3	Matchingkriterien.....	106
5.7.4	Bereicherung einer rar erforschten Thematik durch Verwendung einer verkehrsspezifischen Diagnostik.....	107
5.8	Ausblick und Bedeutung.....	108
5.8.1	Weitere offene Fragestellungen als Folge der Ergebnisse dieser Arbeit.108	
5.8.1.1	Die Notwendigkeit prospektiver Analysen sowie der Differenzierung von Krankheitsdauer und –verlauf zum besseren Verständnis	108
5.8.1.2	Das DRIVEPLS im Vergleich mit anderen Testverfahren und Echtfahrten	110
5.8.1.3	Mögliche Entwicklung eines dem DRIVEPLS vorgeschalteten Screenings zur Identifizierung von Hochrisikopatienten	111

5.8.1.4	Erhalt und Verbesserung der kognitiven, fahrtauglichkeitsspezifischen Leistungsfähigkeit durch Training	112
5.8.1.5	Das DRIVEPLS zur besseren Differenzierung von Kognition und Fahrtauglichkeit bei anderen neurologischen Krankheitsbildern	114
5.8.2	Bisherige Erkenntnisse zur Kognition und Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten – das Alleinstellungsmerkmal dieser Studie	115
5.8.3	Aktuelle Bedeutung der Studienergebnisse im Hinblick auf Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten	119
5.8.3.1	Fahrtauglichkeit bei MS – ein gesellschaftlich totgeschwiegenes Thema?.....	119
5.8.3.2	Bestätigung der Bedeutung kognitiver Defizite als Verursacher des Verlusts der Fahreignung.....	120
5.8.3.3	Das DRIVEPLS – ein Screeningtool zur Detektion von Risikopatienten	121
6	Zusammenfassung	123
7	Anhang	125
8	Literaturverzeichnis.....	132
9	Danksagung	143

Abkürzungsverzeichnis

AMT	Adaptiver Matrizenest
ATAVT	Adaptiver Tachistokopischer Verkehrsauffassungstest
CIS	Klinisch-isoliertes Syndrom
CT	Computertomographie
(c)MRT	(cerebrale) Magnetresonanztomographie
COG	Cognitrone
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DT	Determinationstest
E-G	Vergleich Ersterkrankter mit gesunden Kontrollen
E-L	Vergleich Ersterkrankter mit länger erkrankten MS-Patienten
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektroneurographie
FeV	Fahrerlaubnis-Verordnung
G-L	Vergleich gesunde Kontrollen mit länger erkrankten MS-Patienten
HLA	Human leukocyte antigen
INF	Interferon
ISCED	International Standard Classification of Education
IQ	Intelligenzquotient
LVT	Linienverfolgungstest
M	Mittelwert
MEP	Motorisch-evozierte Potenziale
MFSC	Multiple Sclerosis functional site composite
MHC	Major histocompatibility complex
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
NBE	New biological entities
NCE	New chemical entities
PKW	Personenkraftwagen
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PP	Periphere Wahrnehmung
PPMS	Primary-progressive multiple sclerosis
PR	Prozentrang
PRMS	Progressive-relapsing multiple sclerosis
PST	Pupillographic Sleepiness Test
PVT	Psychomotor Vigilance Task
RRMS	Relapse-remitting multiple sclerosis
rSPMS	Relapsing secondary-progressive multiple sclerosis
RT	Reaktionszeit
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensibel-evozierter Potenziale
SPMS	Secondary-progressive multiple sclerosis
StVG	Straßenverkehrsgesetz
UFOV	Useful field of View
VEP	Visuell-evozierter Potenziale
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WTS	Wiener Testsystem Verkehr
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Geschichte der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) zählt heutzutage mit etwa 2,5 Millionen Fällen weltweit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des jungen Erwachsenenalters (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, 28.02.2018). Jedoch galt sie in der Mitte des neunzehnten Jahrhunderts in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika als rar und bis heute stellt sich die Frage, ob die Erkrankung zu dieser Zeit erstmals auftrat oder zuvor nicht beschrieben wurde, aber dennoch existierte (Talley, 2008). Das Verständnis für und die Beschreibung von Erkrankungen zu dieser Zeit unterscheidet sich stark von unseren Erfassungsmöglichkeiten im 21. Jahrhundert und so wurde ein Krankheitsbild mit den Symptomen der MS um 1800 als „Paraplegie“ bezeichnet (Talley, 2008). Trotzdem kam es früher häufiger zu Aufzeichnungen von Beschwerdebildern der „progressiven Paralyse mit Gehschwierigkeiten, temporären visuellen Problemen, plötzlicher Stummheit und anderen Symptomen“ (Murray, 2009), die der MS zugeordnet werden konnten. Retrospektiv gesehen ist somit der erste Fall der, der St. Ludwina von Schiedam (1380-1433) aus Holland. Sie stürzte erstmals im Alter von 16 Jahren und litt regelmäßig an Gleichgewichtsstörungen, motorischer Schwäche und Sehstörungen. Das Auftreten der Erkrankung wurde mit religiösen Modellen erklärt und als Gottgegeben angesehen (Murray, 2009; Talley, 2008). Eine historisch wichtige Kasuistik, die zum besseren Verständnis der Erkrankung beitrug, ist der des Sir Augustus Frederick d`Esté (1794-1848), dem Enkel des englischen Königs George III. Im Alter von 28 Jahren trat wohl eine Optikusneuritis auf, gefolgt von motorischen Symptomen, Inkontinenz und Schwindel, die er 26 Jahre lang in einem Tagebuch notierte. Sodann folgte im Jahr 1838 eine Publikation des Schotten Robert Carswell, der disseminierte Plaques im Rückenmark nach neuropathologischen Autopsien von Betroffenen entdeckte. Dies konnte durch den Franzosen Jean Cruveilhier kurz darauf bestätigt werden (Murray, 2009). Die wohl genaueste Beschreibung dieses Zeitalters gelang dem deutschen Pathologen Friedrich von Frerich, der 1849 die „Hirnsklerose“ erörterte und als Erster aus der Klinik seiner Patienten heraus

diagnostizieren konnte. Weitere klinische Aufzeichnungen folgten von Edmé Vulpian aus Paris und Ernst Leyden aus Berlin, makroskopische Erkenntnisse zur Schädigung der weißen Substanz des Rückenmarks von Ludwig Türck aus Wien. Myelinablagerungen wurden erstmals von Karl von Rokatsinsky, die Formierungen von Plaques um Blutgefäße von Edward Rindfleisch und die These, dass Läsionen eine Demyelinisierung darstellen von Karl Fromman entdeckt. Letzten Endes ist es Jean-Martin Charcot, der 1868 aus der Gesamtheit aller bisherigen Erkenntnisse erstmals die Multiple Sklerose als eigenständige Erkrankung bezeichnete und unterrichtete (Murray, 2009). Des Weiteren stellte er die Symptomtrias aus „Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache“ (Kumar, 2011) auf. Im selben Jahr wurde der erste Fall der MS in den Vereinigten Staaten von Amerika durch J.C. Morris und Silas Weir Mitchell auf der Grundlage von Charcots Vorlesungen veröffentlicht. Darauffolgend setzten sich weitere Wissenschaftler wie Joseph Babinski und Pierre Marie mit der Pathologie der Multiplen Sklerose auseinander, Sir Byron Bramwell stellte erstmals epidemiologische Hypothesen auf, einige Krankheitsfälle wurden publiziert bis die MS dann in den Jahren 1940-1950 von amerikanischen Neurologen als die häufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems in den USA bezeichnet worden ist. Zu erwähnen gilt an dieser Stelle jedoch, dass eine „Überdiagnostizierung“ nicht auszuschließen ist (Murray, 2009; Talley, 2008). Mit der Entdeckung der Multiplen Sklerose begann ebenso die Suche nach der Ätiologie dieser Erkrankung: Von 1870-1920 setzten sich einige Wissenschaftler mit der Frage nach der Ursache auseinander, wobei vor allem infektiöse – vertreten durch Pierre Marie-, aber auch genetische, toxische, angiologische, sowie neurodegenerative Ansätze diskutiert wurden (Talley, 2008). Es folgten weiterhin erste therapeutische Versuche, die von enormer medikamentöser Vielfalt aber auch Risikoreichtum geprägt wurden. Zur Verwendung kamen Antikoagulantien, Antibiotika, Alkaloide und viele mehr (s. Tabelle 1). Im Zusammenhang mit

Tabelle 1 (Murray, 2009): Erste Untersuchungen zur Behandlung der Multiplen Sklerose von William Moxom in den 1870ern

der These von Marie, dass MS durch den Syphilliserreger hervorgerufen würde, gab es um 1920

Meat diet	Iron preparations	Arsenic
Bleeding	Strychnine	<i>Nux vomica</i>
Cooling with sponges	Quinine	Silver nitrate
Galvanic stimulation	Belladonna	Hyoscynamide
Faradic stimulation	<i>Radix calumbae</i>	Atropine
Mist effervescens	Potassium iodide	Ergot alkaloids

Therapieversuche mit Arsen in teilweise toxischer Dosierung. Nachdem alle bisherigen Ansätze erfolglos blieben, gab es ab 1950 vermehrt Studien, die gemäß einer immunologischen Ätiologie Kortikosteroide einsetzten und erstmals eine Besserung in der Klinik – insbesondere der Erkrankungsschwere – der Patienten aufzeigten. Allerdings konnte unter einer solchen Therapie keine Reduktion der Schubfrequenz oder ein Einfluss auf die Krankheitsprogression erreicht werden, sodass es bei der Indikation zur ausschließlichen Therapie des akuten Schubs blieb. Darauf folgend wurden in den 1970er und 1980er Jahren weitere Studien unter Einsatz diverser Immunsuppressiva, wie beispielsweise Mitoxantron, Azathioprin oder Cyclosporine durchgeführt (Lublin, 2005). Neben den ersten therapeutischen Erkenntnissen, kam es ebenso zur Aufdeckung des auch heute noch hohen Stellenwerts diverser diagnostischer Tools. 1972 kam es durch McDonald und Halliday zur Nutzung der evozierten Potentiale, ab 1978 wurden cerebrale Aufnahmen mittels Computertomographie (CT) angefertigt und 1981 wurde zunächst durch Young die Bedeutung der Magnetresonanztomographie (MRT) evaluiert und durch Grossmann 1986 um die Bedeutung kontrastmittelaufnehmender Läsionen ergänzt, sodass das cMRT dem heutigen Goldstandard der Bildgebung in der MS-Diagnostik entspricht (Lublin, 2005). In den 1990er Jahren wurde mit Studien zu und der Zulassung von Interferonen ein Meilenstein für die MS-Therapie gelegt. Herausragend war dabei das 1993 als erstes für die schubförmige Verlaufsform zugelassene Therapeutikum Interferon- β 1b, welches durch eine signifikante Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Herde sowie der Schubfrequenz, begleitet von einer im Vergleich mit anderen Interferonen besseren Verträglichkeit, überzeugte (Stone et. al, 1995). In den Folgejahren wurde Inteferon- α 1a zugelassen. Darüber hinaus wurden Effekte bei der sekundär-chronisch-progredienten Form der MS untersucht, was ebenso in die Therapiezulassung mündete (Lublin, 2005). Die Forschungsgruppe um Johnson et al. (1995) publizierte erste Therapieerfolge bezüglich Glatirameracetat, ab 2000 folgte die Zulassung weiterer Immunmodulativa, wie Mitoxantron sowie diverser monoklonaler Antikörper (Lublin, 2005). Seit 2001 werden die McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung international verwendet, deren Revisionen auch heute dem Standard der Diagnosestellung entsprechen. Die Aufgabenstellung zukünftiger Forschung ist und bleibt es, Therapieansätze zur Heilung der MS oder Präventionsmöglichkeiten zu entwickeln.

1.1.2 Epidemiologie

Um die Multiple Sklerose besser verstehen und ätiologischen Faktoren zuordnen zu können, standen bereits zu Zeiten ihrer Entdeckung epidemiologische Forschungen mit im Vordergrund. Erst nach dem zweiten Weltkrieg starteten um die 300 Erhebungen, die erste Erkenntnisse über geographische Häufigkeitsverteilungen und den Einfluss der Umwelt erbrachten (Kurtzke, 1993 & 2000). Demzufolge lassen sich alle Länder und Kontinente nach ihrer Häufigkeit an MS-Fällen in drei Gruppen unterteilen: „(1) hoch frequent bei einer Prävalenz von 45 pro 100.000...; (2) mittel frequent bei einer Prävalenz von 10 pro 100.000...; (3) niedrig frequent bei einer Prävalenz von 1 pro 100.000“ (Kurtzke, 1966). Auch heutzutage wird dieses Modell als stabil und valide angesehen, wobei die meisten Länder Europas bei einer Gesamtprävalenz von 83 pro 100.000 der „hoch frequent“ Gruppe zuzuordnen sind (Koutsouraki, 2010). Global gesehen beträgt die Prävalenz der Multiplen Sklerose nach einer Erhebung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2008 30 pro 100.000 mit den höchsten Prävalenzen in Ländern Europas und Nordamerika. Deutschlandweit lag sie 2010 etwa bei 298 pro 100.000 bei vorliegendem West-Ost Gradienten und steigender Tendenz im Zeitraum von 2009-2014 laut einer deutschlandweiten, epidemiologischen Studie (Petersen et al., 2014; Holstiege et al., 2017). Dies wird deutlich bei der Betrachtung der Erkrankungsinzidenz, welche 2008 von der WHO global mit 2,5 von 100.000, jedoch in der obigen deutschlandweiten Erhebung im Jahr 2015 auf 18 von 100.000 geschätzt wird.

Weiterhin zeigt sich in der nördlichen Halbkugel ein Nord-Süd-Gradient, während im Süden ein Süd-Nord-Gefälle vorzufinden ist und Multiple Sklerose somit in Äquatornähe deutlich seltener auftritt als an den polennäheren Gebieten (s. Anhang Abbildung Ab1). Migrationsstudien konnten darauffolgend feststellen, dass ein Umzug aus einer „hoch-Risiko“ Region in ein „niedrig-Risiko“ Land vor Erreichen des 15. Lebensjahres die Wahrscheinlichkeit an MS zu erkranken auf die Prävalenz des niedrig frequentierten Staates gesenkt werden kann und andersherum (Dean, 1971). Das Erkrankungsalter liegt global bei 25,3 und 31,8 Jahren (WHO, 2008), in Deutschland wird der Beginn zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erwartet, wobei Frauen 2-,2,5 Mal häufiger betroffen sind als Männer (WHO, 2008; Petersen et al., 2014; Holstiege et al., 2017).

1.1.3 Genetik

Wie bei vielen anderen neurologischen Erkrankungen, muss auch bei der MS ein genetischer Zusammenhang als Ätiologie diskutiert werden. Erste Hinweise auf eine mögliche Vererbbarkeit der Erkrankung entstanden um 1890, als eine familiäre Häufung von Patienten beschrieben wurde. Weiterhin zeigten Familienstudien, dass das Ausbruchsrisiko bei Verwandten ersten Grades sogar um das 20-40 fache gegenüber der Normalpopulation erhöht ist (Walsh et al., 2003; Dyment et al., 2004). Zwillingsstudien konnten bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanz von 30,8% für MS aufzeigen, wohingegen Zweieiige nur zu 4,7% konkordant waren (Sadovnick et al., 1993; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; 13.04.18, 09:35 Uhr).

Die Genetik der MS ist als besonders komplex anzusehen: Über 100 verschiedene Risikoloci sind dabei aus bisherigen Forschungen bekannt, wobei vor allem denjenigen des „Major histocompatibility complex“ (MHC) – auf Chromosom sechs gelegen und für die Antigene des Human leukocyte antigen (HLA) codierend – eine besondere Bedeutung zukommt: Einige seiner bis zu 200 Gene sind an immunologischen Prozessen, sowie der Zusammensetzung der T-Zellen beteiligt (Riedhammer & Weissert, 2015; Dyment et al., 2004; Walsh et al., 2003). Der MHC Haplotyp HLA-DR2 ist dabei im europäischen und nordamerikanischen Raum am meisten von Belang, sodass vor allem den folgenden dazugehörigen Allelen HLA-DRB1*1501, HLA-DRB5*0101 und HLA-DQB1*0602 durch eine gemeinsame Vererbung, eine hohe Bedeutung für das Risiko an MS zu erkranken zukommt. Die beiden Ersteren (β -Ketten) bilden mit der α -Kette HLA-DRA*0101 zwei Heterodimere - DR2a und DR2b – aus, die auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden (Sawcer et al., 2011; Weissert, 2013; Riedhammer & Weissert, 2015). Nach einer Vielzahl von Studien konnte dem Allel HLA-DRB1*1501 das größte Risikoprofil in Zusammenhang mit MS zugeordnet werden, seine Vererbung ist kodominant und bei etwa 60-80% aller deutschen MS-Patienten ist es nachweisbar (Hafler et al., 2007; Hardt et al., 2012, S.20; Riedhammer & Weissert, 2015). Im Gegensatz dazu konnten auch Allele des HLA-A-Komplexes gefunden werden, denen eine protektive Rolle zukommt, vornehmlich sind hierbei vor allem HLA-A*0201, aber auch -*6801, -*0205 und -*0206 zu nennen (Sawcer et al., 2011; Riedhammer & Weissert, 2015). Doch auch eine Vielzahl MHC-unabhängiger Genareale sind Thema aktueller Untersuchungen, sodass ebenso ein

Zusammenhang mit IL2RA und IL7RA gefunden werden konnte, die Teile des Interleukin-Rezeptors determinieren. Als Folge des Funktionsverlusts kann es zu Dysregulationen bei T-Zellen kommen (Hafler et al., 2007; Riedhammer & Weissert, 2015). Weiterhin könnten somit auch andere immunologisch relevanten Loci Assoziationen aufzeigen, die es in der Zukunft zu erforschen gilt. Folglich ist die Multiple Sklerose eine von Heterogenität geprägte Erkrankung. Das Erkrankungsrisiko gestaltet sich dabei abhängig vom Verwandtschaftsverhältnis, sodass monozygote Zwillinge ein etwa 30-fach erhöhtes Risiko aufzeigen, bei dizygoten Zwillingen liegt es beim 3-7-fachen. Das Lebenszeitrisiko bei an MS-erkrankten Verwandten ersten Grades liegt bei 4% für Geschwister und 2% für Kinder und ist damit um das 10-30-fache höher, als das Erkrankungsrisiko der Normalbevölkerung, welches bei 0,1-0,3% liegt (Ascherio et al., 2008; Patsopoulos, 2018).

1.1.4 Umweltfaktoren

Wie bereits zuvor dargestellt, sind sowohl geografische Zusammenhänge, als auch genetische Prädispositionen Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit, an Multipler Sklerose zu erkranken, steigern. Zusätzlich gelten die Umweltfaktoren Vitamin D, Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV) und Rauchen – ersteres protektiv – als diejenigen Einflussgrößen, die es besser zu verstehen gilt, um regionale Unterschiede in der Prävalenz zu erklären und um effektive Prävention durchführen zu können (Ascherio et al., 2007 & 2008). Im Folgenden sollen die bisherigen Erkenntnisse dazu dargestellt werden:

1.1.4.1 Vitamin D

Zur Erklärung geographischer Auffälligkeiten bezüglich der Prävalenz der MS wiesen erste Studien aus den 1960er Jahren auf eine Korrelation des Erkrankungsrisikos mit dem Vitamin-D-Gehalt hin, wobei ein hoher Vitamin-D-Spiegel mit einem verringerten Erkrankungsrisiko einhergeht (Sutherland et al., 1962). Die protektive Wirkung eines hohen Vitamin-D-Gehalts wurde von Goldberg 1986 auch anhand einer Supplementationstherapie dargestellt. Van der Mei konnte anhand einer in Australien durchgeführten Studie darstellen, dass eine inverse Korrelation von UV-Einstrahlung und MS-Erkrankungsrisiko vorliegt, die stärker ist, als die zwischen der Strahlung

und dem Risiko eines Melanoms (van der Mei et al., 2001). Weiterführend scheint ersterer Zusammenhang überwiegend im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter von Belang zu sein (Ascherio, 2007), jedoch zügelt ein hoher Vitamin-D-Spiegel in der Schwangerschaft die Krankheitsaktivität des Ungeborenen und schützt vor Progression (Mirzaei et al., 2011; Ascherio et al., 2014). Ein Beweis für eine therapeutische Wirksamkeit bei Multipler Sklerose sowie die genaue Dosis-Wirkungsbeziehung konnte bisher noch nicht beschrieben werden (Simon et al., 2012).

1.1.4.2 EBV

Bei der Diskussion zur Ätiologie der Multiplen Sklerose stellte bereits Pierre Marie um 1900 die Hypothese auf, dass sie eine entzündliche Erkrankung sei (Talley et al., 2008). Auch heute ist die Frage nach der Krankheitsursache noch nicht vollständig geklärt, jedoch ist man sich einem Zusammenhang von Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und erhöhtem Erkrankungsrisiko bewusst. Diese so genannte „Hygiene-Hypothese“ besagt, dass eine frühe Exposition gegenüber Infektionen vor MS schützt, wohingegen eine späte Infektionserkrankung das Risiko erhöht (Ascherio, 2007). In Bezug auf EBV bedeutet dies, dass eine Infektion nach der Pubertät mit einer erhöhten Inzidenz der Erkrankung einhergeht und die seropositiven Betroffenen anamnestisch vermehrt von einer durchgemachten infektiösen Mononukleose als von einer Infektion im Kleinkindalter berichten (Haahr et al., 2004). Gegenüber nicht Infizierten haben Menschen mit einer EBV-Infektion in der Kindheit ein zehnfach erhöhtes MS-Risiko, wohingegen es bei Spätinfektion 20-fach erhöht ist (Ascherio, 2007). Auf serologischer Ebene weist weiterhin ein hoher IgG-Titer gegen den Marker für die Virusaktivität EBNA1 und den nukleären Antigen-Komplex EBNAc auf ein 7-30-fach höheres Risiko einer zukünftigen MS-Manifestation hin, während Antikörper gegen das Virale Capsid Antigen (VCA) nicht aussagekräftig sind (Sundström et al., 2004; Ascherio, 2007; Munger et al., 2007; Munger et al., 2011). Somit gibt es anhand der Messung dieser beider Parameter eine erste Möglichkeit, das Risiko an MS zu erkranken in Abhängigkeit von einer vorangegangenen EBV-Infektion zu screenen und dies in einen Score zur Risikoerfassung einzuarbeiten (Munger et al., 2011). Leider ist bis heute der einzige präventive Ansatz eine frühe Exposition von Kindern mit EBV, was aufgrund anderer immunologischer Risiken

abzuwenden ist. Um sich also die Rolle des Virus im Zusammenhang mit dieser Erkrankung von Nutzen machen zu können, ist ein Verständnis der genauen Mechanismen von EBV auf MS nötig (Ascherio et al., 2008).

1.1.4.3 Rauchen und weitere Einflussfaktoren

Als dritter großer Umwelt- und Risikofaktor für die Entstehung der MS ist das Tabakrauchen zu nennen. Erste Ansätze wurden bereits Mitte der 1960er Jahre in Israel veröffentlicht, ein Beweis für eine Steigerung der Inzidenz unter Rauchern erfolgte erst anhand Studien mit longitudinalem Design um 2000 (Ascherio et al., 2008). Somit haben Tabak rauchende Frauen gegenüber Nichtrauchern ein 60% höheres Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken, wobei eine Menge von über 25 pack-years den wohl entscheidendsten Faktor darstellt (Hernan et al., 2001). Auch bei Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom (CIS) zeigt sich unter Rauchern eine höhere Wahrscheinlichkeit eine MS zu entwickeln (Di Pauli et al., 2008). Weiterhin kann es bei Patienten mit positiver Raucher-Anamnese drei Mal häufiger zum Wandel der schubförmigen- auf die sekundär progrediente MS kommen (Hernan et al., 2005). Der fördernde Einfluss auf die Krankheitsprogression konnte durch Healy des Weiteren über eine stärkere Zunahme von Läsionen in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen gezeigt werden (Healy et al., 2009). Ferner besteht auch unter passiv-Rauchern eine erhöhte Inzidenz für die Erkrankung je nach Expositionsdauer (Hedström et al., 2011). Die genaue Begründung für diese Zusammenhänge konnte bisher nicht aufgestellt werden, jedoch bestehen Vermutungen, dass „vaskuläre Effekte, Effekte auf das Immunsystem, eine erhöhte Nitrooxid-Produktion und neurotoxische Effekte durch Zyanid, sowie anderer Inhaltsstoffe der Zigaretten“ (Ascherio et al., 2008) ursächlich sein könnten (Hernan et al., 2001 & 2005). Zu letzteren zählen sowohl Störungen der Integrität der Blut-Hirn Schranke, als auch die Beeinflussung der zerebralen Zirkulation und der Signalwege (Ascherio et al., 2008). Durch die Umsetzung von Nitrooxiden entstehen Peroxynitrite, die mit der Pathogenese und Progression der MS in Verbindung stehen. Generell lässt der negative Einfluss des Rauchens auf andere Autoimmunerkrankungen auf einen immunomodulatorischen Einfluss schließen (Costebader et al., 2006; Ascherio et al., 2008). Zudem konnten Hedström et al. (2011) einen genetischen Zusammenhang zwischen Rauchen und erhöhtem Erkrankungsrisiko detektieren: Träger des HLA-

DRB1*15 bei gleichzeitigem Fehlen des protektiven HLA-A*02 haben ein um 2,8 erhöhtes Risiko eine MS auszubilden, während Tabakrauchen an sich ohne eine genetische Prädisposition eine Wahrscheinlichkeitserhöhung um 1,4 mit sich bringt; gegenüber Nichtrauchern ist der Risiko-Unterschied sogar 14-fach.

Nach heutigem Erkenntnisstand ist es also von enormer Bedeutung für den MS-Patienten eine ausführliche Aufklärung bezüglich Umweltfaktoren durchzuführen und vor allem in Bezug auf Rauchen zu einer Entwöhnung zu raten. Des Weiteren steigt die heutige Auseinandersetzung mit den Themengebieten Sport und Ernährung bei MS. Beide Gebiete bedürfen noch weiterer Forschung, um aufgestellte Hypothesen möglicherweise belegen zu können. Jedoch zeigen bisherige Studien auf, dass die Ernährung die inflammatorische Aktivität der Erkrankung zu beeinflussen scheint (Riccio et al., 2015). Sport tendiert dazu durch das Training von Balance, den positiven Effekten bezüglich der allgemeinen Stimmung und der Mobilität und subjektiver Reduktion von Fatigue eine therapeutische Rolle einzunehmen. Jedoch wird auch ein Einfluss auf die Krankheitsprogression diskutiert (Donze et al., 2017).

1.1.5 Immunpathologie der MS

Die Multiple Sklerose ist eine entzündlich-neurodegenerative Erkrankung, bei der am ehesten von einer autoimmunen Genese ausgegangen wird. MS-Läsionen treten in Form fokaler Plaques im Gehirn und im Rückenmark auf und stellen den Demyelinisierungsprozess der weißen Substanz dar (Lassmann et al., 2007). Diese erscheinen in früheren, akuten Erkrankungsstadien anders als im chronischen Verlauf und stellen dabei unterschiedliche Stadien der Entzündung, Demyelinisierung, Gliose, Zellschädigung und Neurodegeneration dar (Popescu et al., 2013). Die akuten Plaques des schubförmigen Verlaufs sind durch eine Anschwemmung von Makrophagen, Myelin-Abbauprodukten sowie immunologischen Zellkomponenten gekennzeichnet, welche wiederum je nach Zusammensetzung in vier unterschiedliche Schubmuster eingeteilt werden können (Popescu et al., 2013). Nichtsdestotrotz ist man sich heute ebenso einer Mitbeteiligung der grauen Substanz an diesen autoimmunen Prozessen bewusst (Weissert, 2013). Auf zellulärer Ebene wird die Immunopathogenese der MS wie folgt erklärt: Anfangs induzieren aktivierte T-Zellen, die über ihre selbst-Reaktivität der zentralen und peripheren Toleranz entgehen, über Wanderung durch die Blut-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem

(ZNS) die Entzündungsreaktion (Sallusto et al., 2012; Riedhammer & Weissert, 2015). Darüber hinaus stimulieren Th₁-Zellen „lokale und hämatogene Makrophagen, welche das Myelin zerstören und ...ZNS-Antigene freisetzen“, sowie die Formierung der Plaques über Freisetzung von Interferonen und Tumor-Nekrose-Faktoren unterstützen (Becher et al., 2000; Kornek & Lassmann, 2003). Neben den gerade genannten Th₁-Zellen, welche diesen Prozess vornehmlich verursachen, ist mittlerweile auch eine Beteiligung von Th₁₇-, Th₉- und regulatorischen T-Zellen bekannt (Riedhammer & Weissert, 2015). Als deren Zielstruktur werden vor allem Antigene mit Myelin-Ursprung, wie vor allem das „Myelin Basic Protein“ (MBP), das „Proteolipid Protein“ (PLP) und das „Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein“ (MOG) diskutiert, welchen folglich eine Rolle als Induktoren der Autoimmunität zukommt. Weitere mögliche Autoantigene bei der MS können neuronaler -oder astrozytärer Form sein (Weissert, 2013; Riedhammer & Weissert, 2015). Untersuchungen des geschädigten Myelins bzw. der Läsionen zeigen weiterhin eine hohe Zahl von Makrophagen bzw. Mikroglia als Zeichen einer aktiven Schädigung, welche mit Oligodendrozyten-Verlust einhergeht, der sich möglicherweise über das MOG detektieren lässt. Auch T-Zellen können dort vorgefunden werden, wobei die Mehrzahl von CD8+ T-Killerzellen gegenüber den CD4+ T-Helferzellen oder B-Zellen gebildet wird (Lucchinetti et al., 1999; Lassmann et al., 2014). Insgesamt scheinen bei der MS CD3+ Zellen im Mittelpunkt des pathologischen Prozesses zu jedem Erkrankungszeitpunkt zu stehen (Lassmann et al., 2018). Unter deren Beteiligung – hier vor allem auch von CD8+ T-Zellen – entstehen über Angriff der Glia axonale Schäden mit Funktionsverlust. Störungen der Blut-Hirn-Schranke treten auf und Zyto- und Chemokine werden exprimiert, die diesen entzündlichen Prozess unterstützen (Lassmann et al., 2007 & 2014). Ursprünge dieser Schädigungen könnte eine Interaktion von T-Zellen mit Oligodendrozyten über Polarisation von Zytokinen sein, weiterhin kommt auch eine Komplement-gesteuerte Sezernierung von Antikörpern, die gegen das ZNS-Gewebe gerichtet sind in Frage (z.B. gegen MOG). Auch eine genetische Ursache, die das ZNS zum Schaden prädisponiert, wäre möglich, als auch eine „Oligodendrogliopathie“, bei welcher bevorzugt Myelin-Proteine angegriffen werden, die mit den Oligodendrozyten verknüpft sind (Lassmann et al., 2014). Es zeigt sich also eine interindividuelle Heterogenität bezüglich der Demyelinisierung bei MS (Lucchinetti et al., 1999; Kornek et al., 2003; Popescu et al., 2013). Die Gesamtheit dieser MS-spezifischen Immunprozesse triggern

möglicherweise die Entstehung einer „sekundären entzündungsunabhängigen Neurodegeneration“ (Weissert, 2013).

Bei den progredienten Formen der MS sind aktive MS Plaques nur selten zu finden. Diese Verlaufsformen der MS werden mehrheitlich durch chronische Plaques repräsentiert, die bedingt durch das inaktive, hypozelluläre Zentrum als Glianarbe imponieren (Popescu et al., 2013). Radikale, wie Eisen sind Mediatoren des Gewebunterganges, auch mitochondriale Schadensprozesse kommen vor (Lassmann et al., 2007 & 2014).

Weiterhin fällt – wenn auch nur selten – eine Tendenz zur körpereigenen Remyelinisierung als Ergebnis der Differenzierung oligodendrozytärer Progenitor-Zellen im ZNS auf (Prineas et al., 1993). Bei vollständiger Wiederherstellung entstehen sogenannte „Shadow Plaques“ mit einer lediglich reduzierten Myelindichte, jedoch einer erhöhten Vulnerabilität für erneute Schädigung (Bramow et al., 2010). Bereits ältere remyelinisierte Plaques zeigen hingegen eine nahezu bis normale Dicke der Myelinschicht auf und sind daher oftmals nur noch schwer von unbeschadeter weißer Substanz abgrenzbar (Popescu et al., 2013). Entgegen der Vermutungen, dass solche Remyelinisierungsprozesse bei der primary-progressive multiple sclerosis (PPMS) und secondary-progressive multiple sclerosis (SPMS) nur selten vorzufinden sind (s. Kap. 1.1.9), scheint dies vom Stadium der Krankheit unabhängig zu sein, während die eine beispielsweise (prä-)kortikale Lokalisation einen entscheidenden Vorteil darstellt (Lassmann et al., 2014). Derartige Reparationsprozesse können im MRT bei bis zu 40% aller vorhandenen Läsionen detektiert werden (Lassmann et al., 2007).

Nicht zu vernachlässigen ist bei diesen entzündlich-neurodegenerativen Prozessen die Rolle der Astrozyten: Lange Zeit außer Acht gelassen sind sie aktiver Bestandteil und reagieren an verschiedenen Stellen des Läsionsprozesses auf unterschiedliche Weise (Brosnan & Raine, 2013). Da es dabei zur reaktiven Veränderung („protoplasmatische Gliose“) durch Hypertrophie, Vermehrung des glia-fibrillary acidic proteins GFAP und dem Vorfinden mehrerer Zellkerne und Umhüllung von Oligodendrozyten kommt, scheinen Astrozyten ein direktes und primäres Ziel der Entzündung zu sein (Lassmann et al., 2014). Regulär setzen diese Zellen das Glykoprotein „sonic hedgehog“ (Shh) frei, welches zur Aufrechterhaltung der Funktion der Blut-Hirn-Schranke beiträgt. Im Läsionsprozess konnten erstaunlicherweise erhöhte Mengen dieses Faktors vorgefunden werden, was eine

protektive Aktivität nachweist. Eine weitere schützende Funktion ist die Bildung von Narbengewebe: Dieses vermindert zwar die Remyelinisierung, erhält jedoch demyelinisierte Axone und baut astrogliale Kontakte auf, die zur Kommunikation und Protektion dienen. Nichtsdestotrotz kann eine erneute Aktivierung von Astrozyten in MS-Läsionen zur Freisetzung zytotoxischer Mediatoren führen, sodass ein mögliches therapeutisches Ziel sein muss, stets die neuroprotektiven Funktionen dieser Zellen auszulösen (Brosnan & Raine, 2013; Lassmann et al., 2014).

1.1.6 Klinik der MS

Die Klinik der Multiplen Sklerose gestaltet sich vielseitig und interindividuell. Durch den im ZNS verteilten Läsionssitz ist eine Vielzahl neurologischer Systeme betroffen, die im Folgenden beschrieben werden (nach Köhler & Hoffmann, 2012):

1.1.6.1 Motorik

Mit einer Schwäche oder Ermüdbarkeit beginnend sind Paresen und eine Spastik der Extremitäten, vor allem eine Paraparese der Beine, häufig. Es entwickeln sich Gangstörungen und die Patienten sind auf Hilfsmittel angewiesen. Bei 70-80% der Betroffenen findet sich eine Reflexsteigerung und positive Pyramidenbahnzeichen.

1.1.6.2 Sensorium

Zumeist zu Beginn der Erkrankung finden sich an der unteren Extremität und am Finger lokalisierte „Parästhesien, Hypästhesien, Hitze- oder Kältegefühl sowie unterschiedliche Formen schmerzhafter Missempfindungen“ vor. Oft unterschätzt entwickeln bis zu 2/3 aller Patienten eine Schmerzsymptomatik mit der Gefahr der Entstehung eines „Schmerzgedächtnisses“ oder einer Chronifizierung. Einfachste Berührungen können dann diese Wahrnehmung auslösen.

1.1.6.3 Koordination

Wie auch schon in der Charcot-Trias mit „Intentionstremor, Nystagmus und skandierende Sprache“ beschrieben, können auch Symptome einer

Kleinhirnbetroffenheit auftreten. Etwa 75% der Patienten leiden auch an Ataxien im Rahmen eines „spastisch-ataktischem Syndroms“.

1.1.6.4 Ophthalmologische Störungen

Optikusneuritiden werden solitär in Zusammenhang mit einem klinisch-isoliertem Syndrom gebracht und sind bei 20-30% Erstsymptom der MS. Auch Gesichtsfelddefekte zählen je nach Läsionssitz dazu. Im Laufe der Erkrankung können sich Augenmuskelparesen mit Doppelbildern entwickeln, als auch eine internukleäre Ophthalmoplegie (INO), die sich in Form einer „Adduktionshemmung des nach nasal bewegten Auges mit dissoziiertem Nystagmus“ präsentiert.

1.1.6.5 Vegetative Funktionen

Blasen- und Mastdarmstörungen treten häufig zusammen auf und zeichnen sich durch eine sogenannte „Urge-Symptomatik“ bestehend aus Restharngefühl, Pollakisurie und Nykturie, letzteres Defizit durch eine Kombination aus Obstipation, Inkontinenz und schmerzhafter Darmentleerung aus. Auch Sexualstörungen können im Verlauf bei bis zu 80% auftreten.

1.1.6.6 Fatigue, Kognition und Psyche

Fatigue gilt als sehr häufiges und zugleich äußerst unangenehmes Symptom, bei dem die Patienten über eine „unkontrollierbare Erschöpfung und Energiemangel“ klagen. Kognitive Funktionen finden sich ebenso wie die Fatigue bei etwa 50% bereits zu Beginn der Erkrankung. Vor allem „Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitsfunktion, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, visuell-räumliche Wahrnehmung und exekutive Funktionen“ sind betroffen. Die MS ist aus psychischer Sicht durch eine emotionale Labilität mit eventuell folgender Depression oder Entwicklung eines Hirnorganischen Psychosyndroms gekennzeichnet (siehe 2.2.3).

1.1.7 Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) – der Standard zur klinischen Beschreibung der Behinderung

Schon lange ist man auf der Suche nach einer geeigneten Skala, die die Einschränkungen der Patienten durch die MS genau beschreibt, möglichst alle Komponenten der Klinik berücksichtigt und dabei auch den Verlauf detektieren kann. Der EDSS ist dabei die international am häufigsten verwendete Einteilung und gilt als Goldstandard. Auch die deutschen Leitlinien zur Multiplen Sklerose empfehlen ihre Erfassung unter dem Punkt „Untersuchung bei Verdacht auf MS“, sowie zur Therapieevaluation, da sie „als Ordinalskala zur Quantifizierung der

Behinderung“ genutzt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2014). Zur Erhebung der EDSS gehört die Einteilung der neurologisch-klinischen Symptomatik in acht Funktionssysteme mit Werten von 0 (=normal) bis 5/6, sowie die darauf basierende Stratifizierung eines Gesamtwerts von 0-10, wobei letztere Skala in halben Schritten verläuft (s. Anhang, Tabelle A1) (Kurtzke, 1983). Wichtig zu wissen ist dabei, dass ein EDSS-Wert bis 3,5 nur Einschränkungen in den Funktionssystemen mit sich bringt, die Patienten folglich weitgehend uneingeschränkt in ihrer Mobilität sind. Ab einem Ergebnis von ≥ 4 ist das klinische Bild mit Einschränkungen der Gangstrecke, sowie der Nutzung von einem Rollator oder Rollstuhl verbunden (Sharrack, 1996; Flachenecker, 2012). Kritik ist jedoch daran anzubringen, dass über den EDSS gewisse funktionelle Systeme, wie beispielsweise die Kognition, außer Acht gelassen werden, seine Sensitivität diesbezüglich also gering ausfällt (Marsh, 1980; Cohen, 1993; Flachenecker, 2012). Eine mögliche Ergänzung bietet in diesem Fall der Multiple Sclerosis Functional Composite (MFSC), welcher aus drei Untertests besteht und mit diesen Arm-, Beinfunktion und kognitive Leistungsfähigkeit evaluiert (s. Tabelle 3) (Fischer, 2001; Flachenecker, 2012).

Tabelle 2: Funktionssysteme der EDSS

Pyramidenbahn
Kleinhirn
Hirnstamm
Sensorium
Blasen- und Mastdarmfunktion
Sehfunktion
Zerebrale Funktion
Andere Funktionen

Dimension	Test	Messung
Arm	Streckbrett-Test (9-Hole-Peg-Test)	Mittlere Zeit für rechten und linken Arm
Bein	Gehstrecke	Zeit für 8 m (25 Fuß)
Kognition	PASAT 3 (Paced Auditory Serial Addition Test)	Serielle Addition über 3 min

Tabelle 3: Multiple Sclerosis Functional Composite (Flachenecker, 2012)

1.1.8 Diagnostik der MS

Durch die Variabilität der Klinik bedingt, fällt es schwer, eine einfache und schnelle Diagnostik der MS gewährleisten zu können. Somit gilt es auch heute noch die neurologischen Symptome der Patienten genau beschreiben und erfassen zu können, um zusammen mit einer Anamnese den Verdacht auf diese Erkrankung erheben zu können (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014).

Folglich listen die ersten entworfenen Kriterien zu dieser klinischen Diagnose Beschwerdebilder auf, die nach „Allison-Millar“ in die „frühe, wahrscheinliche und mögliche disseminierte Sklerose“ untergliedert werden konnten (Poser et al., 2001). 1965 wurden die „Schumacher-Kriterien“ zum Standard gesetzt, die eine ausgewogenere MS-typische Klinik, das Erkrankungsalter und den Ausschluss anderer Erkrankungen miteinbezogen (Poser et al., 2001; Deangelis et al., 2014). Durch das Einbinden von Laboruntersuchungen des Liquors (Nachweis oligoklonaler Banden und IgG-Synthese), Neuroradiologie anhand Läsionsnachweis im MRT sowie durch Elektrophysiologie kam es 1982 zur Veröffentlichung einer neuen Form von Diagnosekriterien, die jedoch nur zur Erfassung von Patienten für Forschungszwecke Verwendung fand: Die Poser-Kriterien (Poser et al., 2001; Köhler et al., 2012; Deangelis et al., 2014). Im Jahr 2001 wurden aufgrund der steigenden Bedeutung der Magnetresonanztomographie neue – und auch heute noch – gültige Kriterien festgelegt, die im Allgemeinen die Diagnose Multiple Sklerose sichern und international als Standard genutzt werden sollen (Deangelis et al., 2014). Diese so genannten „McDonald-Kriterien“ werden anhand dreier Eigenschaften, dem Auftreten von Schüben und der Darstellung von Läsionen in der Radiologie unter Einbindung von Bedingungen bezüglich des Liquors oder evozierter Potentiale definiert. Sie sind sensitiver und spezifischer als bisher und erfuhren durch drei Revisionen im Jahr 2005, 2010 und im Jahr 2017 eine Anpassung an den Forschungsstand, was ihnen

die Rolle des Goldstandards zukommen lässt (siehe Abb. 4) (Deangelis et al., 2014; Thompson et al., 2018).

Nach den Leitlinien zur Multiplen Sklerose ist ein Schub eine „neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Zusätzliche Bedingungen sind ein Persistieren der Beschwerden über mindestens 24 Stunden, die nach einem Intervall von 30 Tagen nach vorausgegangenen Schüben auftreten und die nicht durch das Uhthoff-Phänomen (Körpertemperaturänderung) oder Infektionen erklärbar sind (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Auf immunologischer Ebene entspricht ein Schub einem „fokalen oder multifokalen inflammatorischen, demyelinisierendem Event“ (Thompson et al., 2018).

Bezüglich der MRT-Befunde wird zur Diagnosestellung der Nachweis einer Dissemination in Ort und Zeit betont: Dabei ist eine örtliche Dissemination definiert durch mindestens eine Läsion in der T2-gewichteten Aufnahme in mindestens zwei von vier vorgegebenen Gebieten, nämlich periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder im Rückenmark (Swanton et al., 2006; Polman et al., 2011). Die zeitliche Bedingung ist durch eine neue Kontrastmittel-aufnehmende oder im T2-Bild sichtbare Läsion in einer beliebigen Folgeuntersuchung, die noch nicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik vorlag, sowie durch „eine nicht symptomatische Kontrastmittel aufnehmende Läsion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie MS, 2012) bestimmt (Polman et al., 2011). Über diese Modifikation wird eine Sensitivität von 77%, eine Spezifität von 90%, sowie eine Genauigkeit von 86% gewährleistet (Swanton et al., 2006).

Durch die aktuellste Remission der McDonald Kriterien aus dem Jahr 2017 erfolgt eine klare Definition des klinisch isolierten Syndroms und eine bessere Differenzierung zur Diagnosestellung einer MS bei einem betroffenen Patienten. Letzteres ist gleichzusetzen mit dem erstmaligen Auftreten eines Schubes ohne, dass weitere Diagnosekriterien einer MS bereits erfüllt sind, typischerweise in Form einer Retrobulbärneuritis, fokaler supratentorieller, Hirnstamm-bezogener oder zerebellärer Syndrome oder einer Myelopathie. Ist nun im MRT die zeitliche Dissemination nachweisbar sowie oligoklonale Banden im Liquor vorhanden, so kann die Diagnose der MS nun gestellt werden (Thompson et al., 2018).

Klinische Befunde	Weitere für die Diagnose MS nötige Befunde
Zwei oder mehr Schübe und objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen oder objektiver klinischer Nachweis einer Läsion und ein anamnestisch gesicherter Schub	Keine
Zwei oder mehr Schübe und objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination, belegt durch MRT oder im weiteren Verlauf klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft
Ein Schub und objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	Zeitliche Dissemination, belegt durch MRT oder im weiteren Verlauf klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft oder Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor cerebrospinalis
Ein Schub und objektiv klinischer Nachweis einer Läsion (klinisch isoliertes Syndrom)	Räumliche Dissemination, belegt durch MRT oder im weiteren Verlauf klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft UND Zeitliche Dissemination, belegt durch MRT oder im weiteren Verlauf klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft oder Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor cerebrospinalis

Tabelle 4 McDonald-Kriterien nach Thompson et al., 2018

Betont wird oftmals der Ausschluss von Differentialdiagnosen der MS. Die wichtigsten und gleichzeitig am schwersten Abzugrenzenden sind die Neuromyelitis Optica, die akut disseminierte Enzephalomyelitis, sowie die opticospinale MS im asiatischen Raum (Weitere s. Anhang, Tabelle A2) (Miller et al., 2008).

1.1.9 MS-Verlaufsformen

Die Heterogenität der Multiplen Sklerose fiel bei der Beschreibung ihrer Entwicklung und ihres Verlaufs bereits frühzeitig auf, sodass ein „remittierender“ und selten ein direkt progressiver Typ benannt wurde (McAlpine et al., 1957). Im Allgemeinen gilt, dass das Risiko einer größeren Behinderung mit der Diagnose einer progredienten Form höher ist, als das bei einer schubförmigen Variante (Weinshenker et al., 2000). Nach der US National Multiple Sclerosis Society wird seit 1996 zwischen vier unterschiedlichen Verlaufsformen der MS unterschieden:

1.1.9.1 Relapsing-remitting MS (RRMS)

Die schubförmige Variante der MS liegt bei etwa 80% der Patienten zu Beginn vor und geht mit ersten neurologischen Symptomen wie Sensibilitätsstörungen,

Optikusneuritiden, Ataxie und leichten motorischen Defiziten, Blasenschwäche oder Fatigue einher, die sich über einen tagelangen Zeitraum entwickeln, stabilisieren und mit einer Besserung des Zustands ohne Progression einhergehen. Das erstmalige Auftreten ist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr am häufigsten, Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. (Noseworthy, 2000).

1.1.9.2 Secondary progressive MS (SPMS)

Bei der sekundär-progredienten Verlaufsform treten nach einem initial schubförmigen Verlauf stetige Symptomverschlechterungen auf, sodass – 50-90% aller schubförmigen Patienten betreffend – eine retrospektive Änderung der Diagnose zur SPMS erfolgt (Weinshenker, 1989; Lublin, 2014). Weiterhin können zusätzlich Schübe, sowie Phasen mit Remission und Plateau auftreten (Flachenecker, 2012, S.61).

1.1.9.3 Primary progressive MS (PPMS)

20% aller Betroffenen leiden an der primär-progredienten Form, bei der von Beginn an ein an Symptomatik zunehmender Verlauf ohne Schübe vorliegt. Im Gegensatz zur SPMS liegen im MRT weniger entzündliche Läsionen vor – daher auch ein Versagen immunomodulatorischer Therapie-, der Onset liegt meist oberhalb des 40. Lebensjahres, Männer und Frauen sind mit gleicher Wahrscheinlichkeit betroffen (Weinshenker, 1998; Noseworthy, 2000).

1.1.9.4 Progressive-relapsing MS (PRMS)

Die seltenste und wohl aggressivste Form der MS wird aufgrund von Überlappungen mit den anderen Typen nur von manchen Autoren verwendet. Nach der US National Society of Multiple Sclerosis wird die PRMS nach der Diagnose der PPMS relevant, wenn im progressivem Krankheitsverlauf zusätzlich Schübe auftreten (Tullmann, 2004; <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>; 13.04.18, 10:20 Uhr). Seit der Einführung der Nomenklatur „aktive PP-MS“ und „nicht-aktive PP-MS“ kann die PRMS zur Deskription der Verlaufsform eliminiert werden (s. 1.1.9.7) (Lublin et al., 2013).

1.1.9.5 Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)

Mittlerweile gilt es auch das „clinical isolated syndrom“ (CIS bzw. klinisch isoliertes Syndrom, KIS) mit in die Beschreibung von Zustandsformen der MS aufzunehmen: 85% aller (sub-)akut Betroffenen entwickeln eine Multiple Sklerose bei Vorliegen einer im MRT sichtbaren Läsion der weißen Substanz, wodurch diese Bildgebung in diesem Fall zum entscheidenden Mittel für die Prognose und Diagnose wird (Miller, 2005).

1.1.9.6 Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)

Der MS vorgeschaltet wird nun auch ein „radiologically isolated syndrom“ (RIS, bzw. radiologisch isoliertes Syndrom, RIS) definiert, bei der eine Läsion als Zeichen einer entzündlichen Demyelinisierung vorliegt, ohne dass klinische Symptome auftreten, was als Vorbote einer späteren Erkrankung an MS gesehen wird (Lublin et al., 2013).

1.1.9.7 Aktive versus nicht aktive Stadien und progrediente versus nicht progrediente Verläufe der MS

Neuere präzisere Vorschläge zur Einteilung der MS sieht das Vokabular einer „aktiven, bzw. nicht aktiven“ Form „mit oder ohne Progression“ vor. Dabei ist mit einer „Aktivität“ der Erkrankung das Vorliegen neuer Gadolinium-aufnehmender Läsionen im cMRT nach in der Regel einjährigem Follow-up zu verstehen. Die Intervalle für die erneute Re-Evaluation des Erkrankungsstadiums kann dabei durch den behandelnden Arzt individuell festgelegt werden. Eine spinale Bildgebung soll möglichst bei Erstdiagnose und bei bestehender Klinik durchgeführt werden. Dabei soll zum besseren Verständnis explizit betont werden, dass ebenso ein schubförmiger Verlauf als „nicht-aktiv“ klassifiziert werden kann, falls in der Verlaufsuntersuchung keine neuen Schübe aufgetreten oder neue bzw. vergrößerte Kontrastmittel-aufnehmende Herden zu finden sind (Lublin et al., 2013).

Das „progressive“ Attribut lässt sich ebenso durch jährliche klinische Untersuchung und Bildgebung im Verlauf evaluieren und soll der genaueren Beschreibung der progredienten Verlaufsformen PPMS und SPMS dienen. Dadurch sollen relativ stabile klinische Verläufe betont werden. Weiteres Einbinden diagnostischer

Möglichkeiten wäre gewünscht, um diese Erweiterung der Verlaufsformen schnell und einfach durch zusätzliche „Marker“ sichern zu können (Lublin et al., 2013). Eine festgesetzte Nomenklatur zur Beschreibung der MS soll der zwischen-ärztlichen Kommunikation helfen und bietet Möglichkeit, individualisierte therapeutische Wege einzuschlagen. Dennoch ist stets eine dem Wissensstand der Zeit angemessene, regelmäßige Überarbeitung der Einteilung zur Optimierung der Behandlung von Nöten (Weinshenker et al., 2000).

1.1.10 Therapie der MS

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose unterscheidet man die akute Therapie des Schubs und des CIS, sowie verlaufsmodifizierende Interventionsmöglichkeiten als Basis- und Eskalationstherapie der RRMS. Die Behandlung der progredienten Verlaufsformen ist das „Hot Topic“ aktueller pharmakotherapeutischer Studien zur MS. Erstmals wurden im Laufe des Jahres 2017 erste Medikamente zur Therapie der progredienten Verlaufsformen europaweit zugelassen und werden in den Anfang 2018 veröffentlichten, neuen Therapieleitlinien der European MS Guidelines in ihrer Anwendung empfohlen. Auch eine Veröffentlichung mit dieser Modifikation der deutschen MS-Leitlinien ist in Kürze zu erwarten.

Die auf dem Markt vorhandenen Präparate zeichnen sich in Bezug auf MS durch eine Reduktion der Schubschwere und –häufigkeit – sprich einer Einstellung der Krankheitsaktivität -, sowie einer verminderten Krankheitsprogression aus (Weissert, 2013). Weiterhin gelten symptomatische Therapien als nicht zu vernachlässigen, die sowohl medikamentös als auch nicht-medikamentös zur Steigerung der Lebensqualität beitragen sollen.

1.1.10.1 Therapie des akuten Schubs und des CIS

Bei Vorstellung aufgrund eines akut auftretenden Schubs werden intravenös Glukokortikoide für regulär drei bis fünf Tage in einer Dosis von initial 500-1000 mg appliziert. Mittel der Wahl ist Methylprednisolon, zur Zusammensetzung der Dosis und der Dauer der Gabe gibt es unterschiedliche, geläufige Schemata (Noseworthy, 2000; Hoffmann, 2012; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Die Wirksamkeit der Steroide beruht auf der Immunsuppression, „Inhibition von Arachidonsäure-metaboliten, Hemmung der Degranulierung lysosomaler Enzyme,

Abnahme der Gefäßdilatation und Fibrinablagerung sowie einer Restauration der Blut-Hirn-Schranke“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Die Methylprednisolon-Stoßtherapie kann bei stark progredientem Verlauf auch bei der SPMS und der PPMS zur zeitweisen Verbesserung der Symptomatik führen (Hoffmann, 2012). Bei einer trotz Kortikosteroid-Therapie persistierenden Symptomatik nach einem akuten Schub, ist das Durchführen einer Plasmapherese in Erwägung zu ziehen: Bei diesem Verfahren werden „zelluläre und flüssige Blutbestandteile extrakorporal“ und das antikörperhaltige Plasma durch Humanalbumin ersetzt. In naher Zukunft könnte auch die Immunadsorption zunehmend relevant werden, bei der nach Bereinigung das körpereigene Plasma zugeführt wird (Köhler, 2012). Während der Erfolg der Plasmapherese durch Studien belegt ist, muss die Datenlage bei letzterem Verfahren noch erweitert werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014; Köhler, 2012).

Bei der Therapie der frühen MS bzw. des CIS kommen parenteral (s.c. oder i.m.) applizierte Interferone (IFN) sowie Glatirameracetat (s.c.) zur Anwendung: Erstmals wurden rekombinante Interferone 1993 zugelassen, heute sind fünf Präparate auf dem Markt: Nämlich zwei Interferone $\beta 1b$ (BetaseronTM und ExtaviaTM) sowie drei Vertreter des INF $\beta 1a$ (AvonexTM, RebifTM und PlegidryTM). Sie alle gehören zu den „new biological entities“ (NBE). Zu dieser Gruppe gehören Antikörper oder andere therapeutische Proteine (Weissert, 2013). Die Wirkungsweise der Interferon-beta-Präparate erfolgt auf antiviraler, antiinflammatorischer, sowie immunomodulatorischer Ebene, bedingt durch eine Modulation von an der Entzündung beteiligter Zellen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Diese und auch das Glatirameracetat (CopaxoneTM) sind in der Lage die Schubfrequenz um etwa 30% herabzusetzen (Noseworthy, 2000; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014). Glatirameracetat (CopaxoneTM) zählt ebenso zur Gruppe der NBE und stellt ein Polypeptid dar, das vor allem die Antigenpräsentation und den Zytokin-Haushalt beeinflusst (Weissert, 2013). Durch diese Präparate hervorgerufene Nebenwirkungen sind Irritationen der Injektionsstelle mit möglicher Folge einer Lipoatrophie, Auftreten grippeähnlicher Symptome vor allem bei den IFNs und im Zusammenhang mit Glatirameracetat eine Postinjektions-Reaktion, die mit Enge in der Brust, Atemnot und Herzklopfen einhergeht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2014).

1.1.10.2 Therapie der progredienten Verlaufsform

Mit der Neuzulassung von immunmodulativen MS-Medikamenten für die progredienten Verlaufsformen – insbesondere der PPMS – und der dazugehörigen Veröffentlichung neuer europäischer Therapieleitlinien im Januar 2018, lässt sich wohl nahezu von einem Meilenstein in der MS-Therapie sprechen.

Ocrelizumab ist ein humanisierter CD20-Antikörper mit besserer Verträglichkeit wie Rituximab und ist das erste Medikament, das für die Therapie der PPMS zugelassen wurde (Montalban et al., 2018). In zwei großen Phase III Studien, der OPERA-Studie mit MS-Patienten mit schubförmigen Verlauf, sowie der ORATORIO-Studie mit PPMS-Patienten, wurde Ocrelizumab mit einer Interferon-, bzw. Placebo-Therapie verglichen. Dabei konnte in der OPERA-Studie unter der Therapie mit Ocrelizumab eine nachweislich geringere Schubrate und Behinderungsprogression erzielt werden. Zudem zeigte sich die Rate ernster Infektionen geringer, als unter der Interferon-Therapie (Montalban et al., 2018). Verglichen mit einem Placebo, scheint Ocrelizumab bei PPMS-Patienten die Krankheitsprogression auch bereits bei jüngeren Patienten aufhalten zu können (Montalban et al., 2017). Wenn auch die Verträglichkeit aktuell als gut einzuschätzen ist, sind noch weitere Untersuchungen von Nöten, um Langzeitfolgen der Therapie zu erfassen. Aktuell wird ein möglicherweise erhöhtes Aufkommen von Neoplasien diskutiert.

Für die Therapie der aktiven SPMS darf die Verwendung von Cladribin, Ocrelizumab und Mitoxantron bedacht werden. Eine Übersicht zu den Zulassungen der MS-Medikation abhängig von der Verlaufsform ist am Ende dieses Kapitels zu finden.

1.1.10.3 Symptomatische Therapie

Der symptomatischen Therapie wurde in den letzten Jahren ein hoher Stellenwert zugesprochen, da sie vor allem den Nutzen hat, die Lebensqualität des Patienten zu steigern (Hoffmann & Block, 2012). Dabei gilt es vor allem abzuwägen, wann ein solcher Ansatz sinnvoll ist und insbesondere auch nicht-medikamentöse Möglichkeiten in Betracht zu ziehen sind. Folgende Tabelle zeigt mögliche Interventionswege auf:

Symptomatik	Konservative Intervention	Pharmakologische Therapie
Ophthalmologie • Optikusneuritis & Parese der Augenmuskeln, • Nystagmus	Sonnenbrille bei lichtempfindlichen Augen	• Hochdosierte Kortikosteroide • Memantin, Garbapentin, Aminopyridin
Fatigue	Kräfteeinteilung, Bewegung/Sport, Kühlen	Amantadin, Aminopyridin, Modafinil, Acetyl L-carnitin, Dalfampridin, Antidepressiva
Neuralgien • Trigeminusneuralgie		Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin, TCAs, Operation • Carbamazepin, Kortison
Spastik • First-Line • Neure Ansätze/Weitere Interventionsmöglichkeiten • Second-Line	Physiotherapie	• Baclofen(-pumpe), Tizanidin • Botulinum-Toxin, Cannabis, Gabapentin • Dantrolen, Tolperison
Eingeschränkte Gehfähigkeit	Physio- und Ergotherapie	Fampridin (Fampyra) (Bei 1/3 der MS-Patienten: Besserung der Gehstrecke); 4-Aminopyridin
Sprech- und Schluckstörungen	Logopädie, parenterale Ernährung, Sonden, PEG	Kortison (bei Schub), Spastik-Medikation
Blasenfunktionsstörung • Speicherstörung • Entleerungsstörung	Einteilung der Trinkmenge, Physiotherapie, Katheter	• Anticholinergika, α -Adrenergika • Cholinergika, α -Blocker
Mastdarmstörungen • Obstipation • Inkontinenz	Biofeedback, Ernährungsumstellung	• Laktulose, Laxantien • Loperamid, Anticholinergika
Sexualfunktionsstörungen • Erektile Dysfunktion • Lubrikationsstörung	Hilfsmittel (Vibrator, Salben, Gleitmittel)	• PDE-Hemmer, Yohimbin, Apomorphin, PG-Injektion • Androgentherapie
Epilepsie		Antikonvulsiva, Benzodiazepine
Ataxie & Tremor	Krankengymnastik, Ergotherapie, Kühlen	Isoniazid, Kannabinoide, Tiefenhirnstimulator
Kognition	Hirnleistungstraining	Therapie von Fatigue & Depression, Donepezol, Memantin
Psychische Störungen	Psychotherapie	Antidepressiva, atypische Neuroleptika

Tabelle 5: Symptomatische Therapie der MS (de Sa, 2011; Frohman, 2011; Hoffmann & Block, 2012)

Weiterhin gibt es auch vielversprechende Ansätze MS mit Hilfe von Stammzelltransplantationen zu therapieren. Stets wird es auch Aufgabe der Forschung bleiben, neue Interventionsmöglichkeiten zu finden, um die Behandlung noch effektiver und möglichst Nebenwirkungsarm zu gestalten. Im Allgemeinen muss aber betont werden, dass es in der heutigen Zeit die schwierige Aufgabe des behandelnden Arztes ist, für jeden Patienten den passenden therapeutischen Weg rauszusuchen, um eine möglichst hohe Lebensqualität bei möglichst geringer

Krankheitsprogression gewährleisten zu können. Hierfür soll die Therapie laut Leitlinien von den Charakteristika des Patienten, der Krankheitsschwere und Krankheitsaktivität, dem Sicherheitsprofil des Medikaments und der Zugänglichkeit des Medikaments abhängig gemacht werden (Montalban et al., 2018). Die folgende Tabelle fasst die zugelassenen Medikamente mit ihrer Indikation zusammen:

Wirkstoff	Handelsname	Applikation	Einzel-dosis	CIS	RRMS		SPMS		PPMS
					Basis	Eska-lation	Mit Schüben	Ohne Schübe	-
INF β 1b	Betaseron™	s.c., tägl.	8 Mio i.U.	+	+		+	(+)	
INF β 1a	Avonex™	i.m., 1x/Woche	6 Mio i.U.	+	+				
INF β 1a	Rebif™	s.c., 3x/ Woche	44 mg	+	+		+		
INF β 1b	Extavia™	s.c., tägl.	8 Mio i.U.	+	+		+	(+)	
Glatirameracetat	Copaxone™	s.c., tägl.	20 mg	+	+				
Natalizumab	Tysabri™	i.v., 1x/Mo.	300 mg			+			
Fingolimod	Gilenya™	oral, 1x tägl.	0,5 mg			+			
Teriflunomid	Aubagio™	oral, 1x tägl.	7/14 mg		+				
Dimethylfumarat	Tecfidera™	oral, 2x tägl.	240 mg		+				
Alemtuzumab	Lemtrada™	i.v., tägl. für 5d, nach 12 Mo. 3d	12 mg			+			
Daclizumab	Zinbryta™	s.c, 1x/Mo.	150 mg			(+)*			
Mitoxantron	Ralenova™	i.v., jeden 3. Monat	12 mg/m ²			+	+	(+)	
Cladribin	Mavenclad™	oral, 1 x tägl.	3,5 mg/ kg KG			+	+		
Ocrelizumab	Ocrevus™	i.v., jeden 6. Monat	600 mg			+	+		+

Tabelle 6: Zugelassene Medikamente zur Therapie der Multiplen Sklerose, *Rücknahme der Marktzulassung für Daclizumab im März 2018 (s. 1.1.10.2.2) (Weissert, 2013 & 2014; Montalban et al., 2018)

1.2 Fahrtauglichkeit

1.2.1 Definition von Fahrtauglichkeit

Der Begriff Fahrtauglichkeit – oder synonym Fahreignung – beinhaltet viele Voraussetzungen, die erfüllt werden müssen, damit eine Fahrerlaubnis erteilt werden kann. So alltäglich, wie das Führen von Kraftfahrzeugen auch ist, findet es in dem Straßenverkehrsgesetz (StVG) und der Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV) genaue Rahmenbedingungen und Richtlinien, die zur öffentlichen Sicherheit im Verkehrswesen beitragen sollen. Obwohl die Erteilung der Fahrerlaubnis laut StVG §2 Absatz 2 einige zu erbringende Voraussetzungen aufzeigt, stellt die Definition von Fahrtauglichkeit, wonach nur „derjenige zum Führen von Kraftfahrzeugen geeignet ist, der die notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllt und nicht erheblich oder nicht wiederholt gegen verkehrsrechtliche Vorschriften oder gegen Strafgesetze verstoßen hat.“ (§2 Absatz 4 StVG) den Punkt dar, der „eine situationsunabhängige und zeitlich stabile Eigenschaft - ein Persönlichkeitsmerkmal“ (Begutachtung psychischer Störungen, Schneider et. al., 2010, S.405) – beschreibt. Somit wird die medizinisch individuelle Verfassung aller Betroffenen in den Vordergrund gestellt, wodurch im Fall von Krankheit die Fahrerlaubnis angezweifelt werden kann. Hierzu bietet die FeV §11, zusammen mit den Anlagen 4 und 5 ausführlichere, sowie teils präzisere Angaben, die beispielsweise in Form einer tabellarischen Darstellung „häufiger vorkommende Erkrankungen und Mängel, die die Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen längere Zeit beeinträchtigen oder aufheben können“ (Anlage 4 Absatz 1), enthält. Um in dort genannten Krankheitsfällen die Entscheidungsfindung in der Medizin zu erleichtern, wurden von der Bundesanstalt für Straßenwesen zusätzlich „Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung“ veröffentlicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass hierbei nur „körperlich-geistige Mängel“ einbezogen werden, welche die „Leistungsfähigkeit eines Kraftfahrers häufig längere Zeit beeinträchtigen oder aufheben.“ (Gräcmann et al., 2017, Seite 10, Zeile 5 ff.). Von der Fahreignung abzugrenzen ist der Begriff, der Fahrtüchtigkeit. Letzterer beschreibt einen aktuellen zeit- und situationsbezogenen Zustand, während die Fahrtauglichkeit zeitlich stets stabil und situationsunabhängig ist.

1.2.2 Erfassung und Beurteilung von Fahrtauglichkeit

Autofahren ist für unsere heutige Zeit eines der wichtigsten Privilegien, nahezu schon eine Selbstverständlichkeit. Nach einer statistischen Erhebung des Bundesministeriums für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung aus dem Jahr 2017 werden in Deutschland täglich 3,2 Mrd. Personenkilometer zurückgelegt, davon 2,4 Mrd. Personenkilometer mit dem „Motorisierten Individualverkehr“, also hauptsächlich mit dem Personenkraftwagen (PKW) (Infas, 2018). Somit versteht sich auch, dass der Verlust der Fahrerlaubnis eine erhebliche Belastung und Veränderung im Leben von Betroffenen darstellt. In der vorherigen Erhebung aus dem Jahr 2008 gaben 58 Prozent aller in irgendeiner Form behinderten Personen an, dass sie sich durch ihre Erkrankung in ihrer Mobilität eingeschränkt fühlen (Infas, 2010). Das verlangt ein sicheres und gut geregeltes Verfahren zur Erfassung der Fahrtauglichkeit, um ein Verbot für die Nutzung eines Kraftfahrzeugs zu rechtfertigen. Drei Begebenheiten fordern dabei nach rechtlicher Grundlage eine genauere Prüfung der Fahreignung: Die „Selbstprüfungspflicht des Kraftfahrers“, die „Aufklärungspflicht des Arztes“, sowie das „Fahreignungsgutachten“ (Fries et al., 2005). *„Wer sich infolge körperlicher oder geistiger Beeinträchtigungen nicht sicher im Verkehr bewegen kann, darf am Verkehr nur teilnehmen, wenn Vorsorge getroffen ist, dass er andere nicht gefährdet“ (FeV §2 Absatz 1).* So zeigt der Gesetzgeber auf, dass unabhängig von einem Fortbewegungsmittel, stets ein eigenverantwortliches Verhalten bei Betreten von Gehwegen und Straßen erwartet wird, weiterhin auch das Hinterfragen der eigenen Fahrtüchtigkeit und - längerfristig gesehen - der eigenen Fahrtauglichkeit. Bei jeglichem Zweifel wird das eigenständige Aufsuchen ärztlichen Rates gefordert (Wilkes, 2008). Die ärztliche Aufklärungspflicht findet ihren Ursprung im „verfassungsrechtlichen Selbstbestimmungsrecht über Leib und Seele“ (Fries, 2008) in Artikel 1 und 2 des Grundgesetzes. Ein Patient, dessen mangelnde Fahreignung durch den Arzt erkannt wird und der sich durch Autofahren in Gefahr bringen kann, muss von diesem darüber dokumentationspflichtig in Kenntnis gesetzt werden. Anderenfalls verletzt er seine Aufklärungspflicht und kann beispielsweise nach einem Autounfall des Patienten schadensersatzpflichtig in die Verantwortung gezogen werden (BGB §823; Wilkes, 2008). Sollten behördliche Zweifel an der Fahreignung bestehen, legt § 2 Absatz 8 des StVG fest, dass ein Gutachten dazu befähigter Personen (z. B. Verkehrsmediziner) (siehe FeV §11 Absatz 2) vorgelegt

werden muss. Diese wird nach § 42 Absatz 1 der FeV in Form einer verkehrspädagogischen, sowie einer verkehrspsychologischen „Teilmaßnahme“ beurteilt. Erstere „zielt auf die Vermittlung von Kenntnissen zum Risikoverhalten, die Verbesserung der Gefahrenkognition, die Anregung zur Selbstreflexion und die Entwicklung von Verhaltensvarianten ab“ (§42 Absatz 2 FeV). Hingegen ist die Verkehrspsychologie dazu da „dem Teilnehmer Zusammenhänge zwischen auslösenden und aufrechterhaltenden Bedingungen des regelwidrigen Verkehrsverhaltens aufzuzeigen. Sie soll beim Teilnehmer Reflexionsbereitschaft erzeugen und Veränderungsbereitschaft schaffen“ (§42 Absatz 6 FeV). Zur Erfassung der verschiedenen Komponenten, die Fahrtauglichkeit beurteilbar machen, gibt es unterschiedliche Herangehensweisen: Die „Leitlinien zur Beurteilung der Fahreignung bei neurologischen Erkrankungen“ setzen hier stets die Erhebung einer aktuellen Untersuchung voraus, die ggf. mit einer Elektroenzephalographie (EEG), einer Elektromyographie (EMG), einer Elektroneurographie (ENG) und Ultraschall je nach Erkrankungsbild ergänzt wird. Zur Erfassung der geistigen Leistungsfähigkeit werden objektivierbare Tests aus der Neuropsychologie verwendet, „ohne konkretere Tests vorzugeben“ (Fries, 2008). Im Allgemeinen ist diese mentale Fitness gegeben, wenn die Normgrenze „Prozentrang 16“ (PR) „in allen eingesetzten Leistungstests erreicht oder überschritten“ wurde (Gräcman et al., 2017, 2.5, S.12). Bei den Testverfahren zur Erstellung eines Gutachtens, werden standardisierte, computergesteuerte Programme verwendet, die die Beurteilung der in Anlage 5 der FeV geforderten Qualitäten Belastbarkeit, Orientierungs-, Reaktionsfähigkeits-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung ermöglichen. Dafür zugelassene, verwendete Testsysteme sind „Action-Reaktion-Testsystem (ART2020) des Kuratoriums für Verkehrssicherheit (KfV) in Wien, das Testsystem Corporal der Firma Vistec AG sowie das Wiener Test System der Firma Schuhfried AG“ (WTS) (Begutachtung im Verkehrsrecht, Strohbeck-Kühner, 2012, S.161). Dabei ist Leistungsfähigkeit gegeben, wenn in der „Mehrheit der eingesetzten Verfahren mindestens ein Prozentrang von 33“ erreicht wird, bei einem Prozentrang von unter 16 ist auch hier keine Fahreignung zu erteilen (Handbuch des Fahrerlaubnisrechts, Schué, 2007). Sollte sich der „Inhaber der Fahrerlaubnis als ungeeignet“ erweisen, so dass diese nicht mehr erteilt werden kann, regelt §46 in den Absätzen eins und zwei FeV dessen Entziehung. Bei bedingter Fahrtauglichkeit kommt es durch die zuständige Behörde ebenso zu festgesetzten Einschränkungen für den

Fahrzeugführer. Betont wird hier vor allem die Beachtung möglich vorliegender „Erkrankungen oder Mängel“, was wiederum aufzeigt, wie zügig die Fahreignung bei Betroffenen mit gesetzlichem Vermerk angegriffen wird.

Voraussetzungen für Fahreignung nach §11 FeV mit Anlage 4 & 6	Testverfahren im Rahmen der Erlangung des Führerscheins	Testverfahren im Rahmen verkehrspsychologischer Diagnostik mit dem Wiener Testsystem Verkehr
Körperliche Anforderung	Problem: Keine genauere Definition im StGB und in der FeV gegeben	
Geistige Anforderung		
Voraussetzung in der Fahrerlaubnisprüfung nach § 15ff. FeV	Testverfahren im Rahmen der Erlangung des Führerscheins	Testverfahren im Rahmen verkehrspsychologischer Diagnostik mit dem Wiener Testsystem Verkehr
Theoretische Prüfung (ausreichende Kenntnisse gesetzlicher Vorschriften, umweltbewusste + energiesparende Fahrweise; Vertraut mit Gefahren des Straßenverkehrs und den zur Abwehr erforderlichen Verhaltensweisen)	Beurteilung nach Ermessen des Prüfers	Inventar, verkehrsrelevanter Persönlichkeitseigenschaften; Wiener Risikobereitschaftstest Verkehr
Praktische Prüfung (technischen Kenntnisse über Führen eines Fahrzeugs, ausreichende Kenntnisse einer umweltbewussten und energiesparenden Fahrweise mit Anwendung)	Beurteilung nach Ermessen des Prüfers	Kein Testverfahren
Voraussetzungen für das Bestehen einer verkehrsbezogenen Leistungstestung im Rahmen einer verkehrsmedizinischen Untersuchung	Testverfahren im Rahmen der Erlangung des Führerscheins	Testverfahren im Rahmen verkehrspsychologischer Diagnostik mit dem Wiener Testsystem Verkehr
Belastbarkeit	Kein Testverfahren	• Determinationstest
Orientierung	Kein Testverfahren	• Adaptiver Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest • Linienverfolgungstest
Reaktionsleistung	Indirekt Gefahrenbremsung, kein Testverfahren	• Reaktionstest, • Determinationstest
Aufmerksamkeitsleistung	Kein Testverfahren	• Cognitrone, • Adaptiver Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest • Trackingabweichung
Konzentrationsleistung	Kein Testverfahren	• Cognitrone

Tabelle 7: Voraussetzung an den Kraftfahrer abhängig von der gesetzlichen Situation

1.2.3 Fahrtauglichkeit bei der Multiplen Sklerose

Die Krankheit der 1.000 Gesichter – die Vielfalt der Symptome, sowie der klinischen Verläufe lassen bereits darauf schließen, dass die Beurteilung der Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten nicht pauschal festgelegt werden kann. Jedoch ist nicht abzustreiten, dass vorkommende visuelle, motorische, kognitive, somatosensorische, exekutive Beschwerden und Fatigue mit einer Einschränkung der Fahreignung verknüpft sein können (Küst und Dettmers, 2014). Dennoch findet das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose in den Begutachtungsleitlinien zur Krafftahreignung nur eine untergeordnete Nennung und wird bisher nicht eigenständig unter den „Krankheiten des Nervensystems“ gelistet. Dennoch folgte in den letzten Jahren wohl eine vermehrte Auseinandersetzung mit dem Thema Fahrtauglichkeit bei MS, was sich in den Leitlinien widerspiegeln lässt. Während die Begutachtungsleitlinien aus dem Jahr 2014 nur festlegten, dass Entscheidungen bezüglich der Fahrerlaubnis Betroffener stets im „Einzelfall“ und „individuell“ unter der „Berücksichtigung der Begutachtungsleitlinien zu Krankheiten des Nervensystems sowie der „Sicherheitsmaßnahmen bei körperbehinderten Kraftfahrern““ ((Gräcmann et al., 2014, 3.10, S.54) zu treffen sind, folgt in der aktualisierten Fassung von 2017, dass eine „intensive Fahrprobe“ durch einen amtlich anerkannten Prüfer zur Beurteilung von Nöten ist (Gräcmann et al., 2017, 2.15, S.142). Erstmals wird also ein Vorgehen formuliert, welches eine situationsadäquate Beurteilung der Behinderung zulässt. Diese Formulierung schützt MS-Patienten mit milder Krankheitsausprägung vor einem zu raschen und unnötigen Entzug ihrer Fahrlizenz, lässt jedoch offen, ab wann eine genauere diagnostische Abklärung zur Beurteilung ihrer Fahreignung indiziert oder gar unumgänglich ist. Auch in den „Leitlinien zur Beurteilung der Fahreignung bei neurologischen Erkrankungen“ aus dem Jahr 2005 wird darauf hingewiesen, dass jede Entscheidung zur Fahreignung stets im „Einzelfall“ zu treffen ist und von einem „konkreten Gefährdungsmoment“ auszugehen zu sein muss (Fries et al., 2005). In die Beurteilung seien sowohl „körperliche als auch geistige Leistungsvoraussetzungen“ miteinzubeziehen, wobei motorische und sensible Funktionsstörungen im Vordergrund stehen würden. Hingegen zeigen bisherige Forschungen, dass Veränderungen der geistigen Leistungsfähigkeit hauptsächlich den Grund für den Verlust der Fahreignung darstellen, hierzu zählen die

Komponenten Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, sowie kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (Fries et al., 2005). Um bei den heterogenen Ausprägungen der Multiplen Sklerose laut Küst und Dettmers (2014) eine valide Beratung zur Fahrtauglichkeit durchführen zu können, ist die Bewertung verschiedener Funktionssysteme von Nöten:

1.2.3.1 Sehvermögen

Verschlechterungen des optisch-visuellen Apparates gehören bei circa 50% der Erkrankten zu den beklagten Erstsymptomen (Mowry et al., 2007), bis zu 90% der Betroffenen beschreiben Probleme im Laufe Ihrer Erkrankung (Jacobs et al., 2004). Optikus- und Retrobulbärneuritiden zählen zu den häufigsten visuellen Symptomen der MS. Retrobulbäre Neuritis ist bei etwa 30% aller MS-Patienten (Hacke, 2010, S.506) eines der auftretenden Erstsymptome, sie kann sowohl ein- als auch beidseitig auftreten. Auch im Hirnstamm gelegene Läsionen können zu Doppelbildern und somit zur Beeinträchtigung der Sehleistung beitragen (Küst und Dettmers, 2014). Daraus können Einschränkungen des Gesichtsfelds, der Farbwahrnehmung als auch Visusverluste folgen. So ist nach beidseitiger Sehnervenentzündung nach Anlage 6 FeV eine Perimetrie anzuordnen und um eine ophthalmologische Stellungnahme zu bitten. Hingegen sind einseitige Gesichtsfelddefekte aufgrund der Adaption an einäugiges Fahren meist nicht von Relevanz. Ein horizontales Gesichtsfeld von 120° ohne Doppelbilder innerhalb der zentralen 20° ist Voraussetzung zur Fahreignung (Burmann et al., 2008). Bei Vorliegen einer kompletten homonymen Hemianopsie oder nicht ausgleichbaren Doppelbildern ist eine Teilnahme vom Straßenverkehr definitiv auszuschließen (Fries, 2008).

1.2.3.2 Motorik: Paresen und Ataxie

Zentrale Paresen gehören ebenso zu den häufigen Symptomen MS-Erkrankter, wobei sie distal stärker ausgeprägt sind als proximal (Hacke, 2010, S.507). Je nach Betroffenheit ist die Einschätzung dieser Beeinträchtigung im Hinblick auf das Führen eines Fahrzeugs einfacher, zusätzlich ist eine Kompensation der Behinderung mittels Verwendung eines Automatikgetriebes oder einer Handsteuerung am Lenkrad in Erwägung zu ziehen. Ataxien sollen laut den Begutachtungsleitlinien zur

Kraftfahreignung individuell beurteilt werden (Gräcmann et al., 2017, 2.0, S.61) und stellen damit eine besondere Anforderung an den Gutachter: Während eine „Gangataxie per se kein Ausschlusskriterium“ ist, kann eine Extremitätenataxie über Probleme in der Bedienung von Lenkrad, Schaltknüppel und Pedalen ein Grund zur Entzug der Fahreignung sein (Küst und Dettmers, 2014). Auch Marcotte beschreibt, dass die größte Einschränkung, die Nutzung der Fußpedale ist, wie sie MS-Patienten mit einer beinbetonten Spastik erleben (Marcotte et al., 2008).

1.2.3.3 Kognition und Exekutivfunktionen

„Bei etwa 50–70% der Patienten findet man in Abhängigkeit vom Verlaufstyp kognitive Beeinträchtigungen“ (Hacke, S.507). Die hierbei am häufigsten auftretenden Defizite betreffen Aufmerksamkeit und Gedächtnis, welche auf „Läsionen in für diese Leistungen wichtigen kortikalen Arealen“ zurückzuführen sind (Hacke, 2010, S.507). Die FeV setzt in Anlage 5 Punkt 2 voraus, dass zum Erhalt einer Fahrerlaubnis Anforderungen bezüglich Belastbarkeit, Konzentrations-, Orientierungs- und Aufmerksamkeitsleistung, sowie Reaktionsfähigkeit erfüllt sein müssen. Unter Berücksichtigung bisheriger Forschungen zur Beeinträchtigung von Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten durch kognitive Defizite (siehe dazu Kap. 2.2.4) stellt dieser Faktor wohl die größte Hürde zum Erhalt der Fahreignung für die Betroffenen dar. Auch psychiatrische Faktoren müssen in eine umfassende Beurteilung eingeschlossen werden und fordern eine „sicherheitsbewusste Grundhaltung, psychische Stabilität, geringe Risikobereitschaft und Fähigkeit zur Selbstkontrolle“ (Küst und Dettmers, 2014). Des Weiteren ist bei einer Lebenszeitprävalenz von 50% das Auftreten von Depression bei MS-Patienten im Hinblick auf Fahreignung ein relevantes Thema (Feinstein et al., 2011).

1.2.3.4 Fatigue

50-90% der MS-Patienten beklagen Fatigue, eines der am häufigsten vorkommenden, aber am wenigsten verstandenen Symptome (Janahrdan et al., 2002; Chipchase et al., 2003). Chipchase erörtert, dass MS-Patienten mit Fatigue signifikant kürzere Strecken und kürzere Zeit Auto fahren als vor Ihrer Erkrankung. Sie zeigten also durch das Umstellen ihrer Fahrgewohnheiten die Entwicklung eines Störungsbewusstseins auf. Während die Begutachtungsleitlinien zu Kraftfahreignung

Fatigue bisher nicht listet, wird Fahrtauglichkeit bei Tageschläfrigkeit ausgeschlossen. An dieser Stelle ist es umso wichtiger, die oftmals synonym verwendeten – oder als Müdigkeit bezeichneten – Begriffe voneinander abzugrenzen (Shen et al., 2006).

Bei einer solchen Vielfalt an Symptomen und derer Kombinationen ist ein weiterer Faktor mit hoher Bedeutung die Entwicklung eines Störungsbewusstseins beim Betroffenen. Nicht nur zur Beratung, sondern auch zur Ausbildung möglicher Kompensationsmechanismen ist es von Bedeutung, dass Patienten in der Lage sind Ihre Tagesform beurteilen und einschätzen zu können (Küst und Dettmers, 2014). So beschreibt Griffen (2011), dass das Ergebnis seiner neuropsychologischen Testbatterie bei Autofahrern, die sich Ihrer Einschränkung nicht bewusst sind, signifikant zu deren Fahrleistung war, während es bei problembewussten Patienten keinen Zusammenhang gab, wohl also die Ausprägung von Kompensationsmechanismen die Fahrleistung verbessert haben könnte. „Unter Kompensation wird die Behebung oder der Ausgleich von Leistungsmängeln oder Funktionsausfällen bzw. fahreignungsrelevanten Defiziten durch andere Funktionssysteme verstanden“ (Gräcmann et al., 2017, 2.6, S.13). Kompensation ermöglicht somit den Einsatz technischer oder medizinischer Mittel zur Umgehung von physischen Einschränkungen, wie beispielsweise behindertengerechte Fahrzeugmodelle, Protheseneinsatz und Medikamente. Weiterhin können auch psychische Leistungseinbußen durch Vorsicht, Verzicht von Autofahren bei schlechtem Wetter oder bei Dunkelheit ausgeglichen werden, wobei dies natürlich nur begrenzt möglich ist und somit nach den Begutachtungsleitlinien als kritisch verwirklichtbar anzusehen ist: *„Eine risikoarme Verkehrsteilnahme ist bei bedingter Eignung nur dann gewährleistet, wenn der betreffende Kraftfahrer die erforderliche Sensibilität, Kritikfähigkeit und die nötige Zuverlässigkeit besitzt, um die geforderte Verfügbarkeit der notwendigen kompensatorischen Funktionen für eine situationsangepasste Leistung aufrecht zu erhalten und einsetzen zu können, d. h. die Regeln des Straßenverkehrs und die Auflagen und Beschränkungen der Fahrerlaubnis zu beachten.“* (Gräcmann et al., 2017,2.6, S.14). Es gilt also die Anforderungen an Gutachter und Testsystem weiterhin hoch zu halten, sowie Betroffene engmaschig zu beraten. Ebenso muss betont werden, dass in Folge des progredienten- oder unvorhersehbar schubförmigen Verlaufs der Multiplen Sklerose häufige und regelmäßige neurologische Untersuchungen und Validierungen der

Fahreignung von Nöten sind (Fries et al., 2005). Wünschenswert wäre eine differenziertere und genauere Kategorisierung der am ehesten für den Verlust der Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten verantwortlichen Ausfällen jeglichen Funktionssystems finden zu können.

1.2.4 Bisherige Erkenntnisse zur Fahrtauglichkeit bei Multipler Sklerose sowie die Bedeutung der Arbeit für diese Thematik

Die Tatsache, dass MS die Fahrtauglichkeit beeinträchtigen kann, ist wohl kaum in Frage zu stellen. In einer über einen Zeitraum von zehn Jahren andauernden dänischen Erhebung konnte aufgezeigt werden, dass MS-Patienten 3,4 Mal häufiger nach Verkehrsunfällen in notfallmedizinischer Behandlung waren als die Probanden der gesunden Kontrollkohorte. Das Unfallrisiko ist bei den Erkrankten gegenüber Nichtbetroffenen also erhöht (Lings et al., 2002; Kotterba et al., 2003). Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass

Patienten mit mildem bis moderatem Krankheitsverlauf kaum signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu gesunden Vergleichskontrollen aufweisen (Devos et al., 2013): Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurde der EDSS verwendet, wobei eine milde Betroffenheit bei EDSS ≤ 3 , eine moderate bei EDSS 3,5-6 vorlag. Einzig geteilte Aufmerksamkeit war

dabei als signifikant unterschiedlich zwischen beiden Kohorten zu beschreiben, die MS-Patienten bearbeiteten die Aufgaben zusätzlich ungenauer und langsamer. Hingegen konnte Schultheis et al. (2009) detektieren, dass Studienpatienten mit mildem EDSS (≤ 4) signifikant besser in dem Fahreignungstest „behind-the-wheel“ abgeschnitten haben als diejenigen mit einem hohen EDSS ($\geq 4,5$). Weiterhin ist je nach Beeinträchtigung ein Unterschied in der Fahrfrequenz festzustellen (siehe Abbildung 1). MS-Patienten mit einem hohen EDSS fahren beispielsweise deutlich seltener Auto als Patienten mit moderatem EDSS. Letztere wiederum nutzen ihr Kraftfahrzeug dennoch seltener als gesunde Vergleichskontrollen (Schultheis et al.,

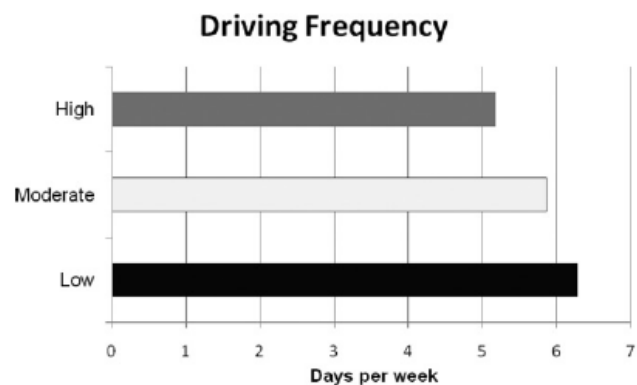


Abbildung 1: Fahrfrequenz bei drei unterschiedlichen Graden der Beeinträchtigung von MS-Patienten (Schultheis et al., 2009)

2009). An dieser Stelle gilt es zu betonen, dass die Krankheitsdauer dabei an sich keinen Einfluss auf die Fahreignung zu haben scheint, lediglich der Verlauf sei für eine Aussage entscheidend (Shawaryn et al., 2002; Ryan et al., 2009). Es ist jedoch als problematisch anzumerken, dass der EDSS einen rein sensomotorischen Marker für die Einstufung der Erkrankung darstellt und somit den Einflussfaktor „Kognition“ aus der Fahreignungsdiagnostik ausklammert (Kotterba et al., 2003). Des Weiteren scheint nach bisheriger Forschung dies wohl das Defizit zu sein, welches die stärkste Beeinträchtigung auf die Fahrleistung ausübt (Marcotte et al., 2008; Vester et al., 2009). Unter Ausschluss motorisch auffälliger Patienten, konnte Schultheis et al. (2001) erstmals detektieren, dass MS-Patienten mit neuropsychologisch erwiesener kognitiver Auffälligkeit im Vergleich zu Erkrankten ohne kognitive Probleme und gesunden Kontrollen signifikant schlechtere Reaktionsgeschwindigkeiten aufzeigten. Zusätzlich ergibt sich ein ähnliches Ergebnis unter Betrachtung der Informationsverarbeitung, mit welcher ein Rückschluss auf die Fahrtauglichkeit gezogen werden kann. Weiterhin kommen Unfallereignisse bei kognitiv stärker beeinträchtigten MS-Patienten häufiger vor als bei Patienten ohne eine solche Symptomatik, obwohl die Studienteilnehmer mit fortgeschrittener, geistiger Symptomatik wohlgermerkt seltener Auto fahren (Schultheis et al., 2002). Trotzdem sollten und können solche Defizite selbstverständlich nicht direkt zum Entzug der Fahreignung führen. Interessant ist deswegen hier die Entwicklung von Kompensationsmechanismen bei Betroffenen: Je stärker eine Beeinträchtigung vorliegt, desto eher bemühen sich die Patienten darum, diese auszugleichen und desto seltener kommt es dann zu Gefahrensituationen im Verkehr (Ryan et al., 2009). Daher ist es wichtig herauszufinden, welche Leistungsverluste genau die Verschlechterung der Fahreignung bedingen. Bezüglich anderer neurologischer Erkrankungen wie beispielsweise Schlaganfall, Morbus Parkinson, Schädel-Hirn-Trauma und Demenz konnten Aufmerksamkeits-, Informationsverarbeitungsstörungen, Probleme des Arbeitsgedächtnisses, sowie räumlich-visuelle Ursprünge des Fahrtauglichkeitsverlusts klassifiziert werden (van Zomeren et al., 1987; Galski et al., 1993; Mazer et al., 1998; Akinwuntan et al., 2006; Cox et al., 1998; Dobbs et al., 1997). Schultheis et al. (2010) konnte Informationsverarbeitung als signifikanten Prädiktor für die Fahreignung im Fahrsimulator generieren, während die räumlich-visuelle Fähigkeit als Marker bezüglich Unfallhäufigkeit zu sehen ist. Tests zur Erhebung beider Faktoren könnten mitunter als Screening-Verfahren zur

Fahrtauglichkeit genutzt werden. Badenes et al. (2014) sowie Morrow et al. (2017) bestätigten diese Signifikanz wiederum für Informationsverarbeitung, als auch für Visuomotorik. Des Weiteren schnitten MS-Patienten bei Konzentrations- und Monotonieaufgaben schlechter ab als Gesunde. Eine kanadische Arbeitsgruppe konnte erst kürzlich erneut einen Fokus auf visuo-kognitive Leistungsparameter zur Identifikation von Patienten mit stark beeinträchtigter Fahrtauglichkeit legen: Testverfahren zur Erfassung von visueller Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Sehgenauigkeit korrelierten stark mit dem Fahreignungsurteil eines Prüfers nach einer Echtfahrt, sodass visuelle Leistungsparameter ebenso eine große Gewichtung neben rein kognitiven Faktoren zuzukommen ist (Classen et al., 2017; Krasniuk et al., 2017). Ausgesuchte kognitive Testverfahren aus der Klinik könnten somit dazu genutzt werden, das Unfallrisiko der Erkrankten abzuschätzen, da Patienten, die als „unsichere Autofahrer“ eingestuft wurden, signifikant schlechter in oben genannten Kategorien, sowie im visuellen Gedächtnis und in Exekutivfunktionen abgeschnitten haben als die „Sicheren“ (Lincoln et al., 2008). Bisher in Studien verwendete Screeningtests waren dabei der „Stroke Driver’s Assessment Test“ – kurz SDSA –, der oftmals in Großbritannien und in den USA Anwendung findet. Aus vier Aufgaben bestehend, bietet er ein geprüftes, kognitiv-forderndes Verfahren, welches Fahrtauglichkeit bei Multipler Sklerose mit einer Genauigkeit von 86%, einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 88% bestimmen soll (Akinwuntan et al., 2013). Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung von fahreignungsrelevanten

Eigenschaften bei MS-Patienten ist der Test „Useful field of view“ (UFOV), der geteilte Aufmerksamkeit, selektive Aufmerksamkeit und visuelle Informationsverarbeitung – eines der wichtigsten kognitiven Defizite bei MS-Patienten – detektiert (Schultheis et al., 2001 & 2010; Badenes et al., 2014). In Abbildung 3 wird aufgezeigt, dass MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung in allen drei Teilen schlechter

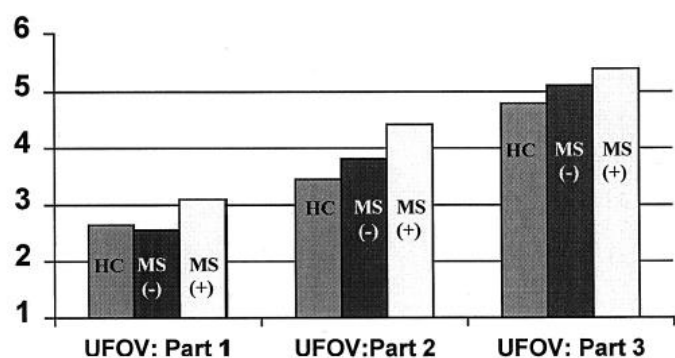


Abbildung 2: Vergleich der Ergebnisse im UFOV von gesunden Kontrollen (HC), MS-Patienten ohne (-) und mit (+) kognitiver Beeinträchtigung;

Y-Achse: Log-Transformation der Reaktionszeit; X-Achse: Drei Teile des UFOV visuelle Informationsverarbeitung (Part1), geteilte (Part2)- und selektive Aufmerksamkeit (Part 3) (Schultheis, 2001)

abschnitten als gesunde Kontrollen mit einer Signifikanz im Bereich der visuellen Informationsverarbeitung. Morrow et al. (2017) erstellte eine Zusammensetzung diverser klinisch oft angewandter neuropsychologischer Tests zur Erfassung diverser kognitiver Dimensionen und verglich diese wiederum mit den Ergebnissen einer Echtfahrt-Prüfung bei kognitiv vorbelasteten MS-Patienten, um deren Anwendbarkeit als Screening diskutieren zu können. Trotz einer Sensitivität von 100% - was der Testbatterie eine klare Daseinsberechtigung gibt, um Patienten mit reduzierter Fahreignung herauszufiltern - ist dieses Assessment bei einer geringen Spezifität von 35,7% insgesamt als kritisch anzusehen, handelt es sich ohnehin um ein sensibles Themengebiet, in dem es nicht schon beim Screening zur „Überdiagnose“ kommen sollte. Interessanterweise waren jedoch auch hier die visuelle Leistungsfähigkeit sowie die Informationsverarbeitung die wegweisenden Defizite bei korrekterweise detektierten, fahrauffälligen Patienten (Morrow et al., 2017). Deutschlandweit Bestandteil der MS-Diagnostik ist der MFSC mit den drei Untertests: Zeit für die Gehstrecke von 7,5-Metern, Nine-hole-Peg-Test, sowie dem PASAT-Test (Fischer, 2001). Dieses einfache und relativ schnelle System erwies sich in einer Erhebung zur Bestimmung kognitiver Funktion im Ergebnis signifikant zum oben beschriebenen UFOV und könnte somit ein günstiges Mittel darstellen, um auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahreignung bereits frühzeitig schließen zu können (Shawaryn et al., 2002). Weiterhin konnte eine Korrelation des PASAT-Tests mit der Zahl der Unfälle eines jeweiligen Patienten aufgezeigt werden, welcher als Maß für das Arbeitsgedächtnis und die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit gilt (Kotterba et al., 2003). Sollten beim behandelnden Arzt folglich Zweifel an der Fahreignung von MS-Patienten bestehen sowie Auffälligkeiten im MFSC zu finden sein, sollte über ein ausgewogeneres Tauglichkeitsbestimmungsverfahren, wie beispielsweise eine Fahrprobe oder eine Leistungstestung nachgedacht werden (Akinwuntan et al., 2013). Neuere Arbeiten konnten nämlich aufzeigen, dass Letzterer nur ein geringes Potential bezüglich verlässlicher Fahrtauglichkeitsanalysen aufweist, was die Notwendigkeit spezifischer Diagnostiktools untermauert (Devos et al., 2017). Ein möglicher Vorschlag bei auffälligen Patienten anzuknüpfen wurde darauffolgend von Devos et al. (2017) erarbeitet: Basierend auf den bisher gefundenen kognitiven Defiziten, die eine Minderung der Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten bedingen, wurde ebenso eine neuropsychologische Testzusammensetzung als mögliches Screening erstellt. Die dabei detektierten multiplen, kognitiven Auffälligkeiten wurden mit

erkannten Defiziten aus einer Fahrprüfung verglichen und erwiesen sich dabei als gut geeignet, um MS-Patienten mit reduzierter Fahrtauglichkeit herausfiltern zu können. Interessanterweise gibt es jedoch noch keine Daten bezüglich dem Potential von fahrspezifischen Testbatterien bei MS-Patienten, wie dem in dieser Studie verwendeten DRIVEPLS des WTS. Dabei kann diese Erhebung mit einer auf einem künstlichen, neuronalen Netzwerk beruhenden, validierten Testbatterie dazu beitragen, fahrtauglichkeitsspezifische kognitive Defizite bei MS-Patienten unterschiedlicher Erkrankungsdauer zuverlässig zu detektieren und genauer zu spezifizieren, um ein besseres themenbezogenes Verständnis entwickeln zu können. Zudem lässt die zusätzliche Testung gematchter, gesunder Kontrollen zu, Aussagen über die kognitive Leistungsfähigkeit zu Beginn der Erkrankung zu treffen. Darüber hinaus lohnt die Diskussion, eine solche Testung in die diagnostische Schleife bezüglich Fahrtauglichkeit und MS einzuarbeiten, sollte sich diese Methodik als zuverlässig heraus kristallisieren. Die Notwendigkeit einer solchen Arbeit ergibt sich in dem Mangel bisheriger Interventionsmöglichkeiten, muss die Ausprägung und die Diversität der betroffenen kognitiven Defizite besser verstanden werden, um Therapiestrategien entwickeln zu können. In einer Pilotenstudie von Akinwuntan et al. (2014) konnte nach einem fünf-wöchigen Training (1h/Woche) an einem Fahrsimulator festgestellt werden, dass bei diesen Patienten eine signifikante Verbesserung in den Tests PASAT, Dot Cancellation Test des SDSA, rot-grün Wahrnehmung und dem „Modified Fatigue Impact Score“ MFIS zu erreichen war. Vier von sieben Teilnehmern haben den Fahreignungstest nach Training bestanden, zuvor nicht. Dies zeigt zwar keine signifikante Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe auf, jedoch wird so ein gegebenes Potential erkenntlich, wie in Zukunft Fahrtauglichkeit für betroffene MS-Patienten länger erhalten werden kann.

2 Zielsetzung der Arbeit

Mithilfe der vorliegenden Arbeit soll erfasst werden, inwiefern die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten durch kognitive Defizite reduziert wird. Durch die Erfassung fahrtauglichkeitsrelevanter kognitiver Dimensionen gelingt mithilfe einer fragestellungsspezifischen Testdiagnostik eine genauere Spezifizierung der einzelnen Qualitäten sowie eine Einschätzung des Ausmaßes dieser Defizite. Weiterhin soll über die Testung von zu Patienten nach Erstdiagnose gematchten gesunden Kontrollen sowie Patienten mit längerem Krankheitsverlauf eine Aussage über den Einfluss der Krankheitsdauer auf die Fahrtauglichkeit der Patienten getätigt werden. Somit werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten wird im Krankheitsverlauf durch diverse kognitive Defizite, wie Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, der Aufmerksamkeit, der Konzentrationsfähigkeit, der Belastbarkeit, der visuellen Leistungsfähigkeit, der Informationsverarbeitung und des logisch-schlussfolgernden Denkens reduziert.
2. Patienten nach Stellung der Erstdiagnose zeigen womöglich noch keine Unterschiede zu einer gesunden Vergleichskohorte und somit zur Normalbevölkerung.
3. Patienten mit längerem Krankheitsverlauf zeigen durch die Beeinträchtigung verschiedener kognitiver Dimensionen eine Reduktion ihrer fahrspezifischen Leistungsfähigkeit.
4. Patienten mit längerem Krankheitsverlauf sind stärker in ihrer Fahrtauglichkeit beeinträchtigt, als Patienten nach Stellung der Erstdiagnose.

Ziel der Arbeit ist es zudem, den noch rudimentären Kenntnisstand zu dieser Thematik im Zusammenhang mit der Erkrankung MS, um einen spezifischeren Datensatz im Hinblick auf die einzelnen Dimensionen von Kognition zu erweitern, um eine Grundlage für mögliche Interventionen zum Erhalt der Fahreignung zu schaffen. Weiterhin fehlt es noch an einem Diagnostiktool, welches in der klinischen Praxis zur Erfassung der Fahrtauglichkeit von MS-Patienten genutzt werden kann, sodass die in dieser Arbeit angewandte Methodik in diesem Zusammenhang diskutiert werden soll.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Probanden

Die zur Erarbeitung der Fragestellung durchgeführte Studie „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“ wurde in der Klinik und Poliklinik für Neurologie und dem schlafmedizinischen Zentrum des Bezirkskrankenhauses in Regensburg durchgeführt. Das Projekt wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt (Aktenzeichen 13-101-0086). Die Rekrutierung erfolgte über die neuroimmunologische Ambulanz sowie bei Erstdiagnose während des stationären Aufenthalts. Alle Patienten sind über die Studie ausführlich aufgeklärt worden und nahmen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung freiwillig an der Studie teil. Dabei sind 40 Patienten im Alter von 18-65 Jahren unterteilt in zwei Gruppen eingeschlossen worden:

- 1) 20 Patienten mit Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose nach Stellung der Erstdiagnose anhand der McDonald Kriterien, sowie
- 2) 20 Patienten mit bereits manifester Multipler Sklerose verschiedener Verlaufsformen (RRMS, PPMS, SPMS), die mindestens ein Jahr nach Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeschlossen und untersucht wurden und einen EDSS von ≤ 6 aufweisen.

Bei Patienten mit schubförmiger Variante wurde die Testbatterie erst nach ausreichender Erholung und nach stattgehabten Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt. Zur Prüfung der Einschlusskriterien fand zu Beginn eine Anamnese mit neurologischer Untersuchung nach Standard der neuroimmunologischen Ambulanz am Bezirksklinikum Regensburg statt. Der EDSS und die MFSC wurden erhoben, weiterhin folgten elektrophysiologische Messungen anhand visuell-evozierter Potenziale (VEP), somatosensibel-evozierter Potenziale (SEP) sowie motorisch-evozierter Potenziale (MEP), ein MRT wurde im Zeitraum von ± 2 Monaten durchgeführt, sodass eine Diagnosestellung nach den McDonald Kriterien unter Berücksichtigung beider Disseminationen (siehe Kap. 1.1.8) erfolgte. Weitestgehend hatten alle Patienten einen gültigen Führerschein der Klasse B. Patienten der länger erkrankten Gruppe, die ausschließlich aufgrund motorischer Beeinträchtigung nicht mehr aktive PKW-Fahrer waren, gaben an, sich kognitiv dazu in der Lage zu fühlen

ein Fahrzeug zu führen. Die Fahrerfahrung wurde anhand der durchschnittlich mit dem Auto zurückgelegten Kilometer im Jahr erfasst. Alle Patienten hatten ein binokuläres Sehvermögen.

Zusätzlich wurden 20 Probanden in die Studie aufgenommen, die nach Alter, Geschlecht und Schulabschluss mit Abgleich des darauffolgenden Berufsweges Patienten aus der Gruppe der Ersterkrankten zugeteilt wurden. Der Altersabstand betrug maximal 5 Jahre, das Matchingverfahren der Bildung erfolgte über die Einteilung nach der „International Standard Classification of Education“ (ISCED 97, s. Anhang Tabelle A3). Die Rekrutierung wurde anhand Aushängen und Rundschreiben in öffentlichen und regionalen Einrichtungen in und um Regensburg

(Krankenhäuser, Unternehmen, Berufsschulen, Sportvereine) durchgeführt, sodass sie als repräsentativ für die Normalbevölkerung anzusehen ist. Die Probanden wurden ebenso im Bezirksklinikum Regensburg aufgeklärt und getestet, sie nahmen freiwillig an der Studie teil. Alle gesunden Kontrollen besitzen einen gültigen Führerschein der Klasse B und sind aktive Autofahrer, zudem sind sie frei von neurologischen, psychiatrischen, insbesondere schlafmedizinischen, sowie schweren internistischen und onkologischen

Tabelle 8: Studienaufbau "Schlaf, Vigilanz und Kognition bei MS-Erkrankten"

Liquor
Blut
Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung
Elektrophysiologie (VEP, SEP, MEP)
Zerebrales MRT
Verlaufsfragebögen
Aktigraphie
Polysomnographie (Alle außer länger Erkrankte MS-Patienten)
Vigilanztests
Pupillographie
Leistungstestung
Neuropsychologische Testung

Erkrankungen. Ein binokuläres Sehen wurde auch hier vorausgesetzt.

3.2 Studiendesign „Schlaf, Vigilanz und Kognition bei Multiple Sklerose-Erkrankten“

Zur genauen Untersuchung des Einflusses kognitiver Defizite auf die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten und zur besseren Evaluierung des Terminus „Fatigue“, um nicht zuletzt eine Aussage über dessen Zusammenhang mit eingeschränkter Fahreignung tätigen zu können, wurde ein vielseitiges und umfassendes Studiendesign (s. Tabelle 8) entworfen.

3.2.1 Neurologische Untersuchungsmethoden

Hierzu zählen eine klinisch-neurologische Untersuchung mit Ermittlung von EDSS und MSFC zusammen mit einem MRT als Kriterien für den Einschluss in die Studie. Weiterhin dienen abgenommene Blut- und Liquorproben zur spezifischen Labordiagnostik.

3.2.2 Kognitive Tests mit Fahrtauglichkeitsbezug

Zur Evaluierung der Fahreignung wird im Rahmen einer „Leistungstestung“ mit dem Testmodul „DRIVEPLS“ des WTS ein international genutztes und an Echtfahrten validiertes Computerprogramm verwendet, das auch allgemeinen, verkehrspsychologischen Testungen dient (Schuhfried, 2009). Dabei werden durch das Testprogramm diverse, fahrtauglichkeitsrelevante kognitive Leistungsparameter erhoben und daraus zusammenfassend ein Urteil zur Fahrtauglichkeit generiert. Im Rahmen der Studie erfolgte zusätzlich die Durchführung einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie.

3.2.3 Schlafmedizinische Untersuchung

Zur Beurteilung des Vorliegens von Fatigue und dem Abgrenzen und Ausschließens von schlafmedizinischen Erkrankungen wurde eine Polysomnographie vom Umfang zweier Nächte im Schlaflabor erhoben. Zusätzlich wurde das Screeningverfahren „Pupillographic Sleepiness Test“ (PST, s. 2.4.5) verwendet, sowie Fragebögen zur subjektiven und objektiven Einschätzung des Schlafs, zur Fatigue, Emotion und zur Lebensqualität ausgegeben (s. 2.4.7). Die Patienten trugen für zehn Tage eine sog. „Actiwatch“, einen Armbanduhr-ähnlichen Bewegungsmesser, welcher körperliche Aktivität und den Schlaf-Wach-Rhythmus detektiert (Actiwatch®, Cambridge Neurotechnology Ltd., UK).

3.2.4 Vigilanztests

Um zu beurteilen, ob fahrgeminderte Patienten ebenso auch eine Vigilanzminderung aufzeigen, wurde der Kreisbahntest nach Quatember-Maly (s. 2.4.3.1) und die „Psychomotor Vigilance Task“ (PVT, s. 2.4.3.2) durchgeführt.

Im Rahmen der Studie werden die Patienten mit Erstmanifestation und die gesunden Kontrollen im Verlauf getestet, sodass eine erneute Erhebung nach einem Jahr, bzw. nach zwei Monaten bei den Probanden gestartet wurde, dessen Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt werden.

3.3 Testgeräte und Testdurchführung

3.3.1 Wiener Testsystem Verkehr und Vigilanztest nach Quatember-Maly

Das Computerprogramm für Verkehrstestungen der renommierten Firma Schuhfried wurde auf einem PC installiert und ist für den Testleiter mit Tastatur und Maus zu bedienen. Zur Durchführung der Tests wurde die „Probandentastatur universal“ mit „zwei Drehreglern, zwei Analog-Joysticks, sieben Farbtasten, zehn Zifferntasten, einer Sensortaste und einer Anschlussmöglichkeit für zwei Fußtasten“ verwendet (s. Abbildung 3). Zur Erfassung peripheren Sehens sind seitlich des Computer-Bildschirms zwei Displays mit einer



Leuchtdiodenmatrix, jeweils bestehend aus acht Zeilen und 64 Spalten, angebracht. Die gesetzten Lichtreize können vom Zentrum aus an die Grenzen des Gesichtsfelds des Getesteten wandern und über eine Ultraschallmessung wird dessen Kopfposition bestimmt (Schuhfried, 2012). Alle Patienten sind einzeln am gleichen Computer getestet worden. Das System instruiert durch die Testaufgaben und gewährt durch das Durchlaufen von Probedurchgängen ein Verständnis für die Aufgabe. Dabei erfolgt die Einweisung nach dem „Prinzip des programmierten Lernens“, sodass - falls notwendig - „Lernschleifen auch einige Male wiederholt bzw. eine Warnung an den Testleiter ausgegeben“ wird. Erst nach erfolgreichem Beenden der Probe, startet das vorgesehene Prüfungsmodul. Die Ergebnisse wurden anhand von Rohwerten, Prozentrang und anhand eines Profils vom System ausgegeben (Schuhfried, 2009 & 2012). Die Erhebung der Verkehrstestung und des Vigilanztests erfolgt separat.

Abbildung 3: Probandentastatur „Universal“ des DRIVEPLS (Schuhfried, 2012)

3.3.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung – Alertness

Im Rahmen der neuropsychologischen Testung wurde der Untertest „Alertness“ des von P. Zimmermann und B. Fimm entworfenen Systems „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) der Firma „Psychologische Testsysteme“ (PsyTest) verwendet. Die Durchführung erfolgte am Laptop und benützt zur Reaktionsmessung eine angeschlossene Taste. Wiederum gibt das System die Testanweisung vor, ein Übungsdurchgang ist fakultativ durchführbar, wurde aber bei allen Studienteilnehmern zuvor angewählt. (https://www.psytest.net/index.php?page=TAP-2-2&hl=de_DE; 13.04.2018, 11:30 Uhr)

3.3.3 Psychomotor Vigilance Task

Hierbei wurde der PVT-192 verwendet. Ein kleines Computersystem, das von einem Plastikgehäuse umhüllt die Maße 21 x 11 x 6 cm umfasst. Die Bedienung erfolgte anhand zweier Tasten, die Instruktion wurde über den Testleiter vorgenommen (Khitrov et al., 2014).

3.3.4 Actiwatch

Verwendet wurde das Modell „Actiwatch 4“ der Firma „CamNtech“. An einem Armband befindet sich das 37 x 29 x 10 mm kleine Gerät mit einer integrierten Batterie und Memory Card. Zusätzlich wird anhand eines Beschleunigungssensors die physische Aktivität gemessen.



Abbildung 4: Actiwatch 4
(www.uni-regensburg.de, AG für Schlaf und Vigilanz, Methoden)

3.3.5 Pupillographic Sleepiness Test

Von der Firma AMTech produziert, besteht der PST aus einer Infrarotbrille und einer Infrarotkamera, die mit der Computersoftware in Verbindung steht. Diese berechnet die Pupillenweite des Getesteten in acht Messzeiträumen. Die Testeinweisung und -durchführung erfolgt auch hier über den Testleiter.

3.4 Die Testverfahren

Aufgrund des thematischen Schwerpunkts der Arbeit auf dem Thema Fahrtauglichkeit erfolgt diesbezüglich eine schwerpunktorientierte Darstellung der

hierfür verwendeten Methode. Aufgrund der Durchführung im Gesamtkonstrukt eines komplexen Versuchsaufbau soll jedoch zum besseren Verständnis eine kurze Aufführung des gesamten Studiendesigns folgen.

3.4.1 Wiener Testsystem Verkehr

Die zur Testung genutzte etwa 100 Minuten dauernde „erweiterte Testbatterie“ des „Expertensystems Verkehr“ - auch „DRIVEPLS“ genannt - der in Österreich angesiedelten Firma Schuhfried besteht aus insgesamt neun Aufgabenkonstellationen, von denen sechs die nach Anlage 5 der FeV verlangten Qualitäten Reaktionsfähigkeit, Konzentration-, Orientierungs-, Aufmerksamkeitsleistung und Belastbarkeit bestimmt und ein valides Profil über die gesamte Fahrleistung der Probanden und Patienten erstellt. Ein weiterer Test dient zur Erfassung der allgemein, visuellen Leistung, während zwei zu bearbeitende Instruktionen zur Erfassung von Risikobereitschaft und Persönlichkeitsfaktoren dienen. Die Testbatterie Plus erreicht einen „Validitätskoeffizienten von $R=0,77$ “ mit einer Sensitivität von 86 Prozent und einer Spezifität von 80 Prozent (Schuhfried, 2009). Weiterhin erwiesen sich die Tests als „hoch valide hinsichtlich des Außenkriteriums einer standardisierten Fahrprobe“ (Schuhfried, 2014/15). Dabei arbeitet das Computersystem im Sinne eines neuronalen Netzwerks, wodurch eine Einrechnung kognitiver Kompensationsfaktoren gelingt. Somit kommt dem Gesamturteil zur Fahrtauglichkeit eine hohe Bedeutung in Bezug auf die echte Fahrsituation im Straßenverkehr zu. Folgende Tabelle gibt eine Gesamtübersicht aller durchgeführten Tests mit den damit geprüften Qualitäten, die darauffolgend im Einzelnen erörtert werden:

Dimension	Tests	Reliabilität	Dauer in min.
Logisch-schlussfolgerndes Denken	Adaptiver Matrizentest	0,7	Ca. 24
Konzentration	Cognitrone	0,95	Ca. 5
Belastbarkeit (reaktiv)	Determinationstest	0,99	Ca. 6
Reaktionsfähigkeit	Reaktionstest Motorische Schnelligkeit	0,94 0,98	Ca. 6
Überblicksgewinnung Verkehr	Adaptiver Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest	0,8	Ca. 14
Periphere Wahrnehmung	PP	0,96	Ca. 15
Visuelle Wahrnehmungsleistung	Linienverfolgungstest	0,96	Ca. 10
Risikobereitschaft im Straßenverkehr	Wiener Risikobereitschaftstest Verkehr	0,92	Ca. 10
Verantwortungsbewusstsein, Selbstkontrolle, Psychische Stabilität, Abenteuerlust	Inventar verkehrsrelevanter Persönlichkeitseigenschaften	0,76 0,69 0,75 0,76	Ca. 10

Tabelle 9: Wiener Testsystem Verkehr: erweiterte Testbatterie „DRIVEPLS“ (Schuhfried, 2009 & 2012)

3.4.1.1 Adaptiver Matrizentest (AMT)

Der adaptive Matrizentest nach L.F. Hornke, S. Etzel und K. Rettig erfasst das logisch-schlussfolgernde Denken und ist somit ein Maß für die allgemeine Intelligenz. Der Testperson wird eine Matrix mit 3x3 Feldern, gefüllt mit „acht abstrakten Figuren“, vorgegeben. Über die Analyse von senkrecht und/oder waagrecht zu findenden Regeln, soll aus acht vorgeschlagenen Figuren die richtige in ein leeres Feld eingesetzt werden (s. Abb. 5).

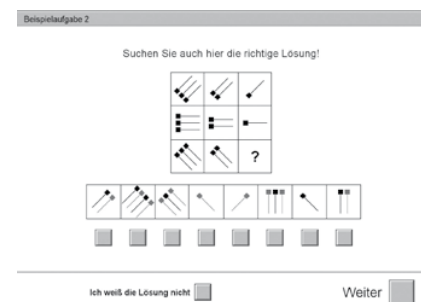


Abbildung 5: Adaptiver Matrizentest (Schuhfried, 2014)

Aus 266 in Studien evaluierten Items werden dem Patienten 20 Matrizen zur Bearbeitung gezeigt, um durch eine leistungsadäquate Aufgabenauswahl eine hohe Probandenmotivation bei verbesserter Messgenauigkeit gewährleisten zu können. Die Reliabilität des Tests liegt bei etwa 0,7 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15).

3.4.1.2 Determinationstest (DT)

Dieser komplexe „Mehrfachreiz-Reaktionstest“ dient zur Erfassung der Aufmerksamkeit, der Reaktionsgeschwindigkeit und der reaktiven Belastbarkeit, also die Fähigkeit unter Belastung schnell und richtig auf einen Reiz zu reagieren (s. Abb. 6). Dazu muss der Proband anhand entsprechender Tasten auf Farben reagieren, beim Aufleuchten seitlicher Felder auf das

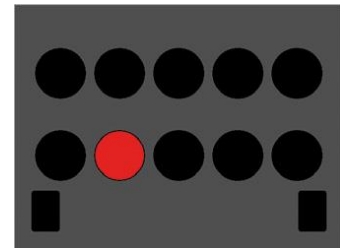


Abbildung 6:
Determinationstest
(Schuhfried, 2012)

entsprechende der beiden Pedale drücken und akustische Reize auf der Tastatur wegdrücken. Auch hier ermöglicht die Adaptivität des Tests eine überfordernde Situation zu erzeugen, indem bei hoher Reizfrequenz auf schnell wechselnde Qualitäten über längere Zeit hinweg reagiert werden muss. Darüber erfolgt bei schlechterer Bearbeitung jedoch auch eine Anpassung an das Leistungsniveau. Das System gibt dann die Zahl der richtigen Reaktionen, als auch den Median der Reaktionsgeschwindigkeit an. Die Reliabilität des Tests liegt bei 0,99 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15).

3.4.1.3 Reaktionstest (RT)

Zur Erfassung der Reaktionsfähigkeit wird ein Testverfahren verwendet, bei dem der Proband auf einen Konsens aus optischem und akustischem Reiz von einer Ausgangstaste mit Berührungssensor auf die Aktionstaste drücken muss.



Abbildung 7: Reaktionstest
(Schuhfried, 2012)

Dadurch ist zusätzlich die Messung der „mittleren motorischen Zeit“ möglich. Die Aktionsvorgabe ist dabei eine Reaktion auf die Qualitäten „Gelb und Ton“. Abermals werden auch die Farben rot und weiß, sowie der Ton oder gelb alleine präsentiert (s. Abb. 7). Die Reliabilität für die Reaktionszeit beträgt 0,94, für die mittlere motorische Zeit 0,98 (Schuhfried 2009, 2012 & 2014/15).

3.4.1.4 Cognitrone (COG)

Dieser Test dient als Maß für Konzentration und selektive Aufmerksamkeit. Es wird eine geometrische Figur angezeigt, die mit vier weiteren Figuren so schnell wie möglichen verglichen werden soll (s. Abb. 8). Es gilt zu entscheiden, ob eine Kongruenz mit einer der Figuren zu finden ist und das mit grünem bei Deckungsgleichheit oder ansonsten rotem Tastendruck anzugeben. Erfasst wird die mittlere Zeit für die „Korrekte Zurückweisung“ bei einer Reliabilität von 0,95 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15).

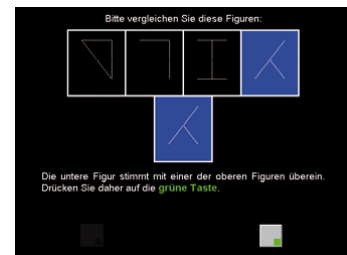


Abbildung 8: Cognitrone (Schuhfried, 2012)

3.4.1.5 Adaptiver Tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest (ATAVT)

Mithilfe dieses Tests soll die Fähigkeit zur Überblicksgewinnung, der visuellen Beobachtungsfähigkeit, „sowie die visuelle Orientierungsleistung und die Wahrnehmungsgeschwindigkeit im Straßenverkehr“ beurteilt werden. Für kurze Zeit wird dem Probanden eine Darstellung einer Verkehrssituation gezeigt. Darauffolgend sind aus den fünf Kategorien Fußgänger, Fahrzeug, Zweiräder, Verkehrszeichen und –ampel diejenigen auszuwählen, die jeweils auf dem Bild zu sehen waren (s. Abb. 9). Der daraus resultierende Parameter „Überblicksgewinnung“ lässt auf die Wahrnehmungskapazität und das –tempo schließen. Die Reliabilität liegt bei 0,8 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15).



Abbildung 9: Verkehrsauffassungstest (Schuhfried, 2012)

3.4.1.6 Periphere Wahrnehmung (PP)

Über die periphere Wahrnehmung wird „die Wahrnehmung von Objekten und Reizen außerhalb des optischen Fixationspunktes“ definiert und somit das Gesichtsfeld, in Grad angegeben, ermittelt. Über die beiden seitlich angebrachten Leuchtdioden werden kritische Lichtreize anhand senkrecht blinkender Linien



Abbildung 10: Leuchtdioden mit Fadenkreuzdarstellung (Schuhfried, 2012)

präsentiert, auf die durch Druck auf ein Pedal reagiert werden soll. Zugleich gilt es eine zweite Teilaufgabe zu bearbeiten, in welcher eine sich seitwärts bewegende Kugel auf dem Display in einem Fadenkreuz gehalten werden soll. Dies verhindert einerseits das Drehen des Kopfes zu den Leuchtdioden und dient zugleich als Maß für die geteilte Aufmerksamkeit, welche in Form einer „Trackingabweichung“ angegeben wird (s. Abb. 10). Die Reliabilität beträgt für beide Subtests 0,96 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15).

Neben der bisher beschriebenen typischen Testbreite zur Ermittlung der Fahreignung, sind folgende ergänzende Module Bestandteil der Testbatterie Plus:

3.4.1.7 Linienvorfölgungstest (LVT)

Zur Begutachtung der visuellen Orientierungsleistung muss aus einem Durcheinander von Linien das Ende eines gekennzeichneten Pfades möglichst schnell erkannt werden und anhand der Zahlentastatur aus neun möglichen Endpunkten festgesetzt werden (s. Abb. 11). Der dabei errechnete Score gibt die „Anzahl der innerhalb der festgesetzten Zeitgrenzen richtig gelösten Items“ an und ist ein Maß für die Arbeitsleistung und -geschwindigkeit. Auch

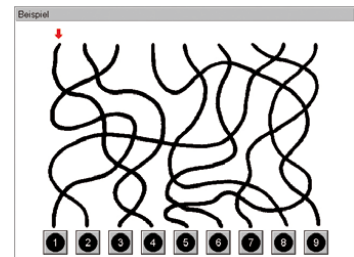


Abbildung 11:
Linienvorfölgungstest
(Schuhfried, 2012)

hier liegt die Reliabilität bei 0,96 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15). Der Linienvorfölgungstest ist Teil der Testbatterie DRIVEPLS, wird jedoch nicht in die Berechnung des Fahrtauglichkeitsurteils mit einberechnet.

3.4.1.8 Wiener Risikobereitschaftstest Verkehr

Um die Risikobereitschaft verkehrsspezifisch detektieren zu können, werden dem Probanden entsprechende „Geschwindigkeits- und Überholsituationen, Entscheidungssituationen an Kreuzungen sowie Verkehrssituationen bei schlechten bzw. guten Witterungsbedingungen“ dargeboten. Zunächst wird jeder der 24 Sachverhalte als Text formuliert erklärt, danach anhand eines Videos zwei Mal gezeigt. Erst beim zweiten Durchlauf muss der Getestete per Knopfdruck den Zeitpunkt angeben, ab welchen er über die Abschätzung der Entfernung zum

Gefahrenmoment kein Fahrmanöver mehr ausführen würde. Die Reliabilität der erfassten Variable liegt bei 0,92 (Schuhfried, 2009, 2012 & 2014/15).

3.4.1.9 Inventar verkehrsrelevanter Persönlichkeitseigenschaften

Fahreignungsrelevante Persönlichkeitseigenschaften sind psychische Stabilität, Verantwortungsbewusstsein, Selbstkontrolle, sowie Spannungsbedürfnis und Abenteuerlust. Mit insgesamt 48 Fragen aus Beruf, Verkehr und Freizeit sollen diese über eine „Stimmt – Stimmt nicht“ Skala bewertet werden, um das Verhalten im Straßenverkehr des Probanden besser abschätzen zu können. Zudem wird eine Offenheitsskala erhoben, über welche die Glaubwürdigkeit aller Ergebnisse dieser Aufgabenstellung bewertet werden kann. Die jeweils zuvor gegebene Antwort kann einmalig korrigiert werden. Die Reliabilität und die Definition der jeweiligen Eigenschaft sind in folgender Tabelle aufgezeichnet:

Persönlichkeitseigenschaft	Definition	Reliabilität
Verantwortungsbewusstsein	Maß des individuellen Wertes und Anpassens an soziale Normen	0,76
Selbstkontrolle	Ausmaß an Pflichtbewusstsein, Disziplin und Impulsivität	0,69
Psychische Stabilität	Ausmaß, in dem die Stimmungen und Meinungen der Testperson schwankt, bzw. wie einfach/schwer sie zu beunruhigen, kränken oder belasten ist	0,75
Spannungsbedürfnis und Abenteuerlust	Ausmaß an aktiver Suche nach Spannungserlebnissen und (un-)vorsichtigem Verhalten in Risikosituationen	0,76

Tabelle 10: Persönlichkeitseigenschaften im WTS (Schuhfried 2009; 2014/15)

Das Inventar verkehrsrelevanter Persönlichkeitseigenschaften ist Teil der Testbatterie DRIVEPLS, wird jedoch nicht in die Berechnung des Fahrtauglichkeitsurteils mit einberechnet.

3.4.2 Neuropsychologische Testung

Die verwendete neuropsychologische Testbatterie wurde manuell durch einen Testleiter durchgeführt und bestand aus insgesamt 18 Subtests: Davon erfassen sechs Aufgabenstellungen die Gedächtnisleistung, vier die Aufmerksamkeitsleistung, vier visuoperzeptive und –konstruktive Fähigkeiten, sowie fünf das Problemlöseverhalten und die Sprachfunktion. Vier der Testverfahren weisen

zusätzlich einen Teil zur sofortigen Bearbeitung und einen Delay nach vorgegebener Zeitspanne auf und prüfen somit die Möglichkeit des Abspeicherns und späteren Abrufens von Information in einerseits visueller und andererseits verbaler Form. Mithilfe einiger Module aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) kann der Verbal-, Handlungs- und Gesamt-Intelligenzquotient (IQ) ermittelt werden und somit auf die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit geschlossen werden. Zusätzlich wird zu Beginn der Testung anhand eines „Interviews“ der berufliche Werdegang des Patienten, dessen Eltern und/oder Kinder erfragt. Weiterhin sollten Hobbys und das Bewältigen des Alltags (beispielsweise Haushalt, Kochen, Handarbeiten, handwerkliche Aufgaben u.s.w.) anhand vorgegebener Fragen eruiert werden. Es folgte ein Fragebogen zur vererbten Händigkeit zur Einschätzung der Lage des Sprachzentrums. Alle durchgeführten Testverfahren sind anhand einer Standardstichprobe validiert worden und ermöglichen dadurch eine Vergleichbarkeit mit der Normalpopulation. Eine Zusammenfassung der neuropsychologischen Testbatterie ist im Anhang dargestellt (s. Anhang, Tabelle A4).

3.4.3 Vigilanztestung – Quatember-Maly & PVT

Unter dem Terminus „Vigilanz“ wird im Allgemeinen die „Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit in monotonen Reizsituationen“ verstanden (Schuhfried, 2014/2015). Dieses bei MS-Patienten häufig vorkommende Defizit wurde anhand des Kreisbahntests nach Quatember-Maly der Firma Schuhfried GmbH, sowie mit dem Psychomotor Vigilance Test 192 der Firma Artisan Technology Group getestet.

3.4.4 Kreisbahntest nach Quatember-Maly

Am Computer durchgeführt wird vor einem schwarzen Hintergrund ein aus 32 kleinen hohlen Kreisen bestehender großer Kreis geformt. Ein hell aufleuchtender Punkt springt dabei im Uhrzeigersinn diese Bahn entlang. In unregelmäßigen Abständen wird von diesem innerhalb von 25 Minuten 100 Mal ein kleiner Kreis übersprungen, was vom Getesteten durch Knopfdruck erkannt werden soll. Erfasst wurde die Anzahl der richtigen Reaktionen als Maß der Beobachtungsgenauigkeit, die Anzahl der falschen Reaktionen, um das Verständnis und die Motivation für die Aufgabe beurteilen zu können, sowie die mittlere Reaktionszeit bei richtigem Knopfdruck,

wodurch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die motorische Reaktionsfähigkeit erfasst wurde (Schuhfried, 2014/2015).

3.4.5 Psychomotor Vigilance Task

Bei der computerähnlichen, elektronischen Testdurchführung wird dem Patienten in einem schmalen Display mit rotem LED-Licht ein visueller Reiz anhand hochzählender Millisekunden präsentiert, auf den er mit Knopfdruck reagieren soll. Zugleich gibt die danach angezeigte Zahl die für die Reaktion bis zum Knopfdruck gebrauchte Zeit in Millisekunden an. Den Getesteten wurde dabei zunächst über den Testleiter eine Einweisung in das Testverfahren und die Bedienung des Gerätes gegeben, sodann folgte ein 1-minütiger Probedurchgang, um ein Verständnis für die Aufgabe sicherzustellen. Im 10-minütigen Testdurchlauf wurde den Patienten in wechselnden Zeitabständen der beschriebene visuelle Reiz dargeboten. Ermittelt wurde dabei sowohl die Anzahl der richtigen, ausgelassenen und falschen Reaktionen, als auch die dafür benötigte mittlere Reaktionszeit. Die Daten wurden von der dazugehörigen Computersoftware „PVTCOMM“ von dem Testgerät aufgenommen und von dem Programm „REACT“ ausgewertet. (Khitrov et al., 2014)

3.4.6 Aktimetrie

Der Aktometer „Actiwatch 4“ wurde den Patienten an einem der beiden Testungstage ausgegeben. Über den Testleiter wurden die Studienteilnehmer instruiert, das Armband für zehn Tage an einem Handgelenk dauerhaft zu tragen, ein Abnehmen sollte nur bei möglichem Kontakt mit Wasser erfolgen, also zum Duschen, Waschen, Baden oder ähnliches. Datum, Zeitraum und Grund für ein Ablegen des Messgerätes sollten in einer dafür vorgesehenen Tabelle zum besseren Verständnis bei der Auswertung eingetragen werden. Zusätzlich wurden die Patienten darum gebeten ein Schlafprotokoll über die Tragezeit hinweg mit Vermerk von Schlaf, Dösen oder Halbschlaf, sowie Zeiten, in denen sie wach im Bett gelegen sind, zu führen. Auch eine Bewertung der entsprechenden Nacht mit Schulnoten wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde der Schlaf der letzten Zeit anhand des Fragebogens „12-ITEM MOS-Sleep Module“ erfasst. Die Datenspeicherung über den Aktometer erfolgte in einem 1-minütigem Takt, über die Software der Firma CamNtech wurden die Ergebnisse am Computer ausgewertet und in einem Aktivitätsprofil ausgegeben.

Dieses Messverfahren ermöglicht über den eingebauten Beschleunigungssensor die Beurteilung der Intensität und Dauer physischer Bewegung und lässt somit darauf schließen, inwiefern die Mobilität durch die Erkrankung MS bei den betroffenen Testpersonen eingeschränkt ist. Auf die Polysomnographie validiert ermöglicht sie ebenso die Erhebung schlafmedizinischer Parameter, wie Schlafdauer, -effizienz und -fragmentation (Camntech, 2008).

3.4.7 Pupillographic Sleepiness Test

Bei diesem schlafmedizinischen Screeningverfahren wies der Testleiter den Studienteilnehmer an, sich in Richtung der Infrarotkamera schauend, an einem Gestell mit einer Ablege-Möglichkeit für Kinn und Stirn zu orientieren und so über den Messzeitraum von insgesamt elf Minuten möglichst ruhig sitzen zu bleiben. Der Getestete trug währenddessen die dazugehörige Brille und wurde darum gebeten, stets den von der Kamera erzeugten roten Punkt zu fixieren. Die Messung erfolgte bei maximal abgedunkeltem Raum und stillen Bedingungen, um durch Bewegung verursachte Störungen in der Erfassung der Pupillenweite gering zu halten. Die Computersoftware gab aus acht Messzeiträumen den durchschnittlichen Pupillendurchmesser an. Anhand des Pupillenunruheindex (PUI) konnten Rückschlüsse auf vorhandene Tagesschläfrigkeit gezogen werden (Wilhelm, 1999).

3.4.8 Polysomnographie

Die Schlaflaborerhebung erfolgte bei den Patienten mit Erstdiagnose und den zu diesen zugeteilten gesunden Kontrollen. Die Messung wurde an zwei aufeinander folgenden Tagen über acht Stunden im Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums im Bezirksklinikum Regensburg durchgeführt. Dazu wurden die Testpersonen angewiesen, sich am Abend um 21 Uhr im Schlaflabor einzufinden, um bis 22 Uhr alle die Messung umfassende Vorkehrungen treffen zu können. Verlassen durften sie es nach der abgeschlossenen Erhebung zwischen 6:30 Uhr und 7:30 Uhr. Die Polysomnographie umfasst die Anlage eines EEGs, EMGs, Elektrokardiogramms und Elektrokulogramms. Des Weiteren wird Beinbewegungen, Körperlage, Atemfluss durch Mund und Nase, sowie Atmungsbewegungen durch die Dehnung von Brustkorb und Bauch, Pulsoxymetrie und Körpertemperatur gemessen. Weiterhin wird ein Hypnogramm erstellt, das die

Länge der einzelnen Schlafphasen im Bezug zur Schlafenszeit angibt. Eine Videoaufnahme dient der Nachvollziehbarkeit unklarer Messbefunde und der Ermittlung ungewöhnlicher Verhaltensweisen im Schlaf. Die Auswertung und Darstellung der gewonnenen Daten erfolgte über eine entsprechende Software im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg. Die Gesamtheit an Daten ermöglichte es, allgemeine Aussagen über den Schlaf des Getesteten zu treffen, als auch das Vorliegen schlafmedizinischer Erkrankungen zu bestätigen oder auszuschließen. Nach beiden Nächten füllten die Testpersonen abschließend jeweils einen Fragebogen zur subjektiven und objektiven Bewertung ihres Schlafs aus.

3.4.9 Fragebögen

Ein Paket aus insgesamt 17 Fragebögen wurde den Patienten an einem der Testungstage zur Bearbeitung mitgegeben. Der Bogen „Allgemeine Fragen zur Person“ informierte neben den grundsätzlichen Daten wie Alter und Geschlecht über die medizinische Vorgeschichte der Patienten und ergänzte mit einem Teil zu Fahrgewohnheiten und bisherigen Unfällen die Daten aus dem Wiener Testsystem Verkehr. Zur Unterstützung der schlafmedizinischen Diagnostik erhielten die Getesteten zehn Fragebögen zur objektiven und subjektiven Beurteilung von Schlaf und dem Vorliegen von Fatigue. Weiterhin ermöglichten die übrigen Fragebögen Aussagen zur Lebensqualität und umfassten ein Depressionsscreening. In folgender Tabelle ist eine Übersicht mit dem Titel aller benutzten Fragebögen mit einer jeweiligen inhaltlichen Zuteilung zu finden:

	Fragebogen	Diagnostikbereich
S C R E E N I N G	BKR Schlafambulanz Kurzfragebogen	Schlaf
	RLS Diagnosekriterien	Schlaf
	Berliner Fragebogen zu OSAS	Schlaf
	Münchener Parasomnie Screening MUPS	Schlaf
	Allgemeine Fragen zur Person	Fahrhistorie
V E R L A U F S D I A G N O S T I K	Epworth sleepiness scale (ESS)	Schlaf
	Functional outcomes of sleep questionnaire (FOSQ)	Schlaf
	Pittsburgh sleep quality index (PSQI)	Schlaf
	Regensburger insomnia rating scale (RIRS)	Schlaf
	Becks Depressions Inventar (BDI)	Depression
	Fatigue severity scale (FSS)	Fatigue
	Nottingham health profile (NHP)	Lebensqualität
	Quality of life index (QLI)	Lebensqualität
	Self-rating anxiety scale (SAS)	Lebensqualität /Psyche
	Self-rating depression scale (SDS)	Depression
	Short form health survey (SF36)	Lebensqualität
	Modified fatigue impact scale (MFIS)	Fatigue

Tabelle 11: Darstellung der genutzten Fragebögen der Studie Schlaf, Vigilanz und Kognition bei MS

3.5 Der Versuchsablauf

Mit Ausnahme der Polysomnographie bei den MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf durchliefen alle Studienteilnehmer die identische Testbatterie: Die klinisch-neurologische Diagnostik bestehend aus Blut- und Liquorabnahme, MRT-Aufnahme, Elektrophysiologie mit VEPs, SEPs und MEPs und klinisch-neurologischer Untersuchung erfolgte im Rahmen eines Termins in der neuroimmunologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Bezirksklinikums Regensburg. Die Leistungstestung, die stets in der Reihenfolge DRIVEPLS, PVT, PST und Vigilanztest nach Quatember-Maly durchgeführt wurde, begann weiterhin bei allen Studienteilnehmern am Nachmittag zwischen 13 und 14

Uhr. Die Neuropsychologische Testung startete bei allen Patienten und Probanden zwischen 9:00 und 9:30 Uhr am Vormittag. Beide Testungen durften nur bei der gesunden Kontrollgruppe am gleichen Tag abgeschlossen werden, für alle Patienten mussten zwei separate Termine vereinbart werden. An einem der beiden Testungstermine wurde an die Teilnehmer die „Actiwatch“ für zehn Tage und die auszufüllenden Fragebögen ausgegeben. Die schlafmedizinische Untersuchung im Rahmen der Polysomnographie fand mit einem maximalen Zeitabstand von zehn Tagen zu den beiden anderen Testungen statt. Erhoben wurden zwei Nächte mit einer Messungszeit von acht (480 Minute, 960 Epochen) Stunden und einer darauffolgenden Fragebogenerhebung zur subjektiven Einschätzung der Nacht. Folgende Tabelle stellt eine Zusammenfassung des Studienablaufs für die Patienten und Probanden der unterschiedlichen Testgruppen dar:

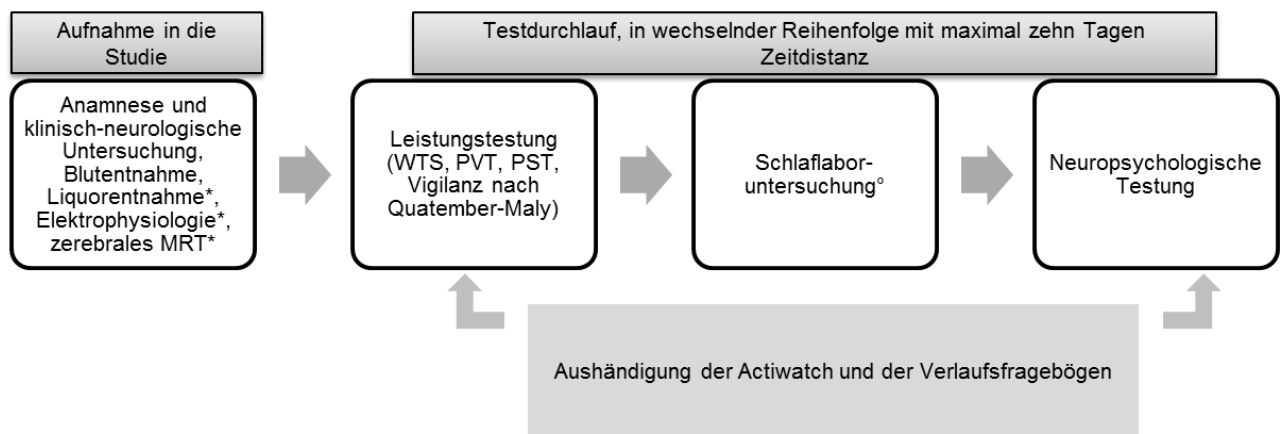


Abbildung 12: Ablauf der Studie "Vigilanz, Schlaf und Kognition bei MS Erkrankten"; * ausgenommen gesunde Kontrollen; °ausgenommen länger Erkrankten Patientenkohorte

3.6 Angewandte statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zur Evaluation einer parametrischen bzw. non-parametrischen Verteilung, erfolgte sodann die Untersuchung der Ergebnisse der Fahrtauglichkeitstestung nach Kruskal-Wallis zum Vergleich aller drei Versuchsgruppen. Die Signifikanzanalyse zweier Pools wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um genau differenzieren zu können, zwischen welchen Patienten-/ Probandenpools der

signifikante Zusammenhang zu finden ist. Das α -Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0.05$ festgesetzt.

Zur Steigerung der Aussagekraft signifikanter Ergebnisse erfolgte zudem die Berechnung der Effektstärke r unter Verwendung der folgenden Formel $r = \frac{z}{\sqrt{n}}$, wobei ein Effekt von ≥ 0.1 als gering, ≥ 0.3 als moderat und ≥ 0.5 als stark definiert wurde (<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html#20>; 28.02.2018, 11:20 Uhr). Es sei kurz erwähnt, dass auf Korrelationsanalysen verzichtet wurde, da es sich gänzlich um abhängige Variablen handelte, für welche diese definitionsgemäß nicht anwendbar sind.

4 Ergebnisse

Zunächst erfolgt eine Darstellung der demografischen Daten aller drei Patientenkollektive, gefolgt von einer Aufbereitung der klinischen und diagnostischen Parameter der Ersterkrankten sowie der länger erkrankten MS-Patienten.

4.1 Demografische Daten

Alle Teilnehmer der Studie sind einer von insgesamt drei Gruppen mit je 20 Personen zugeteilt worden. Dabei wurde ein Matching nach Geschlecht, Alter sowie Bildung zwischen dem Pool der Ersterkrankten und dem der gesunden Probanden vorgenommen, um eine Vergleichbarkeit durch Ausschluss signifikanter Unterschiede zu ermöglichen.

Die Gruppe der MS-Patienten mit Ersterkrankung bestand dabei aus elf Frauen (55%) und neun Männern (45%) in einem Altersbereich von 18 bis 51 Jahren und mit einem Durchschnittsalter von 29,3 Jahren (Standardabweichung (SD)=7,9). Die Gesamtdauer der Ausbildung betrug im Mittel (M) 14,9 Jahre (SD=3,5). Sechs der Patienten hatten einen Hauptschulabschluss, davon hatten vier bereits eine Ausbildung absolviert. Fünf Studienteilnehmer dieser Gruppe hatten die Schulzeit mit einem Realschulabschluss beendet. Drei wiesen bereits eine abgeschlossene Lehre auf, eine Person hatte die Meisterschule besucht. Zwei Patienten absolvierten das Fachabitur, sowie sieben das Abitur, davon entschieden sich wiederum drei für eine Ausbildung, eine Person für die Meisterschule und zwei konnten ein abgeschlossenes Studium aufweisen. Die übrigen Mitglieder dieses Pools befanden sich noch im Studium oder in der Ausbildung; eine Person war Hausfrau.

Die Kontrollgruppe mit gesunden Teilnehmern bestand ebenso aus elf Frauen (55%) und neun Männern (45%) in einem Altersbereich von 18 bis 54 Jahren und mit einem Durchschnittsalter von 30,1 Jahren (SD=8,9). Die Gesamtdauer der Ausbildung betrug im Mittel 14,6 Jahre (SD=3,3). Zehn der Patienten wiesen einen Realschulabschluss auf, davon sieben mit abgeschlossener Ausbildung. Fünf Probanden hatten ein Fachabitur sowie fünf das allgemeine Abitur. Vier entschieden sich dafür, eine Lehre zu absolvieren, vier ein Studium. Die übrigen gesunden Studienteilnehmer befanden sich in einer Ausbildung oder einem Studium.

Die Gruppe der länger erkrankten MS-Patienten setzte sich aus 13 Frauen (65%) und sieben Männern (35%) in einem Altersbereich von 36 bis 64 Jahren und mit

einem Durchschnittsalter von 49,8 Jahren (SD=8,5) zusammen. Die Gesamtdauer der Ausbildung betrug im Mittel 13,7 Jahre (SD=3,5). Zehn der Patienten hatten einen Hauptschulabschluss mit einer abgeschlossenen Lehre. Ein Teilnehmer hatte die Meisterschule besucht. Den Abschluss der Realschule ebenso mit nachfolgender Berufsausbildung hatten fünf inne. Die Übrigen fünf beendeten die Schulzeit mit dem Abitur, davon entschied sich eine Person für eine Lehre und vier für ein Studium.

	Ersterkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger Erkrankte MS-Patienten
Gesamtzahl (n)	20	20	20
Geschlecht			
Frauen [n (%)]	11 (55)	11 (55)	13 (65)
Männer [n (%)]	9 (45)	9 (45)	7 (35)
Alter (Jahre)			
Mittelwert \pm SD	29,3 \pm 7,9	30,1 \pm 8,9	49,8 \pm 8,5
Min-Max	18 - 51	18 - 54	36 - 64
Schulabschluss [n (%)]			
Hauptschule	6 (30)	0 (0)	10 (50)
Mit Ausbildung	4 (67)	0 (0)	10 (100)
Realschule	5 (25)	10 (50)	5 (25)
Mit Ausbildung	4 (80)	7 (70)	5 (100)
Fachabitur	2 (10)	5 (25)	0 (0)
Mit Ausbildung	2 (100)	3 (60)	0 (0)
Mit Studium	0 (0)	2 (40)	0 (0)
Abitur	7 (35)	5 (25)	5 (25)
Mit Ausbildung	2 (29)	1 (20)	1 (20)
Mit Studium	3 (43)	2 (40)	4 (80)

Tabelle 13: Übersicht zu den demografischen Daten der drei Patientenpools

4.2 Klinische und diagnostische Daten zu dem Teilnehmerpool der Erst- & länger erkrankten MS-Patienten

Die Diagnosestellung erfolgte bei allen Studienteilnehmern aus dem Bereich der Ersterkrankten anhand der revidierten McDonald-Kriterien von 2010, bei den länger Erkrankten nach dem jeweiligen Diagnosestandard zum jeweiligen Zeitpunkt.

4.2.1 Erstmanifestation und Erstdiagnose

Bei einem Zeitraum der Erstmanifestation von Symptomen von 2010 bis 2015 erfolgte die Stellung der Diagnose MS in der Gruppe der Ersterkrankten zeitnah von 2013 bis 2016. Bei 90% der Patienten (n=18) erfolgte dies noch im selben Jahr bzw.

innerhalb eines Jahres. Die mittlere Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und dem der Erstdiagnose betrug 0,45 Jahre (SD=0,45).

In der Gruppe der länger Erkrankten manifestierte sich die Erkrankung klinisch im Zeitraum von 1975 bis 2013. Die Erstdiagnose wurde von 1977 bis 2013 gestellt. 55% der Diagnosestellungen (n=11) erfolgten binnen eines Jahres. Die mittlere Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und dem der Erstdiagnose betrug 3,9 Jahre (SD=3,9), wobei bei einem Studienteilnehmer hierzu keine Angaben vorlagen.

4.2.2 Verlaufsform sowie klinische Einordnung mittels EDSS

In die Gruppe der Ersterkrankten wurden drei (15%) der Patienten mit der Diagnose eines CIS aufgenommen, 17 (85%) der Patienten wurden der RRMS zugeordnet. Der mittlere EDSS lag dabei bei $0,75 \pm$ (SD=0,75), errechnet aus einem Bereich von 0 bis 2,5.

Die länger Erkrankten MS-Patienten setzten sich aus 13 (65%) RRMS-, einem (5%) PPMS- sowie sechs (30%) SPMS-Patienten zusammen. Der mittlere EDSS betrug 3,4 (SD=1,5). Der niedrigste EDSS lag bei 1, der höchste bei 6.

4.2.3 Liquor- und neuroradiologische Diagnostik

Bei allen Patienten wurde eine Untersuchung des Liquors sowie eine Kernspintomographie des Kopfes (cMRT) durchgeführt. 95% der Ersterkrankten zeigten dabei ein positives Ergebnis bei der Bestimmung der oligoklonalen Banden. Sechs Ergebnisse im Patientenpool der länger Erkrankten konnten hingegen durch das Alter der Untersuchung nicht mehr nachvollzogen werden. Unter den restlichen Teilnehmern dieser Gruppe wiesen 93% ein positives Ergebnis auf. In allen kernspintomographischen Aufnahmen konnten MS-typische Läsionen detektiert werden, welche die Kriterien der zeitlichen und/oder örtlichen Dissemination erfüllten.

4.2.4 Pharmakotherapie

95% aller Ersterkrankten sowie 80% aller länger Erkrankten erhielten eine medikamentöse Behandlung ihrer MS. Eine genaue Aufschlüsselung der verwendeten Arzneimittel zeigt die folgende Tabelle auf:

Arzneimittel	Ersterkrankte MS-Patienten	Länger Erkrankte MS-Patienten
INF β 1a (Avonex TM ; Plegidry TM)	8 (40%)	2 (10%)
INF β 1a (Rebif TM)	-	1 (5%)
INF β 1b (Extavia TM)	1 (5%)	2 (10%)
Glatirameracetat (Copaxone TM)	1 (5%)	2 (10%)
Natalizumab (Tysabri TM)	2 (10%)	1 (5%)
Fingolimod (Gilenya TM)	1 (5%)	3 (15%)
Teriflunomid (Aubagio TM)	-	2 (10%)
Dimethylfumarat (Tecfidera TM)	5 (25%)	3 (15%)
Alemtuzumab (Lemtrada TM)	1 (5%)	-

Tabelle 14: MS-spezifische Pharmakotherapie der Studien-Patienten.

4.2.5 Zusammenfassung

Zur besseren Übersicht über die klinischen und diagnostischen Daten folgt eine tabellarische Darstellung:

	Ersterkrankte MS-Patienten	Länger Erkrankte MS-Patienten
Gesamtzahl (n)	20	20
Differenz EM zu ED EM: Min-Max ED: Min-Max	0,45 \pm 1,1 2010-2015 2013-2016	3,9 \pm 5,8 1975-2013 1977-2013
Verlaufsform [n (%)]		
CIS	3 (15)	0
RRMS	17 (85)	13 (65)
PPMS	0	1 (5)
SPMS	0	6 (30)
Liquor	20 (100)	20 (100)
Oligoklonale Banden positiv	19 (95)	13 (93)
Kein Ergebnis vorliegend	0 (0)	6
cMRT vorliegend	20 (100)	20 (100)
Pharmakotherapie	19 (95)	16 (80)

Tabelle 15: Übersicht der klinischen Daten

4.3 Fahren und Fahrtauglichkeit – Auswertung der Fahrtauglichkeitsdiagnostik

4.3.1 Fragebogen zur Fahrgewohnheit

Die Erfassung der alltäglichen Fahrgewohnheit erfolgte zu Beginn der Untersuchung mittels eines Fragebogens.

Dabei waren die Patienten mit Ersterkrankung seit durchschnittlich 12,6 Jahren (SD=8,6) in Besitz eines Führerscheins der Klasse B. Pro Woche fuhren diese dabei 5,8 Stunden Auto (SD=9,2). Die Fahrerfahrung wurde anhand der mit dem PKW zurückgelegten Kilometer pro Jahr ermittelt. Diese befand sich in den meisten Fällen im Bereich von 8000-16000 km. Sieben Patienten (35%) gaben an, bereits an einem Verkehrsunfall beteiligt gewesen zu sein. Drei von diesen (42,9%) waren an diesem (mit-)schuld.

Die gesunden Kontrollen besaßen seit durchschnittlich 10,8 Jahren (SD=10,6) einen Führerschein der Klasse B. Die durchschnittliche Fahrzeit pro Woche betrug 4,2 Stunden (SD=4,3). Die Fahrerfahrung war in den meisten Fällen mit 8000-16000 km ähnlich zu der der ersterkrankten MS-Patienten einzustufen. Fünf Patienten (25%) waren bereits an einem Verkehrsunfall beteiligt, davon trug jeder von diesen (100%) dabei mindestens eine Mitschuld.

Die Patienten mit längerem Krankheitsverlauf befanden sich seit durchschnittlich 28,6 Jahren (SD=11,4) im Besitz des Führerscheins der Klasse B. Die durchschnittliche Fahrzeit pro Woche betrug dabei 4,5 Stunden (SD=6,9). Die Fahrerfahrung wurde in den meisten Fällen mit <8000 km in einem niedrigeren Bereich als bei den anderen Studienpools angegeben. Zehn Patienten (50%) waren bereits an einem Unfall beteiligt, davon sieben (70%) mit anteiliger oder voller Schuld.

In der durchschnittlichen Fahrzeit pro Woche ist nach Wilcoxon-Mann-Whitney-U kein signifikanter Unterschied der drei Testgruppen festzustellen. Weiterhin gibt es keine Signifikanz in Bezug auf die Beteiligung mit/ohne (Mit-)Schuld an Unfällen.

	Ersterkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrolle	Länger Erkrankte MS-Patienten
Jahre mit Führerschein der Klasse B (in a)	12,6 ± 8,6	10,8 ± 10,6	28,6 ± 11,4
Durchschnittliche Fahrzeit pro Woche (in h)	5,8 ± 9,2	4,2 ± 4,3	4,5 ± 6,9
Fahrerfahrung (Km pro Jahr)	8.000-16.000	8.000-16.000	< 8.000
Verkehrsunfälle [n (%)] Beteiligung Mit Mitschuld	7 (35) 3 (42,9)	5 (25) 5 (100)	10 (50) 7 (70)

Tabelle 16: Fragebogen zum Fahrverhalten

4.3.2 Wiener Testsystem Verkehr – die Auswertung

4.3.2.1 Überblick zum Gesamturteil Fahrtauglichkeit

Im Rahmen der Fahrtauglichkeitstestung mit der Software DRIVEPLS des Wiener Testsystem Verkehr wird das Gesamtergebnis einer von fünf Befundgruppen zugeordnet (s. Tabelle 17). Dabei gilt eine Zuteilung in Bereich 1-3 als pathologisch und beschreibt damit

eine kognitive Beeinträchtigung, die die sichere Teilnahme am Straßenverkehr als PKW-Fahrer gefährdet. In der Gruppe der ersterkrankten MS-

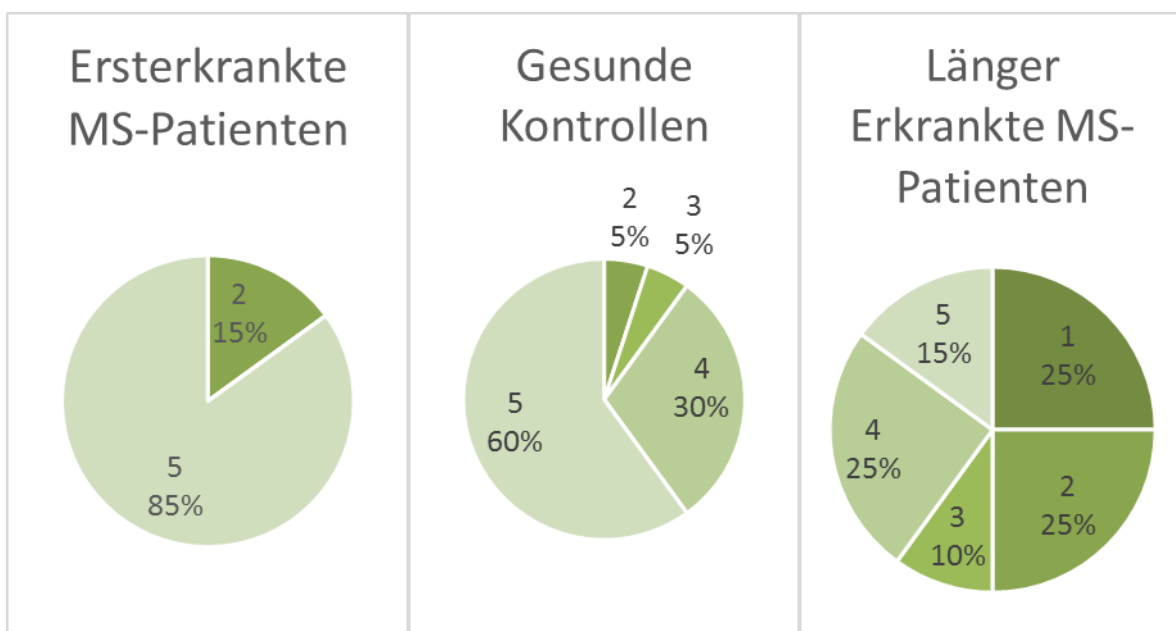
1	Nicht ausreichende kraftfahrerspezifische Leistungsfähigkeit
2	Nicht kompensierbare Leistungsmängel
3	Eingeschränkt kompensierbare Leistungsmängel
4	Ausreichende kraftfahrerspezifische Leistungsfähigkeit (Leistungsmängel kompensierbar)
5	Ausreichende kraftfahrerspezifische Leistungsfähigkeit

Patienten zeigten insgesamt drei (15%)

Tabelle 17: Urteilsmatrix des DRIVEPLS

Teilnehmer eine solche Auffälligkeit. Bei den gesunden Kontrollen waren es zwei (10%) Personen, bei den länger Erkrankten erreichten zwölf (60%) Patienten ein pathologisches Ergebnis. Abbildung 13 erörtert das jeweilige Fahrtauglichkeitsurteil pro Untersuchungsgruppe. Der Kruskal-Wallis Test zeigte auf, dass die Population der länger Erkrankten MS-Patienten im Gegensatz zu beiden anderen

Versuchsgruppen hochsignifikant häufiger im pathologischen Urteilsbereich lag ($\chi^2=14.689$, $p=.001$). Dabei bestand nach dem Mann-Whitney-U-Test kein auffälliger Unterschied im Gesamtergebnis der Ersterkrankten und Gesunden. Für den Vergleich der Ersterkrankten mit den länger Erkrankten (E-L) bestand ein exaktes Signifikanzniveau von $p_{E-L}=.014$ ($z_{E-L}=-2.902$), bei den Gesunden und den länger Erkrankten (G-L) wurde ein Wert von $p_{G-L}=.006$ ($z_{G-L}=-3.286$) errechnet. Dabei ergab sich für ersteren Vergleich eine Effektstärke bei $r = \frac{z}{\sqrt{n}}$ von $r_{E-L}=0.46$, für Letzteren betrug diese $r_{G-L}=0.52$. Somit zeigte sich, dass Patienten mit einer länger verlaufenden MS-Erkrankung bedeutend auffälligere Resultate bei der Erhebung der Fahrtauglichkeit erhielten als kürzlich Erkrankte oder Gesunde.



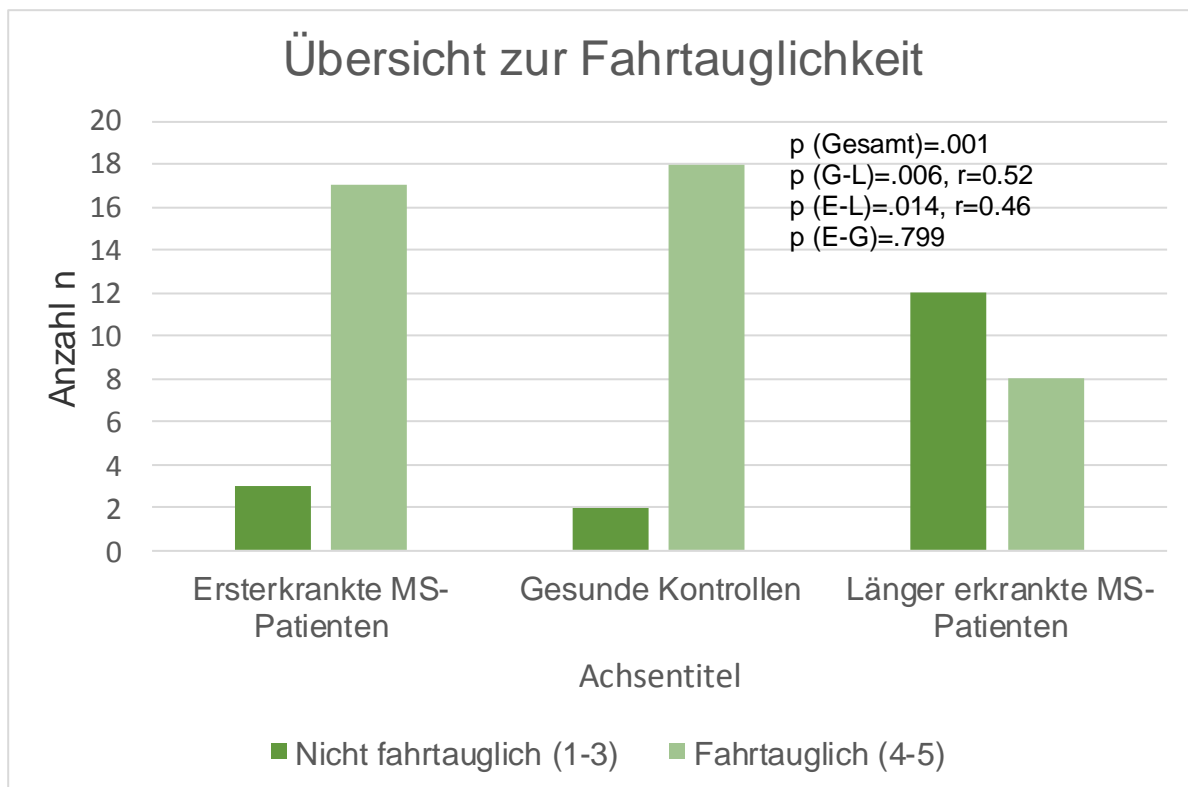


Abbildung 13: A) Verteilung der Studienteilnehmer über die fünf Befundgruppen s. Tabelle 17: Während die Einteilung in Befundgruppe 4 und 5 mit einer ausreichenden kraftfahrtspezifischen Leistungsfähigkeit einhergehen, weisen Gruppe 1-3 auf eine nicht mehr vorhandene Fahrtauglichkeit hin; B) Übersicht des Gesamturteil Fahrtauglichkeit: Während 17/20 bzw. 18/20 Probanden der ersterkrankten Patienten bzw. der gesunden Kontrollen ein mit der Normalpopulation vergleichbares Testergebnis erreichten, erreichten 12/20 länger Erkrankte ein auffälliges Gesamtergebnis

4.3.2.2 Auswertung der Subtests des DRIVEPLS

4.3.2.2.1 Adaptiver Matrizenest – Logisch-schlussfolgerndes Denken/ Allgemeine Intelligenz

Der adaptive Matrizenest dient zur objektiven Erfassung der allgemeinen Intelligenz. Bei der Auswertung der durchschnittlichen Werte zum Intelligenzquotienten erreichten die länger Erkrankten ein unterdurchschnittliches Ergebnis, während beide anderen Pools im durchschnittlichen Bereich lagen (s. Tabelle 18). Dabei zeigte sich im Kruskal-Wallis Test, dass ein hochsignifikanter Unterschied des Intelligenzniveaus vorlag ($X^2=13.267$, $p=.001$), wobei dies sowohl auf den Vergleich der länger Erkrankten mit der gesunden Kohorte ($z_{G-L}=-3.226$, $p_{G-L}=.001$, $r_{G-L}=0.52$), als auch

auf die Gegenüberstellung der länger Erkrankten und Ersterkrankten ($z_{E-L}=-2.836$, $p_{E-L}=0.017$, $r_{E-L}=0.44$) zutraf. Des Weiteren war der mittlere IQ der Ersterkrankten deskriptiv geringer als bei den Gesunden, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Ein Unterschied in der Gesamtbearbeitungszeit zeigte sich nicht.

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS-Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS-Patienten
Intelligenzquotient Min-Max PR; T-Wert	94 ± 15,56 69-120 34; 46	104 ± 19,59 73-145 58; 52	82 ± 10,19 66-103 12; 38
Bearbeitungszeit in ms	693 ± 323,93	897 ± 383,94	886,5 ± 644,58

Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des AMT, beschrieben durch den erreichten Intelligenzquotienten

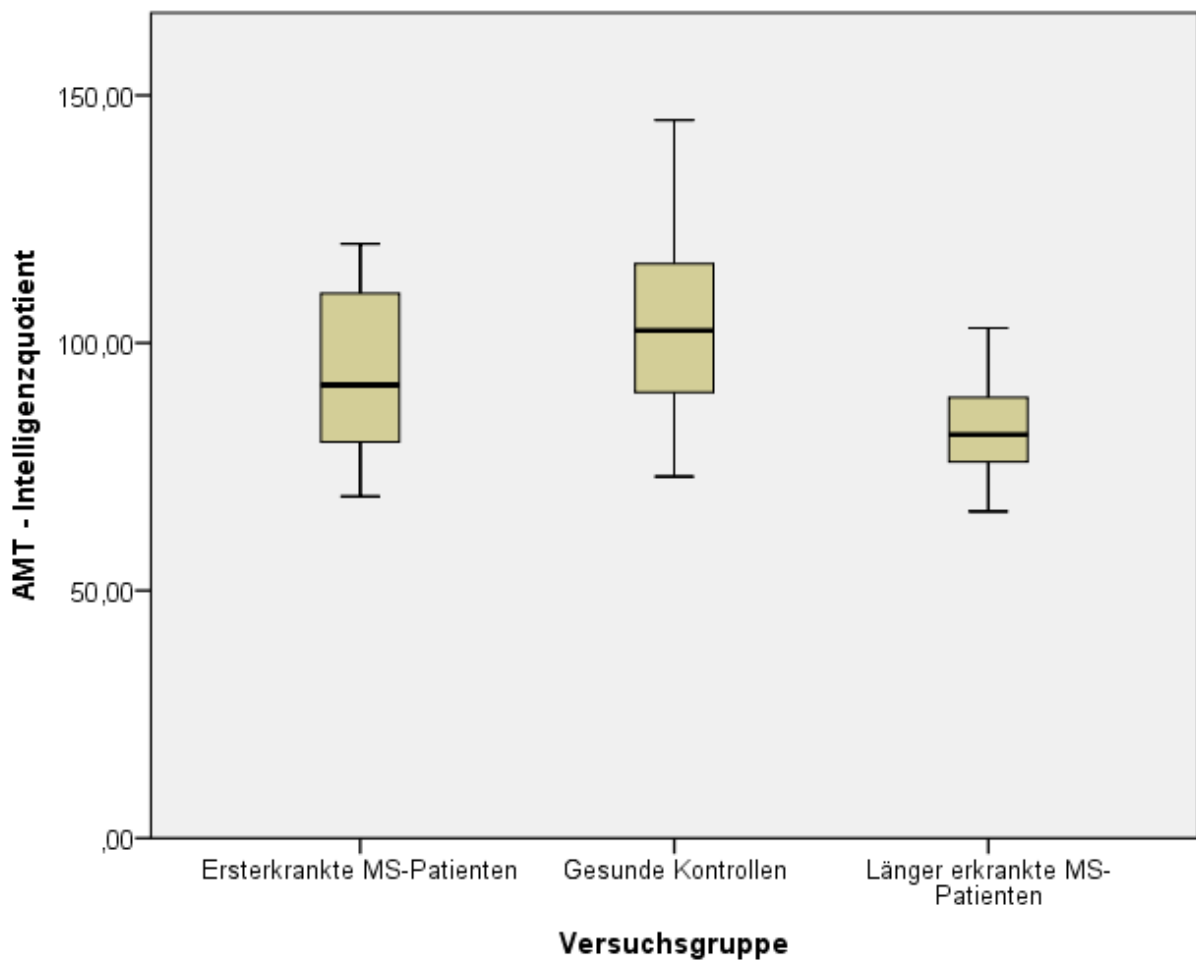


Abbildung 14: Ergebnisdarstellung des AMT anhand der erreichten Intelligenzquotienten mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.2 Determinationstest – Belastbarkeit

Der Determinationstest dient zur Abschätzung der Belastbarkeit sowie der Reaktionsleistung. Wie in Tabelle 19 zu sehen ist, erzielten die Ersterkrankten und Gesunden bei dieser Aufgabe durchschnittliche Ergebnisse, während die länger Erkrankten ein grenzwertiges Resultat bei der richtigen Reaktion auf die präsentierten Reize aufwiesen sowie eine deutlich langsamere Reaktionszeit zeigten. Im Kruskal-Wallis-Test war zudem ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich feststellbar, welcher sowohl bei der Anzahl korrekter Reaktionen ($X^2=20.068$, $p<.001$), als auch bei der Reaktionszeit ($X^2=31.854$, $p<.001$) zu sehen war. Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich die länger Erkrankten im Vergleich mit den Kontrollen weniger belastbar (Anzahl „Richtige“ $z_{G-L}=-4.112$, $p_{G-L}<.001$, $r_{G-L}=0.65$) als auch in der Reaktion höchst signifikant langsamer ($z_{G-L}=-4.9$, $p_{G-L}<.001$, $r_{G-L}=0.77$). Selbiger Zusammenhang war auch zwischen erst- und länger erkrankten MS-Patienten zu finden (Anzahl „Richtige“ $z_{E-L}=-3.571$, $p_{E-L}<.001$, $r_{E-L}=0.57$; Reaktionsgeschwindigkeit $z_{E-L}=-4.832$, $p_{E-L}<.001$, $r_{E-L}=0.76$). Zwar ist zu erwähnen, dass die länger Erkrankten tatsächlich signifikant bessere Ergebnisse bei den falschen- und ausgelassenen Reaktionen aufwiesen, allerdings ist dies im Hinblick auf die deutlich geringere Anzahl an Gesamtreaktionen sowie der deutlich verlängerten Reaktionszeit kritisch zu betrachten.

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Anzahl Richtige PR; T-Wert	251 ± 33,45 66; 54	258 ± 30,23 73; 56	176,45 ± 73,17 16; 40
Anzahl Falsche PR; T-Wert	18 ± 11,11 27; 44	14 ± 8,51 38; 47	10,15 ± 13,04 66; 54
Anzahl Ausgelassene PR; T-Wert	17 ± 7,61 24; 43	14 ± 6,89 34; 46	11,7 ± 5,7 38; 47
Reaktionszeit in ms	749,5 ± 75,2	751,5 ± 62,15	1180,5 ± 421,09

Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des DT, beschrieben durch die Anzahl richtiger, falscher, ausgelassener Reaktionen sowie der Reaktionszeit

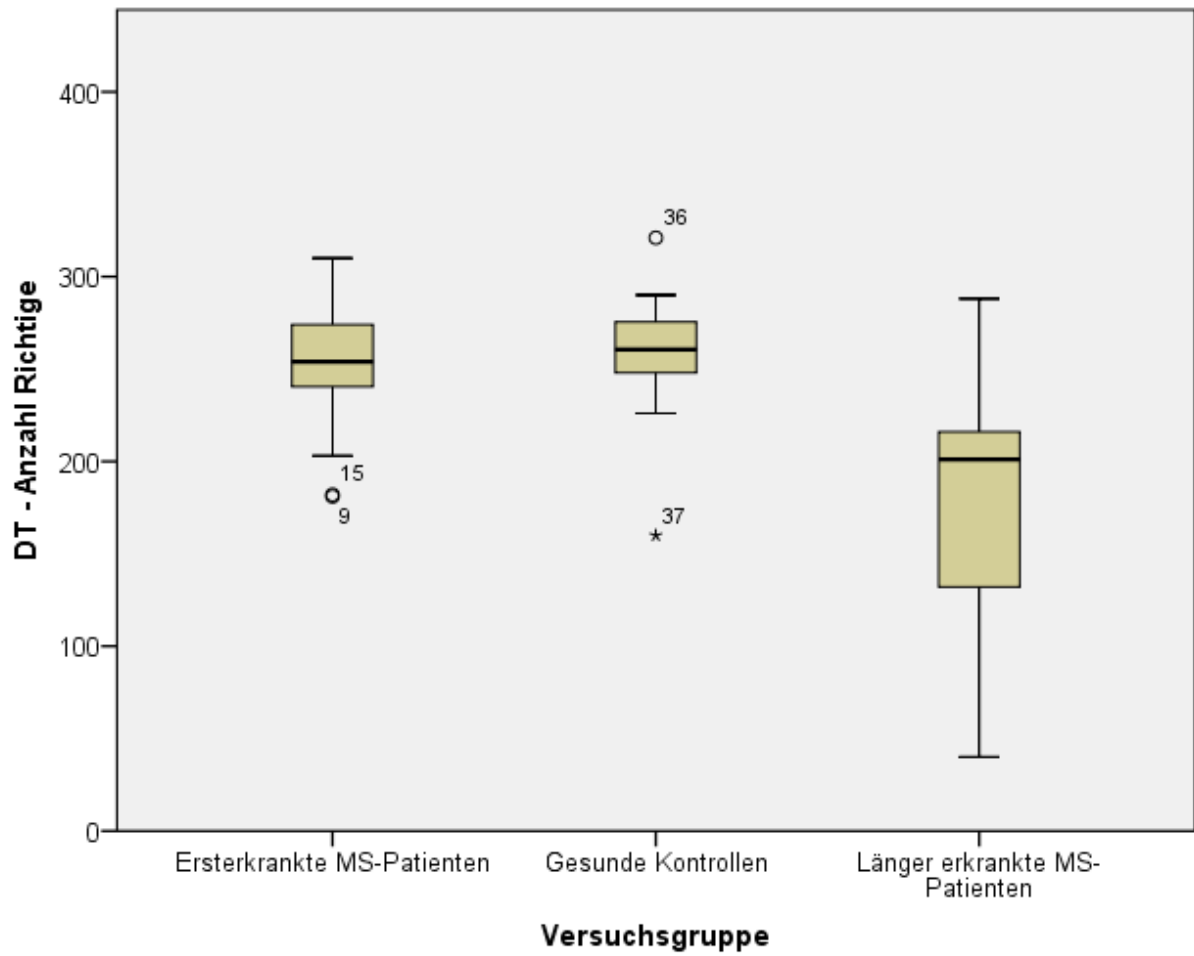


Abbildung 15: Ergebnisdarstellung des DT dargestellt anhand der Anzahl richtiger Reaktionen mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

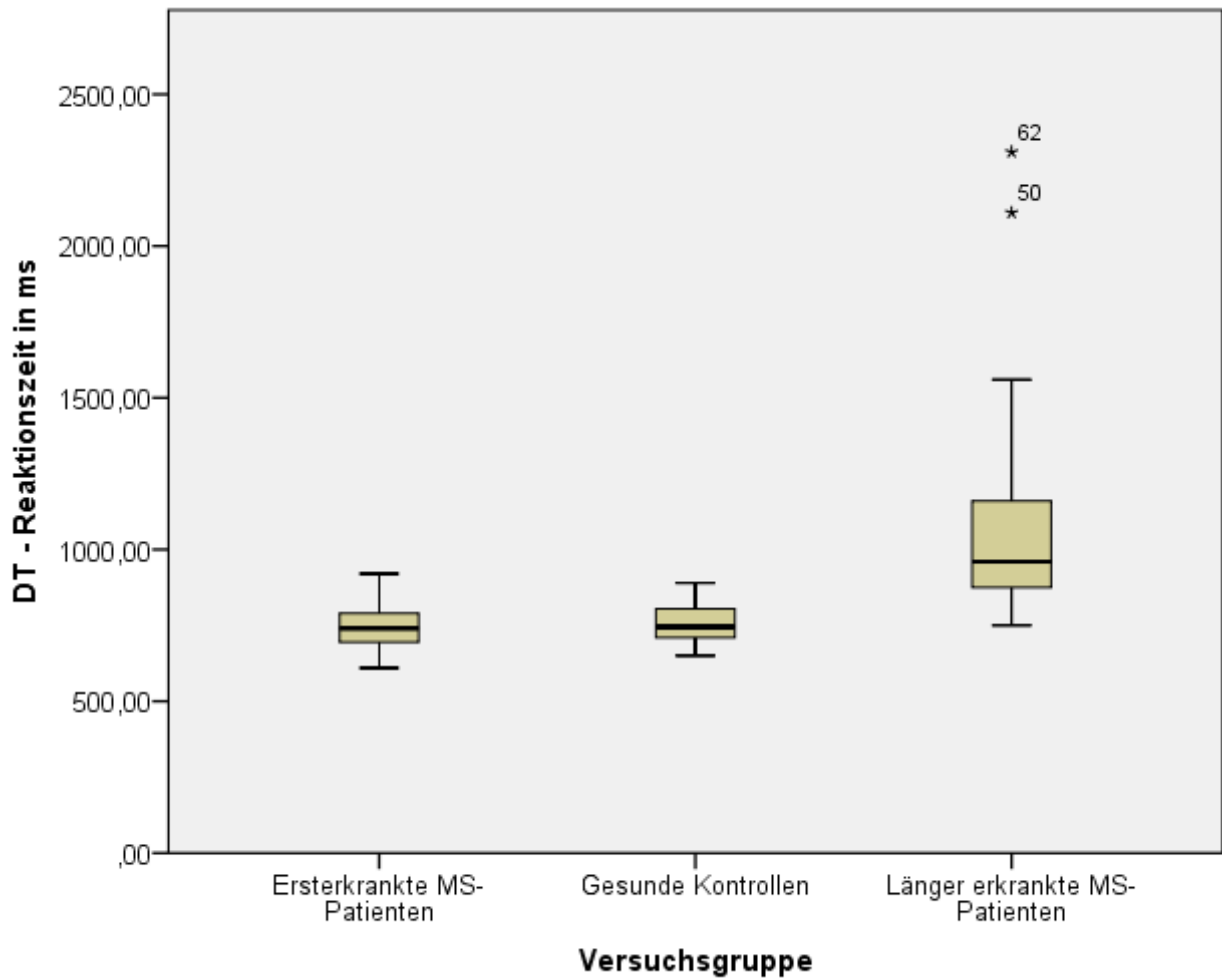


Abbildung 16: Ergebnisdarstellung des DT dargestellt anhand der benötigten Reaktionszeit mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.3 Reaktionstests

Der Reaktionstest ermöglicht ebenso wie der Determinationstest die Beurteilung der Reaktionsleistung, allerdings unter Mitberücksichtigung der motorischen Reaktionszeit. Auch hier wiesen die länger Erkrankten ein grenzwertiges Ergebnis auf, welches im Kruskal-Wallis-Test im Hinblick auf die motorische Reaktionszeit ($X^2=11.523$, $p=.003$) verdeutlicht werden konnte. Der Mann-Whitney-U bestätigte erneut den Zusammenhang zwischen dieser Teilnehmergruppe und den Gesunden ($z_{G-L}=-3.133$, $p_{G-L}=.001$, $r_{G-L}=0.5$), sowie den Ersterkrankten ($z_{E-L}=-2.698$, $p_{E-L}=.006$, $r_{E-L}=0.43$). Es war zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang im Hinblick auf den Parameter „Reaktionszeit“ im Vergleich länger erkrankt zu ersterkrankt zu verzeichnen ($z_{E-L}=-2.623$, $p_{E-L}=.020$, $r_{E-L}=0.42$).

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Reaktionszeit in ms PR; T-Wert	444,8 ± 62,55 46; 49	477,65 ± 100,38 34; 46	552,7 ± 169,86 16; 40
Motorische Reaktionszeit PR; T-Wert	174,65 ± 52,84 50; 50	162,55 ± 45,3 58; 52	281,42 ± 148,94 18; 41

Tabelle 20: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des RT, beschrieben durch die (motorische) Reaktionszeit in ms

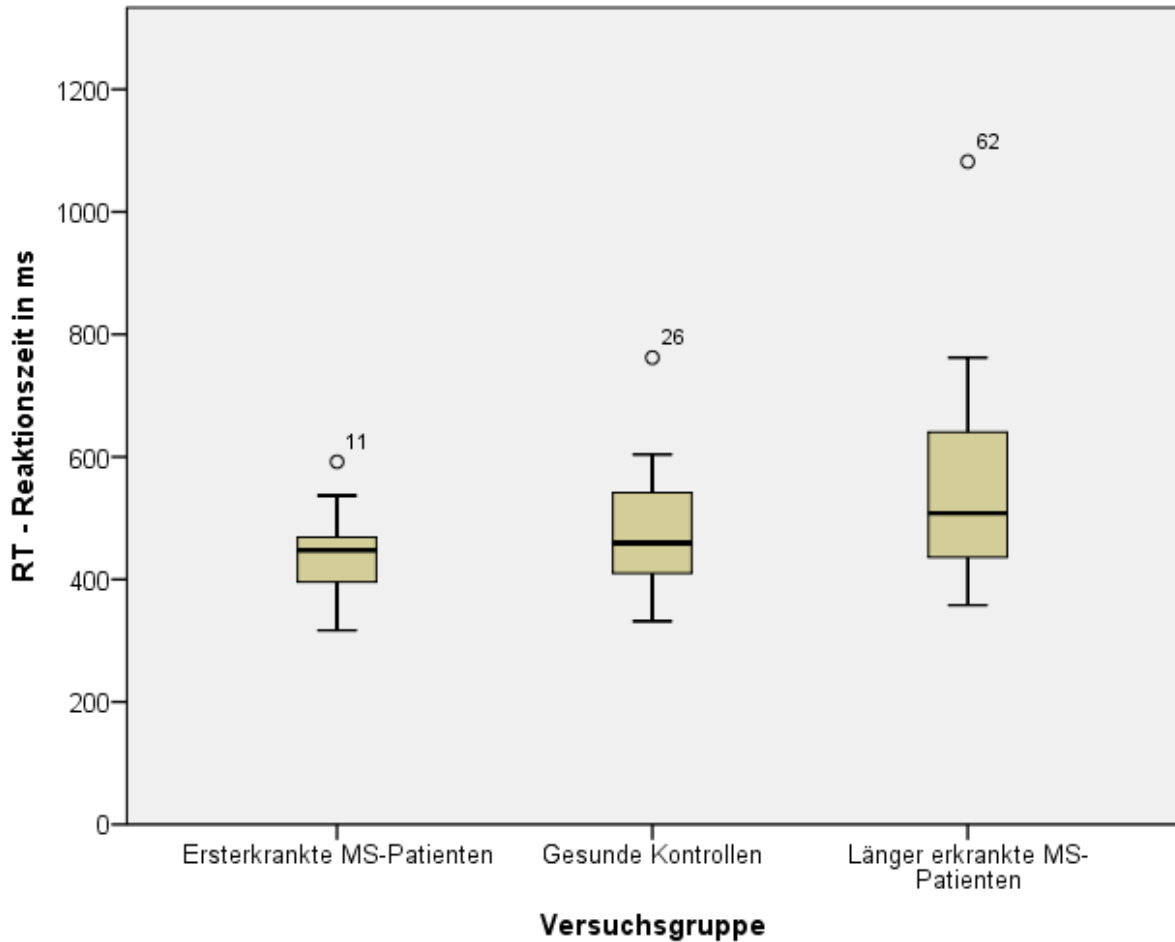


Abbildung 17: Ergebnisdarstellung des RT dargestellt anhand der Reaktionszeiten auf die gesetzten Reize mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

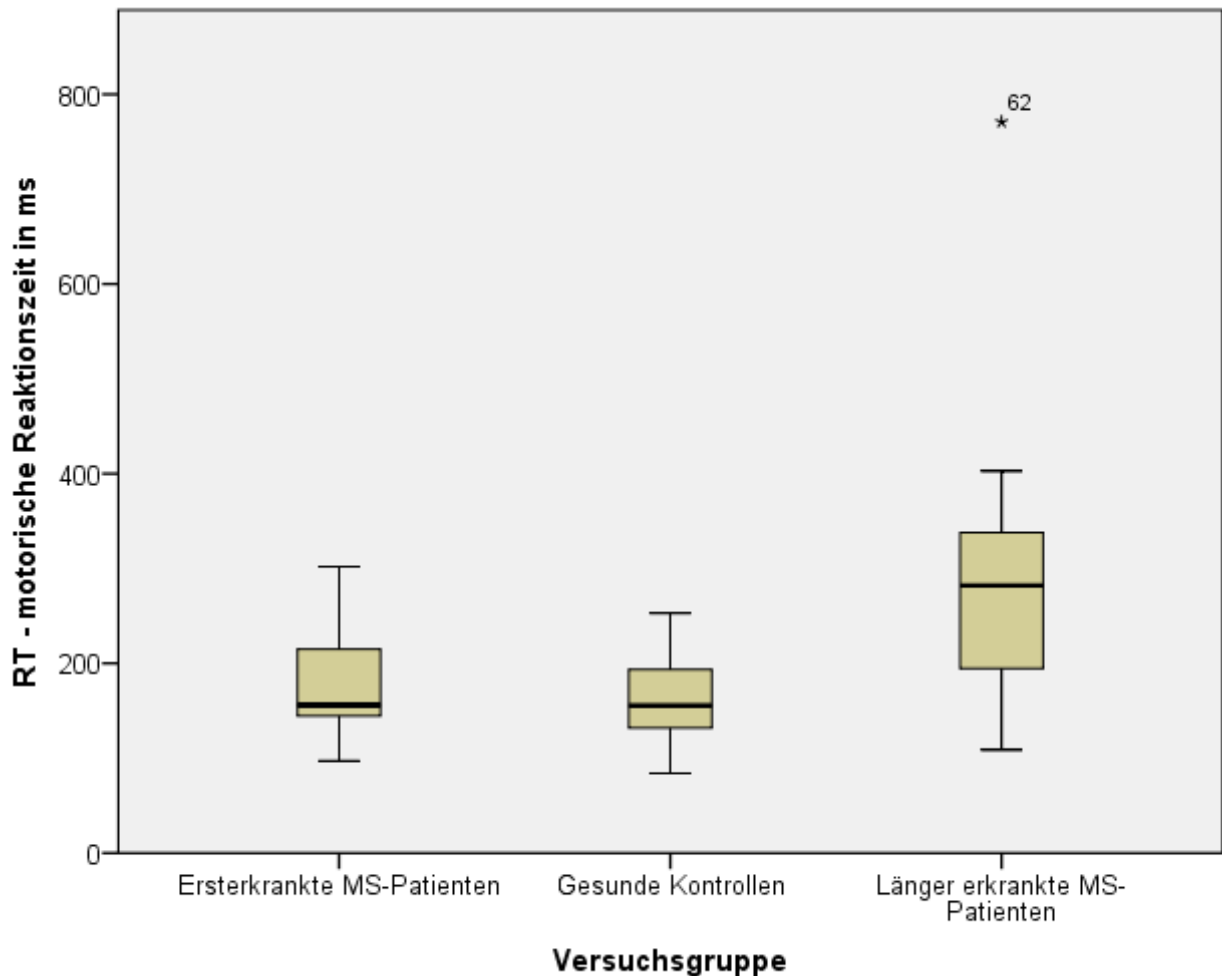


Abbildung: 18: Ergebnisdarstellung des DT dargestellt anhand der motorischen Reaktionszeit mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.4 Cognitrone – Konzentration & Aufmerksamkeit

Die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung kann anhand des Cognitrone abgeschätzt werden. Während die ersterkrankten MS-Patienten und die gesunden Kontrollen ein Ergebnis an der Grenze zum überdurchschnittlichen Bereich erreichten, kam es bei den länger Erkrankten zu einer im unteren Grenzbereich liegenden durchschnittlichen Leistung. Der Kruskal-Wallis-Test zeigt auch hier einen höchst signifikanten Unterschied auf ($X^2=27.433$, $p<.001$). Dieser Zusammenhang bestand nach Mann-Whitney-U bei ähnlichem Ergebnisprofil der beiden erstgenannten Gruppen sowohl zwischen den länger Erkrankten und Gesunden ($z_{G-L}=-4.49$, $p_{G-L}<.001$, $r_{G-L}=0.72$), als auch zwischen den länger Erkrankten und Ersterkrankten ($z_{E-L}=-4.544$, $p_{E-L}<.001$, $r_{E-L}=0.72$).

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Korrekte Zurückweisung: Zeit PR; T-Wert	2,45 ± 0,59 84; 60	2,42 ± 0,64 84; 60	4,6 ± 2,69 27; 44
Summe „Treffer“	23 ± 1,31	22 ± 2,36	21 ± 2,96
Summe „korrekte Zurückweisung“	34 ± 1,61	34 ± 1,87	33 ± 3,84

Tabelle 21: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des COG, beschrieben durch die Anzahl korrekter Zurückweisungen und der dafür benötigten Zeit

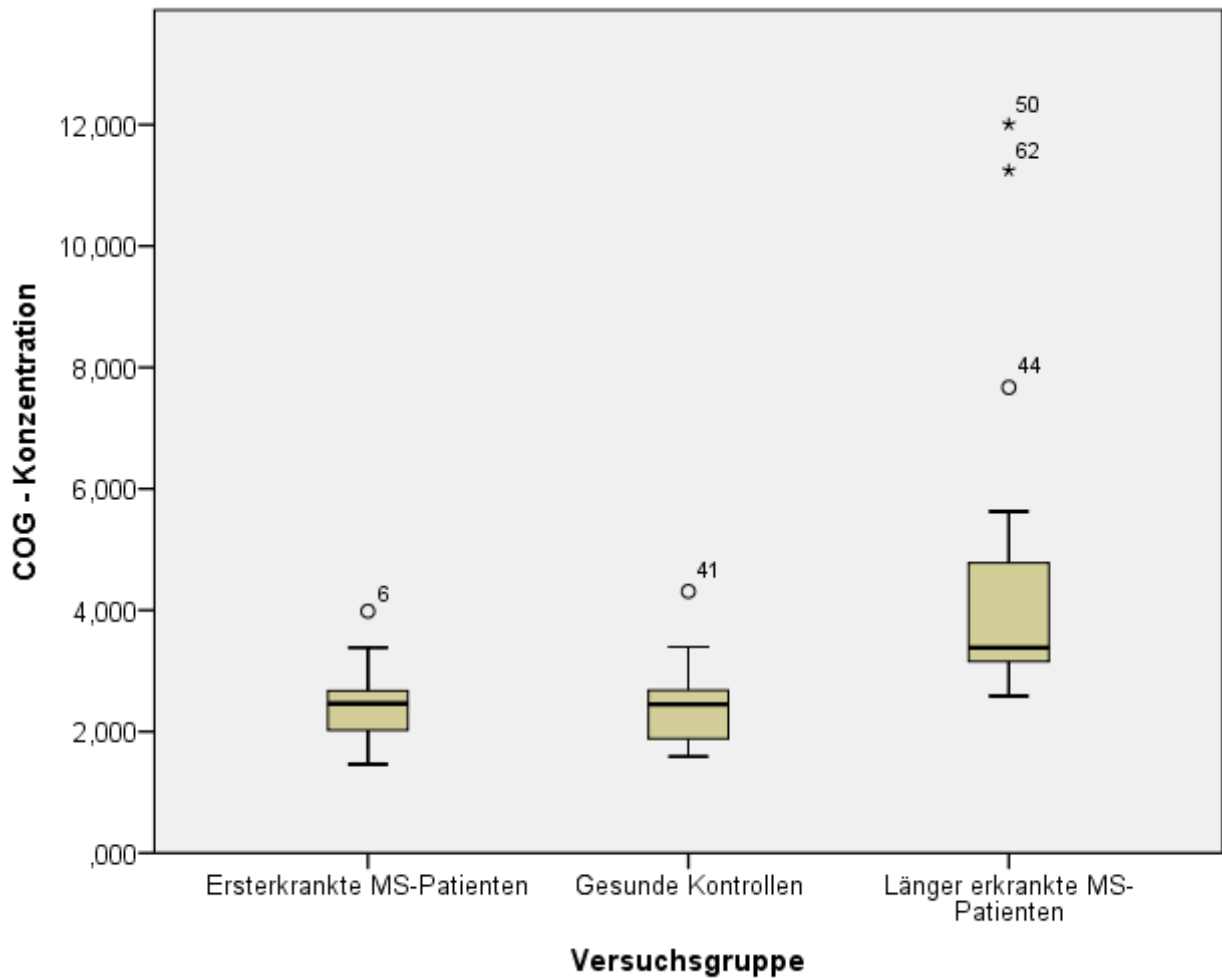


Abbildung 19: Ergebnisdarstellung des COG dargestellt anhand der Bearbeitungszeit zur Entscheidungsfindung bezüglich der Zurückweisung der in der Aufgabe gezeigten Grafen sowie Referenzgrafiken mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.5 Adaptiver Tachistokopischer Verkehrsauffassungstest - Überblicksgewinnung

Der ATAVT ist ein Maß für die Orientierungs- und Aufmerksamkeitsleistung. Hier wiesen alle Versuchsgruppen durchschnittliche Leistungen auf. Obwohl die länger Erkrankten deskriptiv ein schlechteres Ergebnis erreichten, war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Überblick Verkehrsauffassung PR; T-Wert	13 ± 3,94 79; 58	12 ± 3,21 76; 57	11,9 ± 3,34 31; 45

Tabelle 22: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des ATAVT, beschrieben durch den vom Computerprogramm ermittelten Gesamtscore

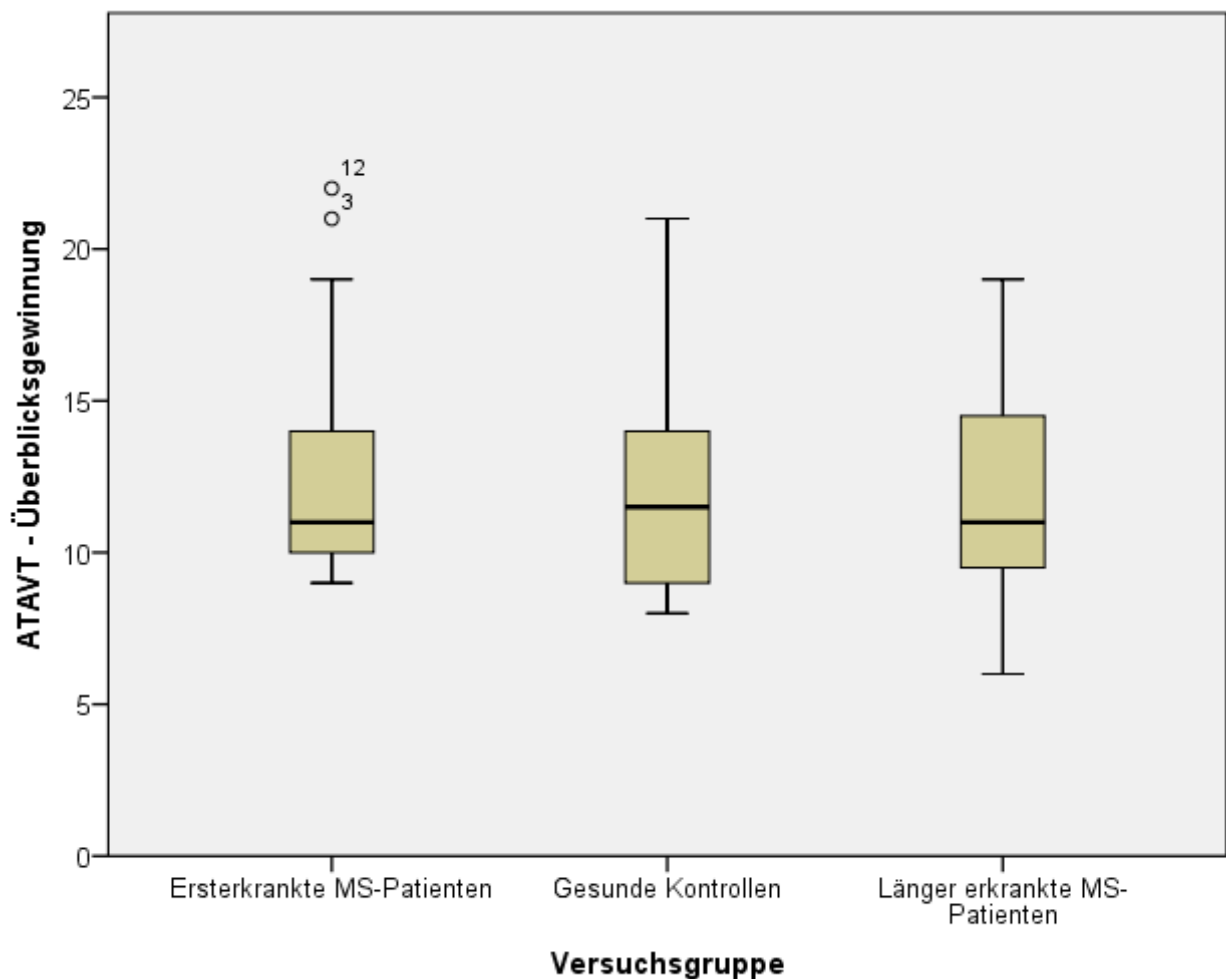


Abbildung 20: Ergebnisdarstellung des ATAVT zur Beurteilung der Überblicksgewinnung (Berechnung durch das Computerprogramm) mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.6 Periphere Wahrnehmung – Visuelle Leistungsfähigkeit, Orientierung & Aufmerksamkeit

Auch dieses Testverfahren wurde anhand des Parameters „Tracking-Abweichung“ zur Beurteilung der Orientierungs- und Aufmerksamkeitsleistung herangezogen. Des Weiteren ermöglicht die Erfassung des Gesichtsfelds eine Teilaussage zur visuellen Leistungsfähigkeit. Letzteres erfüllte lediglich bei zwei Patienten der Gruppe der länger Erkrankten die Mindestvorgabe von 120° nicht, welche laut FeV die visuelle Voraussetzung zur Fahrtauglichkeit darstellt. Dennoch bestand sowohl für diese visuelle Funktion ($X^2=18.103$, $p<.001$), als auch für die Tracking-Abweichung ($X^2=11.338$, $p=.003$) ein signifikanter Unterschied nach Kruskal-Wallis zu Ungunsten des Patientenpools der länger Erkrankten. Im Vergleich zu den Gesunden war sowohl die visuelle Leistung bewertet anhand des Gesichtsfeldes ($z_{G-L}=-3.007$, $p_{G-L}=.002$, $r_{G-L}=0.48$), als auch die Orientierungs- und Aufmerksamkeitsleistung ($z_{G-L}=-2.909$, $p_{G-L}=.003$, $r_{G-L}=0.46$) stark vermindert. Selbiges galt für die Gegenüberstellung mit den Ersterkrankten (Gesichtsfeld $z_{E-L}=-4.159$, $p_{E-L}<.001$, $r_{E-L}=0.66$; Tracking-Abweichung $z_{E-L}=-2.924$, $p_{E-L}=.003$, $r_{E-L}=0.46$).

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Gesichtsfeld in ° PR; T-Wert	172,32 ± 9,41 69; 55	167,1 ± 15,86 62; 53	149,23 ± 22,72 27; 44
Tracking-Abweichung PR; T-Wert	9,17 ± 1,59 90; 63	9,35 ± 2,01 89; 62	14,81 ± 9,44 42; 48

Tabelle 23: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der visuellen Leistungsfähigkeit, beschrieben durch das Gesichtsfeld und die vom Computerprogramm berechnete Tracking-Abweichung

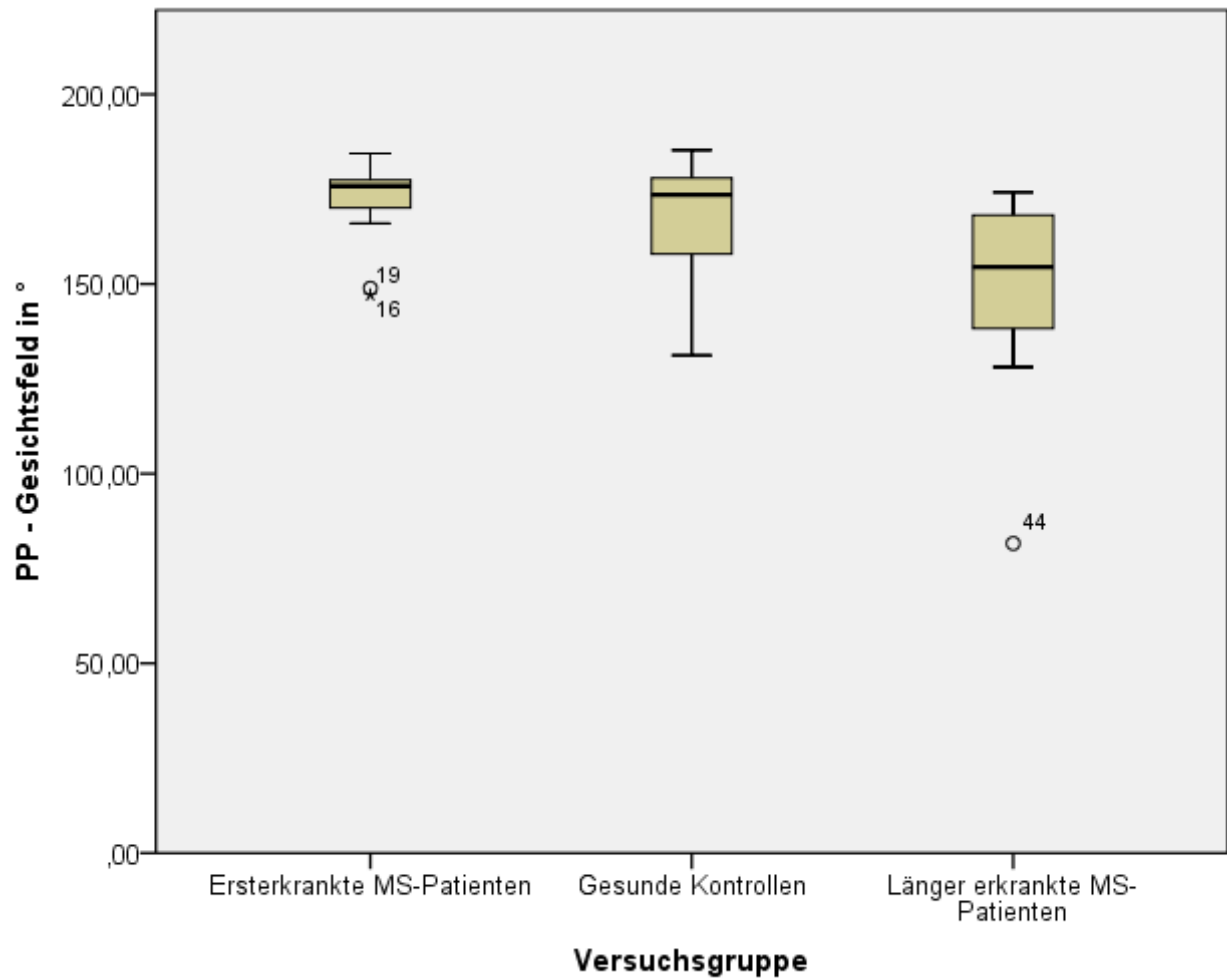


Abbildung 21: Ergebnisdarstellung der visuellen Leistungsfähigkeit durch Messung des Gesichtsfeldes mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

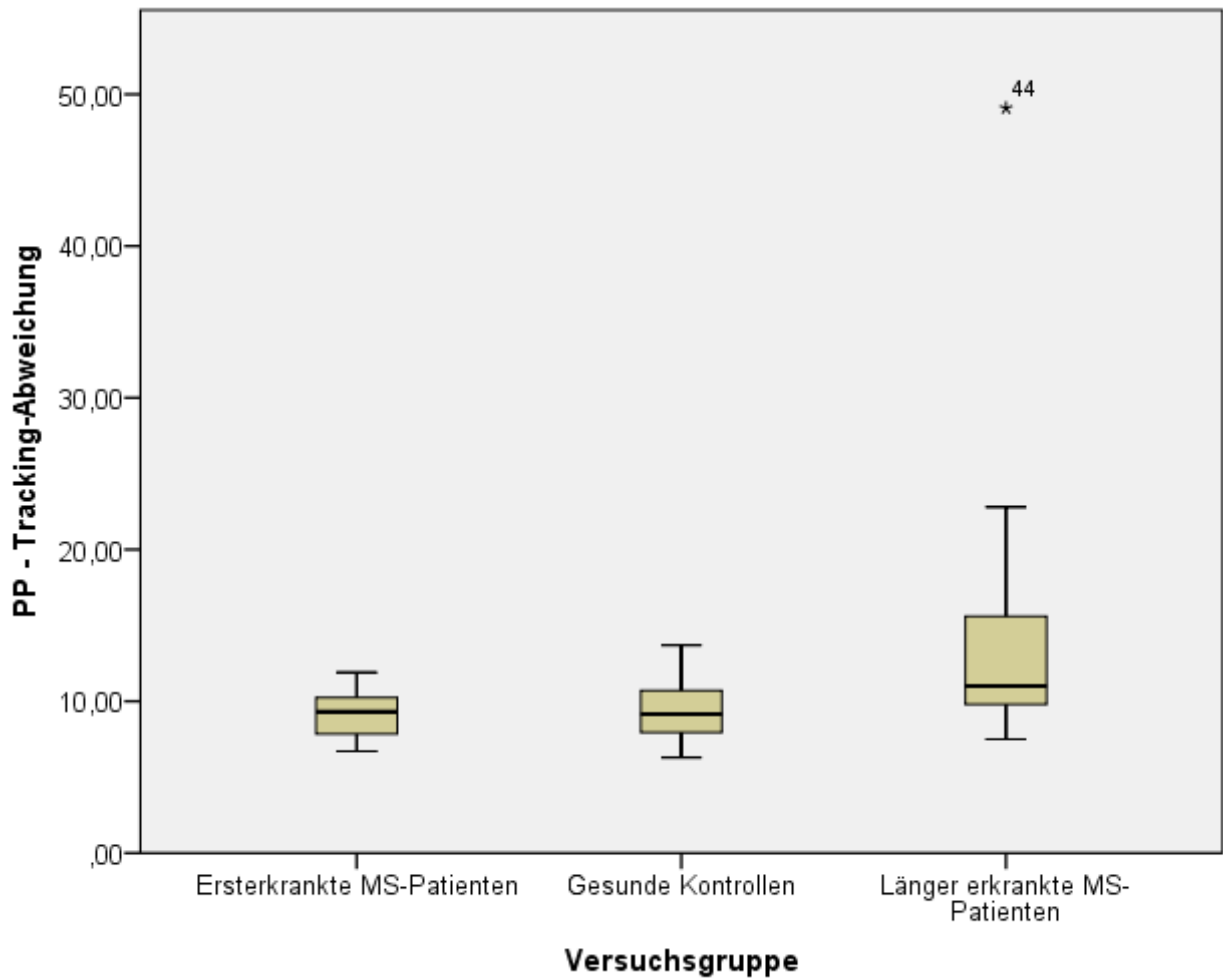


Abbildung 22: Ergebnisdarstellung der visuellen Leistungsfähigkeit durch Darstellung der Trackingabweichung (Berechnung durch das Computerprogramm) mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.7 Linienverfolgungstests – Visuelle Wahrnehmungsleistung & Orientierung

Orientierung sowie visuelle Wahrnehmungsleistung wurde zusätzlich durch den Linienverfolgungstest bewertet. Die visuelle Leistung war bei allen Versuchsgruppen durchschnittlich, jedoch bei den gesunden Kontrollen im Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test hoch signifikant besser als bei den Ersterkrankten und bei den Ersterkrankten wiederum besser als bei den länger Erkrankten ($X^2=13.881$, $p=.001$). Die Geschwindigkeit, die zur Orientierung gebraucht wurde, war bei den länger erkrankten MS-Patienten nahezu doppelt so lang, wie bei beiden anderen Studienpools, was nach Kruskal-Wallis ebenso höchst signifikant differierte ($X^2=19.929$, $p<.001$). Dieser Zusammenhang bestand beim Vergleich der Gesunden und länger Erkrankten im Hinblick auf die visuelle Leistung ($z_{G-L}=-3.21$, $p_{G-L}=.001$, r_G-

$r_{L=0.51}$) und die Orientierungszeit ($z_{G-L}=-3.762$, $p_{G-L}<.001$, $r_{G-L}=0.6$), sowie gleichermaßen bei der Gegenüberstellung der Erst- und länger Erkrankten im erfassten Visuum ($z_{E-L}=-3.14$, $p_{E-L}=0.001$, $r_{E-L}=0.5$) und der Orientierung ($z_{E-L}=-3.938$, $p_{E-L}<.001$, $r_{E-L}=0.62$). Der Linienvorfölgungstest wird vom Testmodul nicht für die Berechnung der Fahrtauglichkeit verwendet.

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Linienvorfölgung Score PR; T-Wert	14 ± 3,21 46; 55	14 ± 4,49 73; 56	8 ± 6,44 24; 43
Bearbeitungszeit in sek.	65,7 ± 8,9	66,9 ± 13,28	115,4 ± 71,98

Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse des LVT, beschrieben durch die Bearbeitungszeit als Maß für die Orientierungsleistung, sowie durch die Anzahl richtig gelöster Aufgabenstellungen als Maß für die visuelle Leistungsfähigkeit

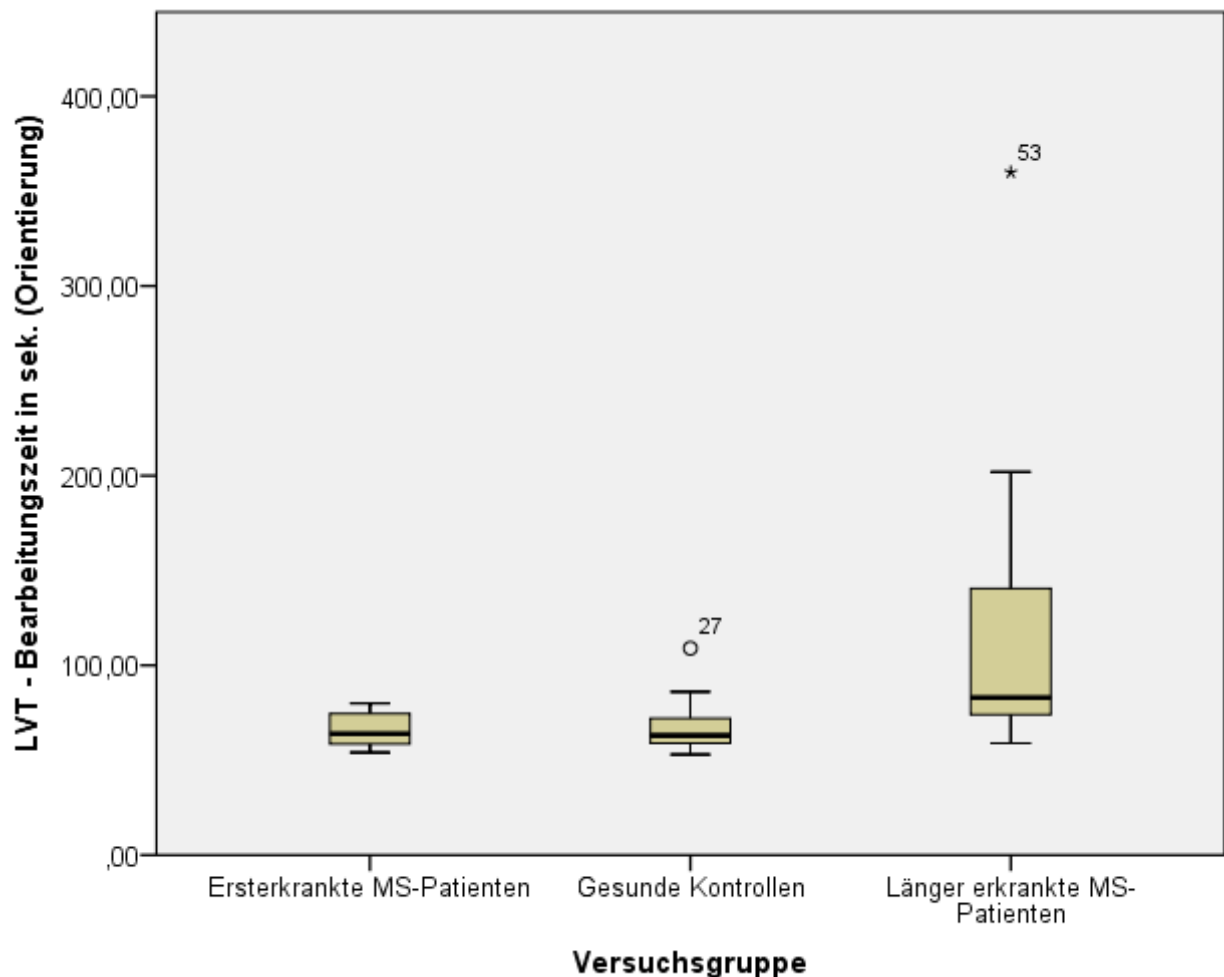


Abbildung 23: Ergebnisdarstellung des LVT dargestellt anhand der Bearbeitungszeit als Maß für die Orientierung mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

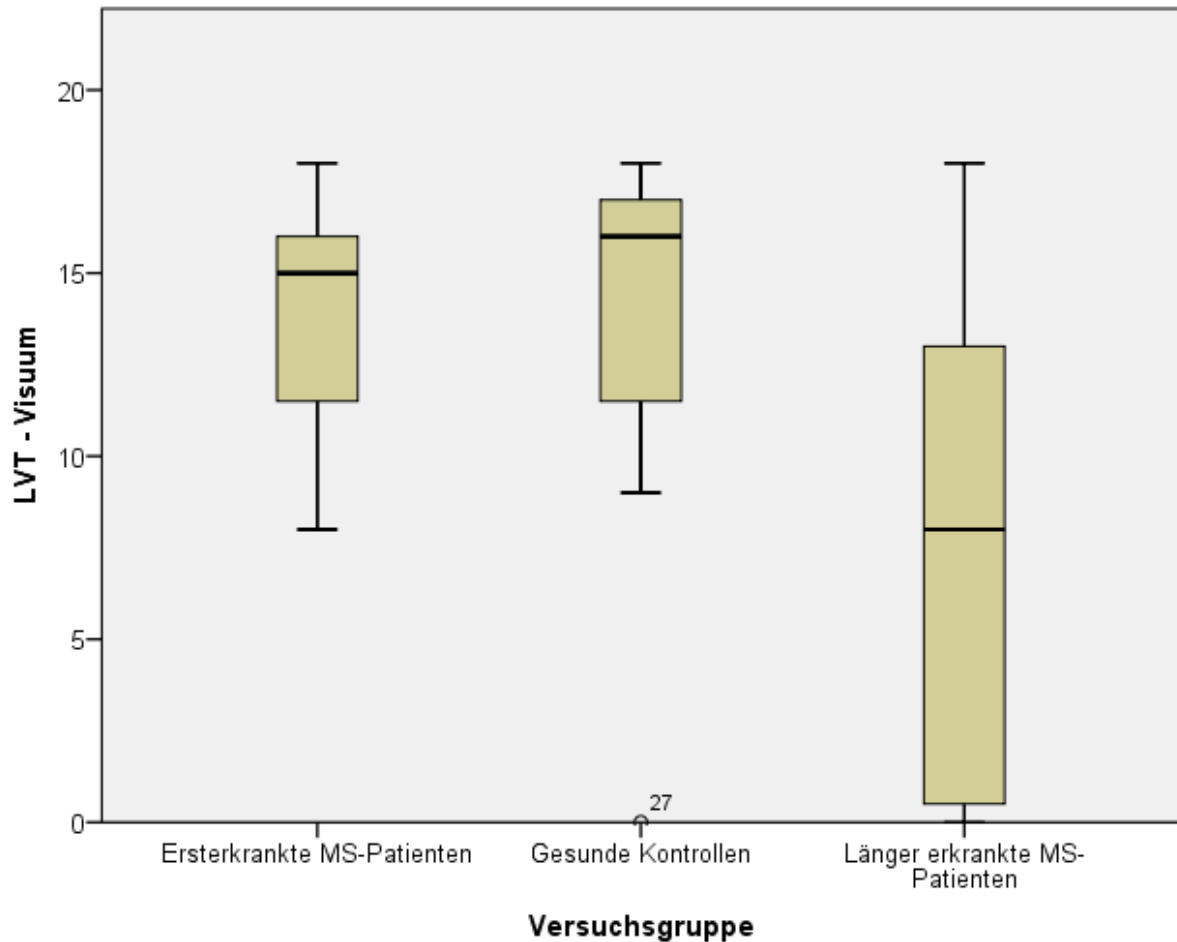


Abbildung: 24: Ergebnisdarstellung des LVT dargestellt anhand der Anzahl richtig bearbeiteter Aufgabenstellungen als Maß für die visuelle Leistungsfähigkeit mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen

4.3.2.2.8 Auswertung persönlichkeitsbezogener Testverfahren aus dem DRIVEPLS

Die Persönlichkeitsanalyse ermöglicht die Beurteilung der Risikobereitschaft, der psychischen Stabilität, des Verantwortungsbewusstseins, der Selbstkontrolle und der Abenteuerlust. Anhand der Abschätzung der Offenheit können Rückschlüsse auf die Glaubwürdigkeit der Teilnehmeraussagen zu den oben genannten Charakteristika gezogen werden. Dabei lagen in allen Gruppen die erfassten Persönlichkeitsstrukturen im durchschnittlichen Bereich.

Nach Kruskal-Wallis erschienen das Verantwortungsbewusstsein ($X^2=7,596$, $p=.022$), sowie die Abenteuerlust ($X^2=17,507$, $p<.001$) unter den getesteten Persönlichkeitseigenschaften statistisch auffällig. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Ersterkrankten und den gematchten Kontrollen. Dennoch zeigten sich dann im Mann-Whitney-U-Test Unterschiede im

Vergleich der länger Erkrankten mit den Ersterkrankten und den gesunden Kontrollen. Dabei wiesen die MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf ein höheres, fahrbezogenes Verantwortungsbewusstsein auf ($z_{E-L}=-2.44$, $p_{E-L}=.14$, $r_{E-L}=0.39$; $z_{G-L}=-2.302$, $p_{G-L}=.021$, $r_{G-L}=0.36$). Weiterhin verfügten die länger Erkrankten über eine geringere Abenteuerlust und somit über ein weniger aggressives Fahrverhalten ($z_{E-L}=-2.813$, $p_{E-L}=.005$, $r_{E-L}=0.45$; $z_{G-L}=-4.026$, $p_{G-L}<.001$, $r_{G-L}=0.64$). Die Persönlichkeitsanalyse wird nicht in die Berechnung der Fahrtauglichkeit mit eingeschlossen und stellt somit lediglich eine Zusatzinformation dar.

M ± SD PR (in %); T-Wert	Ersterkrankte MS- Patienten	Gesunde Kontrollen	Länger erkrankte MS- Patienten
Risikobereitschaft PR; T-Wert	7,03 ± 1,44 58; 52	7,82 ± 1,39 38; 47	6,61 ± 1,97 69; 55
Psychische Stabilität PR; T-Wert	3 ± 2,24 58; 52	3 ± 2,11 58; 52	3 ± 2,52 46; 49
Verantwortungsbewusstsein PR; T-Wert	5 ± 2,3 34; 46	5 ± 2,85 34; 46	7 ± 2,5 62; 53
Selbstkontrolle PR; T-Wert	4 ± 1,9 42; 48	4 ± 1,43 31; 45	5 ± 1,5 58; 52
Abenteuerlust PR; T-Wert	5,1 ± 2,1 46; 49	6 ± 1,98 31; 45	3 ± 1,82 73; 56
Offenheit PR; T-Wert	3 ± 1,94 54; 51	2 ± 2,07 69; 55	4 ± 2,32 38; 47

Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Testung der Persönlichkeitseigenschaften, beschrieben durch die vom Computerprogramm errechneten Scores

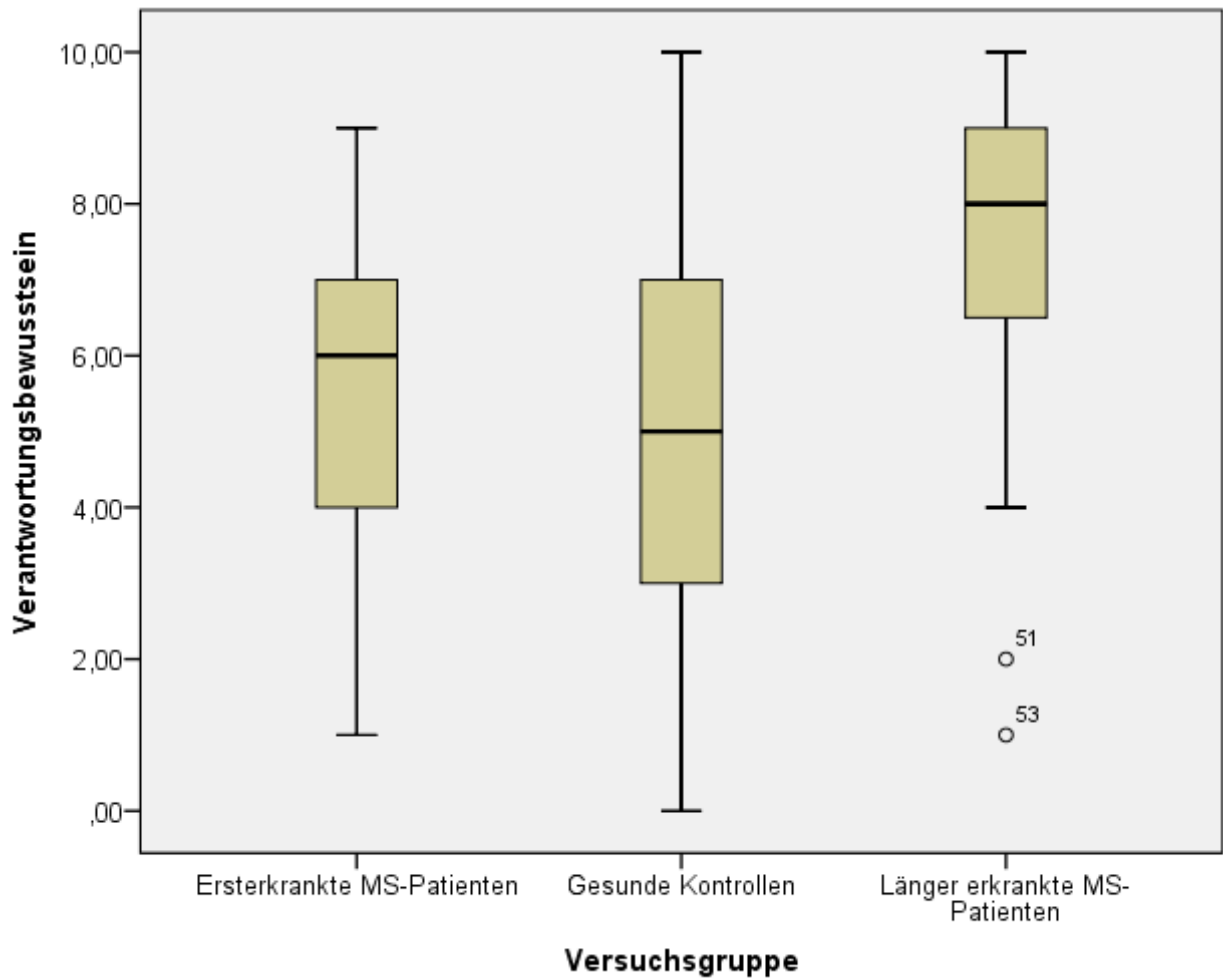


Abbildung 25: Ergebnisdarstellung der Persönlichkeitseigenschaft „Verantwortungsbewusstsein“ (Berechnung durch das Computerprogramm) mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen, wobei ein höherer Score mit einem erhöhten Verantwortungsbewusstsein einhergeht

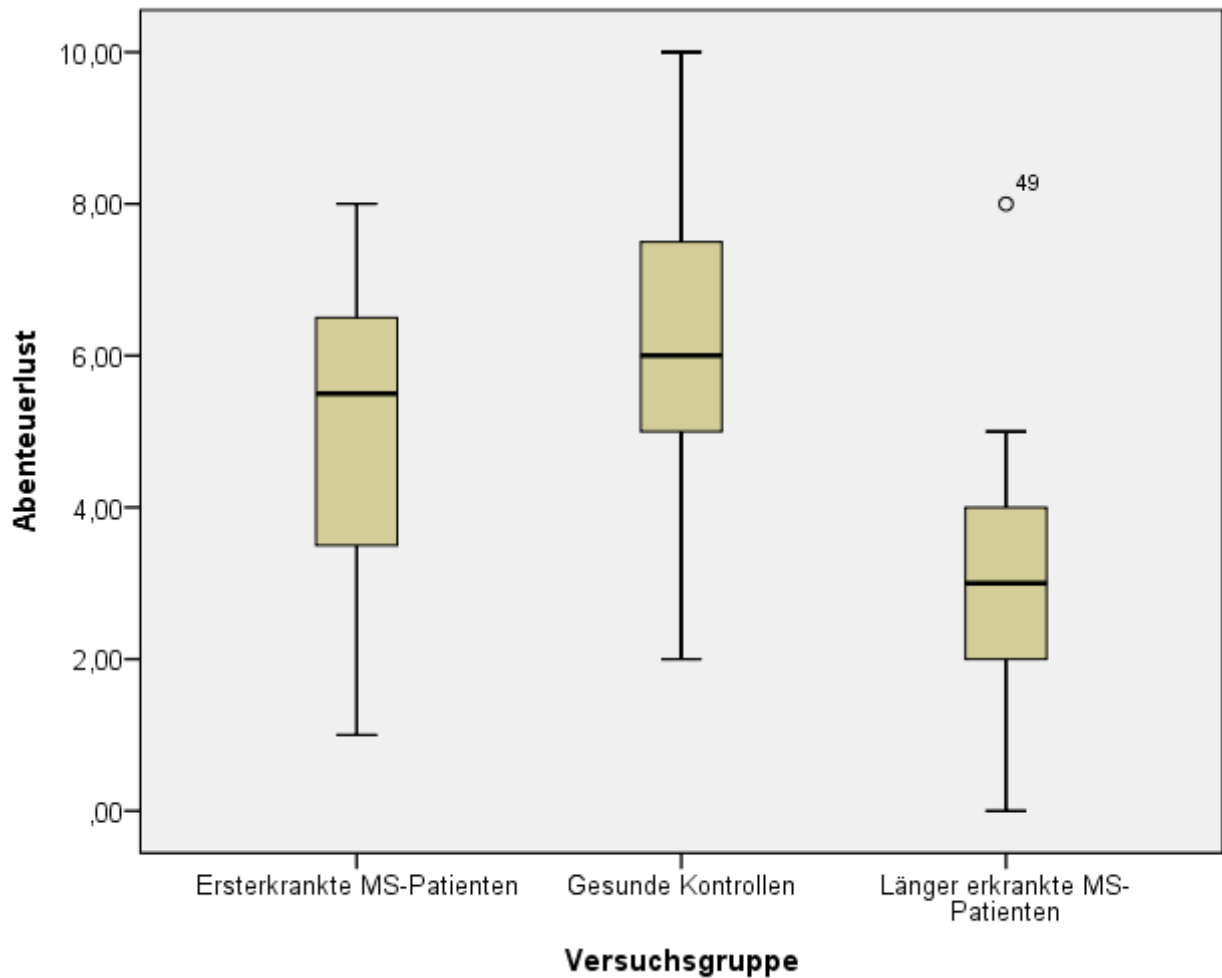


Abbildung 26: Ergebnisdarstellung der Persönlichkeitseigenschaft „Abenteuerlust“ (Berechnung durch das Computerprogramm) mittels Boxplot bezogen auf die drei Testgruppen, wobei ein höherer Score mit einer vermehrten Abenteuerlust im Fahrverhalten einhergeht

4.3.2.2.9 Zusammenfassung zur Auswertung des DRIVEPLS

Neben der Tatsache, dass länger erkrankte MS-Patienten hinsichtlich ihrer Fahrtauglichkeit deutlich schlechtere Ergebnisse aufwiesen als die beiden im Gesamturteil mit der Normalbevölkerung vergleichbaren Teilnehmerpools *Ersterkrankte* und *Gesund*, sind bei diversen kognitiven Dimensionen massive Einschränkungen zu beobachten. An den Signifikanzen und Effektstärken orientiert ist festzuhalten, dass MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf in den Bereichen *Belastbarkeit* sowie *Reaktionszeit unter Belastung*, *Konzentration*, *Aufmerksamkeit*, *Orientierungsleistung*, sowie *visuelle Wahrnehmungsleistung* (zzgl. visueller Funktion im Sinne des Gesichtsfeldes) im Vergleich die schwächsten Leistungen aufweisen. Dabei sind die Dimensionen *Belastbarkeit* und *Reaktionszeit* besonders

hervorzuheben, da in diesen kognitiven Kategorien durchschnittlich mit einem Prozentrang von 16 exakt der Cut-off zum „Bestehen“ der Fahreignungsprüfung erreicht wurde. Bezüglich der Konzentration, Aufmerksamkeit, Orientierungs- sowie visuellen Wahrnehmungsleistung wurden Prozenträge im Bereich von 24 bis 27 erreicht. Um ein Fahrtauglichkeitsurteil zu erhalten, benötigen die Patienten folglich ausreichende Kompensationsfaktoren in anderen kognitiven Bereichen. Letztere wurden durch die Computer-Software – im Rahmen eines künstlichen neuronalen Netzwerks agierend – abgewogen und für die Berechnung des Gesamturteils berücksichtigt. Die folgende Tabelle gibt nochmals eine Übersicht der statistischen, gruppenbezogenen Auswertung des DRIVEPLS:

Test & Dimension	Kruskal –Wallis-Test	Vergleich E-MS - Gesund	Vergleich E-MS – L-MS			Vergleich Gesund – L-MS		
	p		z	p	r	z	p	r
Urteil Fahrtauglichkeit	.001	n.s.	-2.902	.014	0.46	-3.286	.006	0.52
AMT – Allgemeine Intelligenz	.001	n.s.	-2.836	.017	0.44	-2.836	.017	0.44
DT – Belastbarkeit								
Anzahl „Richtige“	<.001	n.s.	-3.571	<.001	0.57	-4.112	<.001	0.65
Reaktionszeit	<.001	n.s.	-4.832	<.001	0.76	-4.9	<.001	0.77
RT – Reaktionszeit	.057	n.s.	-2.623	.020	0.42	-	n.s.	-
Motorische RT	.003	n.s.	-2.698	.006	0.43	-3.133	.001	0.5
COG - Konzentration	<.001	n.s.	-4.544	<.001	0.72	-4.49	<.001	0.72
ATAVT – Überblick	.651	n.s.	n.s.			n.s.		
PP – Periphere Wahrnehmung								
Gesichtsfeld	<.001	n.s.	-4.159	<.001	0.66	-3.007	.002	0.48
Trackingabweichung	.003	n.s.	-2.924	.003	0.46	-2.909	.003	0.46
LT – visuelle Wahrnehmung								
Visuum	.001	n.s.	-3.14	.001	0.5	-3.21	.001	0.51
Orientierung	<.001	n.s.	-3.938	<.001	0.62	-3.762	<.001	0.6
Persönlichkeitsfaktoren								
Risikobereitschaft,	.064	n.s.	-	n.s.	-	-2.178	.028	0.34
Psychische Stabilität,	.422	n.s.	-	n.s.	-	-	n.s.	-
Verantwortungsbewusstsein,	.022	n.s.	-2.44	.014	0.39	-2.302	.021	0.36
Selbstkontrolle,	.069	n.s.	-	n.s.	-	-2.467	.015	0.39
Abenteuerlust,	<.001	n.s.	-2.813	.005	0.45	-4.026	<.001	0.64

Tabelle 26: Gesamtübersicht der Ergebnisse des DRIVEPLS

4.4 Analyse der Fahrtauglichkeit nach Erkrankungsschwere – Eine Auswertung innerhalb der Gruppe der länger erkrankten MS-Patienten

Zum Vergleich von Erkrankungsdauer mit der Schwere der Erkrankung wurde eine statistische Analyse innerhalb des Teilnehmerpools der länger Erkrankten MS-Patienten durchgeführt. Dabei wurde zur Beurteilung der Erkrankungsschwere der EDSS verwendet. Patienten mit einem EDSS von ≤ 3 wurden sodann einem milden bis mittelschweren Erkrankungsniveau zugeordnet (n=10). Ein EDSS von 3,5 bis 6

definierte dann die schwerer betroffene Gruppe (n=10). In der statistischen Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede bei einer recht kleinen Population festgestellt werden, jedoch zeigten sich größere Unterschiede in den Subtests zur Erfassung der Belastbarkeit, Orientierung, Aufmerksamkeit und visuellen Wahrnehmungsleistung. Dieses Analogon zur oben durchgeführten Analyse in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer erhärtet jedoch die Schlussfolgerung, dass die oben genannten kognitiven Dimensionen im Fall der Multiplen Sklerose einer massiveren Betroffenheit unterliegen. Aufgrund der geringen Aussagekraft dieser zusätzlichen statistischen Berechnung wird diese aus der Ergebnisdiskussion ausgeschlossen und soll an dieser Stelle nur der Verdeutlichung der Ergebnisse dienen.

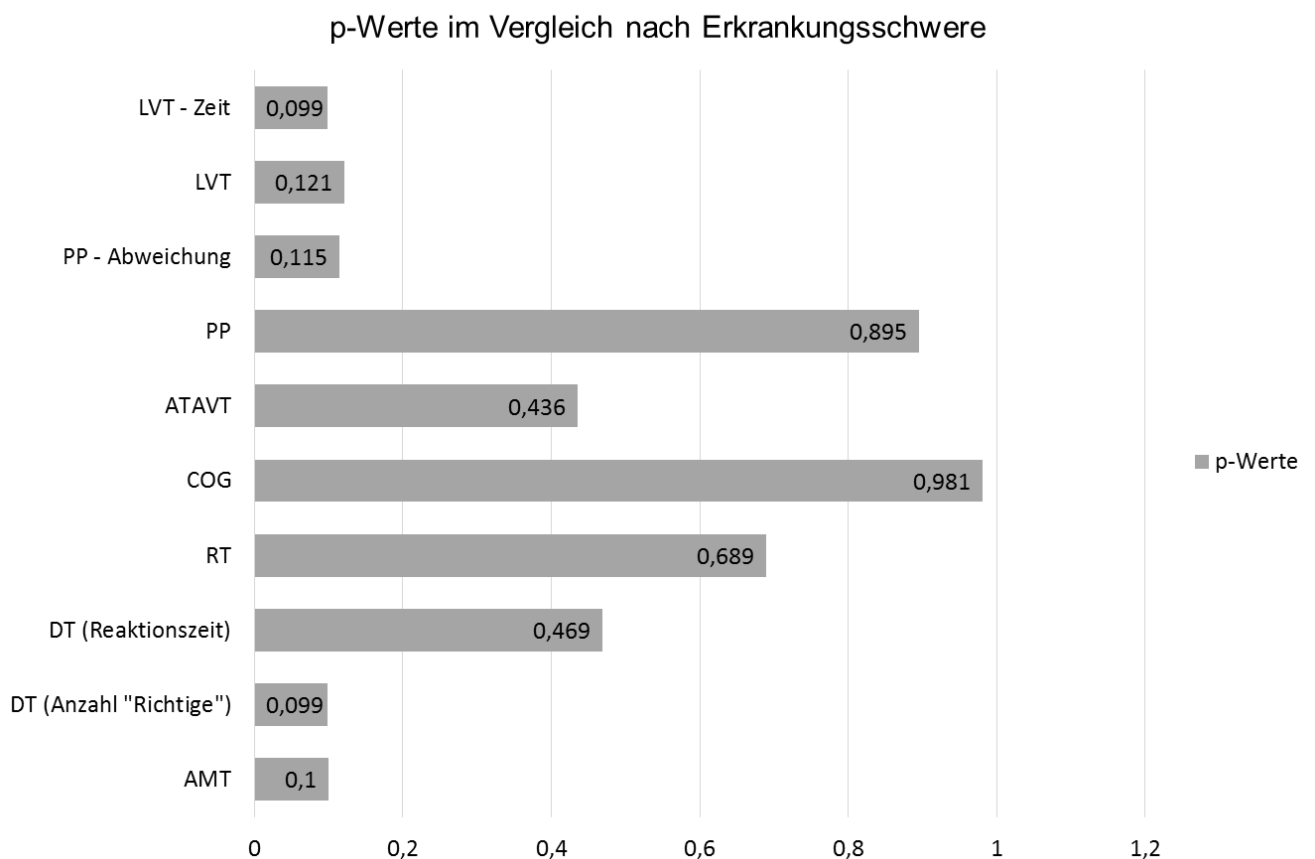


Abbildung: 27: Übersicht der erreichten p-Werte in den einzelnen Subtests des DRIVEPLS im statistischen Vergleich nach Erkrankungsschwere eingeteilt am EDSS der Patienten

5 Diskussion

Nach einer Zusammenfassung der Ergebnisse werden zu Beginn die demographischen sowie klinischen Daten der einzelnen Studienpools diskutiert. Daraufhin werden die Ergebnisse der fahrtauglichkeitsspezifischen Diagnostik genauer analysiert und interpretiert.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Kognitive Defizite stellen bei MS-Patienten einen häufigen und belastenden Symptomkomplex dar. Insbesondere ist zu betonen, dass diese Beeinträchtigungen diverse kognitive Domänen, wie beispielsweise die Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, das Reaktionsvermögen sowie Exekutivfunktionen – um an dieser Stelle nur Einige zu nennen – betreffen (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Unter Berücksichtigung visueller Leistungen sind diese neben trivialer motorischer Fähigkeiten eine wichtige Grundvoraussetzung, um eine insgesamt komplexe Tätigkeit wie das sichere Bedienen und Fahren eines Autos durchzuführen. Während bei MS-Patienten motorische Defizite jedoch durch mechanische Umrüstungen oder in manchen Fällen auch schon durch die Wahl eines Automatikgetriebes kompensiert werden können, gibt es noch keine Ansätze für den Erhalt oder den Ausgleich kognitiver Beeinträchtigungen, bedingt durch eine mangelhafte Studienlage in Bezug auf Kognition und Fahrtauglichkeit bei MS. Zukünftig könnte jedoch in diesem Zusammenhang das vollautomatisierte Fahren einen gewissen Stellenwert erlangen und für betroffene Patienten verschiedener Krankheitsbilder, die auf individualisierte Mobilität angewiesen sind, von enormer Bedeutung sein: In insgesamt fünf Stufen unterteilt, sollen Fahrzeuge entwickelt werden, die volle bis keine menschliche Aufmerksamkeit und Kontrolle während der Fahrt benötigen (Eimler & Geisler, 2015). Aufgrund des noch fehlendem Vertrauens seitens der Bevölkerung, vor allem verstärkt durch mitunter aktuellster Vorkommnisse – wie den Unfällen der autonom-gesteuerter Fahrzeuge in den USA – sowie den noch enorm hohen Anschaffungskosten solcher Fahrzeuge, wird das autonome Fahren jedoch zunächst noch Zukunftsmusik bleiben, sodass Kognition weiterhin ein nicht ausgleichender Faktor im Zusammenhang mit Autofahren bleibt (Eimler & Geisler, 2015; <https://www.tagesschau.de/wirtschaft/autonomes-fahren-109.html>; 31.03.2018, 14:45 Uhr).

Die durchgeführte Studie ermöglicht eine genaue Analyse des Einflusses diverser kognitiver Defizite auf die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten abhängig von der Erkrankungsdauer. Insgesamt ist festzustellen, dass Patienten mit längerem Krankheitsverlauf insbesondere auch im Vergleich zu Ersterkrankten oder gesunden Kontrollen erhebliche und breit verteilte Defizite in diversen kognitiven Domänen aufweisen: Betroffen zeigten sich in dieser Erhebung das logische- und schlussfolgernde Denken, das Reaktionsvermögen bei Belastung, das Konzentrations-, Orientierungs- und Aufmerksamkeitsvermögen sowie die visuelle Wahrnehmung und das Gesichtsfeld. Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse der erstdiagnostizierten MS-Patienten sowie der gesunden Kontrollen insgesamt unauffällig und mit der Normalbevölkerung vergleichbar. Durch das Testsystem berechnet wurden 60% der Patienten mit verlängertem Krankheitsverlauf als nicht fahrtauglich eingestuft. In der Gruppe der Ersterkrankten waren 15%, in der Kohorte der Gesunden 10% der Studienteilnehmer nicht fahrtauglich.

5.2 Diskussion der demographischen Daten der MS-Studienpools

5.2.1 Alter und Geschlecht

Die Gruppe der MS-Patienten mit Ersterkrankung zeigte eine den epidemiologischen Angaben der WHO bezüglich des Auftretens der MS sowie bestehender Literatur entsprechende Altersverteilung auf. Hingegen wies das Geschlechterverhältnis in der Studiengruppe bei einem Männer-zu-Frauen-Verhältnis von 1:1,2 nur geringfügig mehr Frauen auf, was auf eine für epidemiologische Fragestellungen nicht ausreichende Größe des Studienpools zurückzuführen ist (Weinshenker, 1989; WHO, 2008).

In der Gruppe der länger erkrankten MS-Patienten war bei einem Durchschnittsalter von 49,8 Jahren und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 13,45 Jahren ebenso festzustellen, dass das Alter der Patienten bei Erstmanifestation mit etwa 36,35 Jahren den ermittelten Werten entspricht. Im Hinblick auf die Altersverteilung unter den Patienten mit einer SPMS findet sich auch hier das unter den entsprechenden Studienteilnehmern errechnete Durchschnittsalter von 54 Jahren in der epidemiologisch ermittelten Norm wieder (Weinshenker, 1989). Das Männer-

Frauen-Verhältnis nähert sich hier ebenso den epidemiologischen Daten mit 1:1,8 an.

Somit stützen die beiden Teilnehmerpools den allgemeinen epidemiologischen Konsens hinsichtlich dem Erkrankungsbeginn und dem Verlauf der Erkrankung in Bezug auf das Patientenalter.

5.2.2 Diskussion der erreichten Schulabschlüsse

Die Gruppe der Ersterkrankten entspricht hinsichtlich der erreichten Schulabschlüsse im Allgemeinen der statistisch ermittelten Verteilung in Deutschland (s. Anhang, Abbildung Ab2). Einzig zeichnen sich in unserer Studiengruppe 15% mehr Absolventen mit (Fach-) Abitur ab als gewöhnlich. Bei den gesunden Kontrollen zeigt sich eine Dominanz des Realschulabschlusses, allerdings ist ein Bildungsvergleich der Kohorten dennoch durch den Einbezug des folgenden beruflichen Weges durch den ISCED97 möglich. In der Gruppe der länger Erkrankten ist die Verteilung größtenteils vergleichbar mit einer Statistik aus dem Jahr 1991, die vergleichend herangezogen werden kann, da einige dieser Patienten zu dieser Zeit die Schule beendeten (Hobler et al., 2016). Es lässt sich eine Dominanz hinsichtlich der Hauptschulabschlüsse verifizieren, jedoch gibt es in unserer Studiengruppe im Gegensatz zur ermittelten Statistik keinen Anteil ohne Schulabschluss, der diese Verteilung dadurch erklären könnte.

Bei der Interpretation der gewählten Bildungs- und Berufswege ist jedoch auch die gesellschaftliche Entwicklung sowie Geschlechterstellung durch die Zeit mit hinzuzuziehen, sodass bei den Studienteilnehmern höheren Alters – und somit auch vornehmlich bei Patienten mit SPMS – eine akademische Karriere bestehend aus Abitur und Studium generell als seltener galt. Weiterhin ist – überspitzt ausgedrückt – die Wandlung der Frauenrolle von der Hausfrau zur heutigen potentiellen Karrierefrau zu beachten. Letzteres lässt sich jedoch aufgrund des jungen Alters der Teilnehmerpools der ersterkrankten Patienten sowie gesunden Kontrollen noch nicht absehen. Hinsichtlich des weiter gewählten Bildungsweges, entschieden sich alle Studienteilnehmer für eine Ausbildung oder ein Studium. In der Kohorte der länger Erkrankten waren alle Patienten – ausgenommen einer Berentung – berufstätig. An dieser Stelle greift das Einschlusskriterium einer durch den EDSS definierten nur geringfügigen Behinderung durch die Erkrankung, sodass kein Studienteilnehmer

krankheitsbedingt nicht im Beruf tätig sein konnte. In der Zusammenschau entspricht die Analyse der Bildung im Allgemeinen dem deutschlandweiten statistischen Konsens.

5.3 Diskussion der klinischen Daten der MS-Studienpools

5.3.1 Dauer zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose

Die mittlere Dauer von der klinischen Erstmanifestation bis zur Erstdiagnose in der Gruppe der Ersterkrankten MS-Patienten betrug 0,45 Jahre bei ebenso hoher Standardabweichung. Während also bei einigen Patienten mittels der etablierten Diagnostik sehr rasch die Diagnose gesichert werden konnte, entstand bei manchen Studienteilnehmern eine teils erhebliche Verzögerung. Dies könnte einerseits durch Angst oder dem Nichtwollen der ärztlichen Vorstellung seitens der Patienten verursacht sein, andererseits könnte die Symptomatik verkannt worden sein, bedingt durch die Vielfalt möglicher Erstmanifestationen. Im Vergleich hierzu erfolgte die Diagnosestellung in der Gruppe der länger Erkrankten MS-Patienten nur in 55% der Fälle binnen eines Jahres bei einer mittleren Dauer von 3,9 Jahren. Insgesamt also ein erfreuliches Ergebnis, da davon auszugehen ist, dass eine bis zu Vervierfachung der Geschwindigkeit der Diagnosestellung innerhalb der letzten 40 Jahre erreicht werden konnte und Patienten somit schneller schubprophylaktisch behandelt werden können. Die vielfältigen Erstsymptome der Erkrankung MS begründen die Tatsache, dass die Diagnosestellung nicht über einen bestimmten, entscheidenden Test erfolgen kann. Die Konstellation der McDonald Kriterien ist zwar ein guter Kompromiss aus typischer Klinik und charakteristischen bildmorphologischen und laborchemischen Veränderungen, ein herausragender spezifischer und sensitiver Test zur schnelleren und sicheren Diagnosestellung wäre jedoch der Anspruch der heutigen Forschung und im Krankenhausalltag wünschenswert (Kaminska et al., 2017).

5.3.2 Verteilung der Verlaufstypen sowie EDSS

Die Verteilung der einzelnen Verlaufstypen in der Gruppe der Ersterkrankten ist, wie zu Beginn der Erkrankung zu erwarten, nahezu ausschließlich dem schubförmigen

Verlaufstyp zuzuordnen. Die Verteilung des EDSS entspricht mit Werten zwischen 0 bis 2,5 ebenso der Erwartung zum Schweregrad Erkrankungsbeginn. Analog verhält es sich mit der Gruppe der länger Erkrankten, in der sich die häufige Entwicklung vom schubförmigen Verlauf in den sekundär-chronisch progredienten Verlaufstyp widerspiegelt. Um den Einfluss motorischer Beeinträchtigung zu reduzieren, war ein Ausschlusskriterium der Studie ein EDSS von >6, daher ist eine interpretatorische Beurteilung dessen Verteilung nicht möglich.

5.3.3 Liquor- und Kernspintomographische Befunde

Die Befunde in der liquor- und kernspintomographischen Untersuchung zeigten sich erwartungsgerecht: Über 90% aller Probanden wiesen dabei die für die Erkrankung so typischen oligoklonalen Banden auf. Wie zur Diagnosestellung vorausgesetzt, zeigten sich typische MRT-Befunde mit zeitlicher und/oder örtlicher Dissemination.

5.3.4 Pharmakotherapie

Der Großteil der ersterkrankten Patienten wurde mit Interferonen schubprophylaktisch eingestellt. Nur bei 3 (15%) von insgesamt 20 MS-Patienten mit Ersterkrankung war eine über die nach DGN-Leitlinien erste Stufe der Basistherapie hinausgehende medikamentöse Einstellung von Nöten. In der Gruppe der länger erkrankten Patienten zeigte sich eine „gleichmäßige“ Verteilung über die einzelnen zugelassenen pharmakotherapeutischen Wirkstoffe hinweg. Hierbei erhielten vier Patienten (20%) eine die Basistherapie überschreitende Einstellung. Insgesamt ist zusammenzufassen, dass mit erhöhter Krankheitsdauer unter den Basistherapeutika häufig ein die Schubaktivität und –häufigkeit eingrenzendes Mittel mit guter dauerhafter Verträglichkeit im Patientenpool der länger Erkrankten gefunden werden konnte. Es gilt jedoch zu beachten, dass der Langzeiterfolg der Behandlung ebenso stark von der Patienten-Compliance abhängt, welche wiederum einerseits durch soziodemografische Charakteristika wie das Patientenalter, -geschlecht und die Patientenherkunft beeinflusst wird, aber vor allem auch von der Erkrankungsschwere, wie beispielsweise der Höhe des EDSS sowie der Schubraten nach Therapiebeginn sowie dem Arzt-Patienten Verhältnis abhängt (Rief und Nanke, 3.15, S. 125). Beispielsweise wurde mit der Markteinführung von Fingolimod ein oral einzunehmendes Agens angeboten, worunter – wohl mitunter aufgrund der

einfacheren Anwendung mit fehlenden Injektions-bedingten Nebenwirkungen – eine bessere Kontinuität in der Einnahme im Vergleich zu subkutan oder intravenös zu applizierenden Medikamenten nachgewiesen werden konnte (Warrender-Sparkes, 2016). Die Herausforderung an den Behandler bei der Wahl der richtigen Pharmakotherapie besteht auch weiterhin darin, die Balance zwischen immunologisch-medizinischen Fakten sowie patientenorientierten, individuellen Eigenschaften, Erwartungen und Wünschen zu finden.

5.4 Diskussion der Ergebnisse der Fahrtauglichkeitstestung

5.4.1 Fragebogen zur Fahrgewohnheit

Alle Teilnehmerpools zeigten einen für Deutschland typischen Erwerb des Führerscheins mit etwa 18-24 Jahren (Kraftfahrtbundesamt, 2016; s. Anhang, Abbildung Ab3). Die Fahrerfahrung wurde in der Gruppe der Ersterkrankten und der gesunden Kontrollen gleichsam ausgewählt, während die Gruppe der länger Erkrankten MS-Patienten vorwiegend weniger Fahrerfahrung – als pro Jahr mit dem PKW zurückgelegte Kilometer definiert – angab. Ebenso betrug bei den länger erkrankten Studienteilnehmern im Vergleich zu den gesunden und frisch diagnostizierten Pools die durchschnittliche Fahrzeit pro Woche etwa nur die Hälfte. Dies könnte bereits ein Hinweis auf ein krankheitsadaptiertes Verhalten der Patienten mit längerem Krankheitsverlauf sein, bedingt durch die vorhandenen krankheitsspezifischen Einschränkungen. Es lässt sich vermuten, dass diese MS-Patienten nur für sie notwendige, jedoch damit auch gut bekannte Strecken mit dem PKW zurücklegten, was zur Erhöhung der Verkehrssicherheit mitbeiträgt, ohne den Patienten diese Form der Mobilität gänzlich verbieten zu müssen (Ryan et al., 2009). Weiterhin gilt es erfreulicherweise zu betonen, dass die getesteten MS-Patienten bislang nicht im Rahmen einer angeordneten Fahrtauglichkeitsuntersuchung getestet wurden, also aus eigener Entscheidung restriktiv handelten. Dies könnte auf eine möglicherweise gute Akzeptanz dieser Art eigenständigen Einschränkung bei den Patienten hindeuten. Ein solches Vorgehen gilt als „Kompromiss“ für Patienten mit eingeschränkter Fahreignung bei dennoch erheblicher Abhängigkeit vom Auto und ist

ein guter Ansatz, um die Arzt-Patienten-Beziehung durch diese Thematik nicht zu stark zu belasten – vorausgesetzt eine noch grenzwertige Fahrtauglichkeit liegt vor.

5.5 Diskussion zum Wiener Testsystem Verkehr

5.5.1 Gesamturteil Fahrtauglichkeit

In der Gruppe der gesunden Kontrollen, sowie der ersterkrankten MS-Patienten erreichten 90%, bzw. 85% ein unauffälliges Fahrtauglichkeitsergebnis. Damit lässt sich insgesamt davon ausgehen, dass die Ergebnisse dieser beiden Gruppen in etwa mit denen der Normalbevölkerung vergleichbar sind. Hingegen wiesen die länger erkrankten Patienten mit 60% signifikant häufiger keine Fahreignung auf oder erreichten grenzwertige Resultate, was zumindest in unseren Studienpools eine Verschlechterung der Fahrleistung im Verlauf der Erkrankung, beziehungsweise durch den Progress der Erkrankung belegt.

5.5.2 Die Subtests der Testbatterie DRIVEPLS im Wiener Testsystem Verkehr

Das Testprogramm führt eine Einzelanalyse diverser kognitiver Domänen durch und ermöglicht dadurch ein Urteil über den Einfluss der Kognition auf die Fahrtauglichkeit der getesteten Studienteilnehmer.

Auch im einzelnen Vergleich der kognitiven Qualitäten, die durch die einzelnen Subtests des DRIVEPLS zu bewerten sind, zeigten sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollen sowie den ersterkrankten MS-Patienten, sodass bei insgesamt durchschnittlichen Ergebnissen bei diesen beiden Pools davon auszugehen ist, dass diese auch in den einzelnen Dimensionen mit der Leistung der Normbevölkerung vergleichbar sind. Wie unter 4.3.2.2 bereits erläutert, differieren die MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf erheblich von der Leistung der anderen beiden Studiengruppen. Darüber hinaus lässt sich eine breite, mehrere Domänen betreffende kognitive Beeinträchtigung aufzeigen, die im Gesamturteil häufig keine Kompensation zulässt und zum Urteil der „nicht ausreichenden krafffahrtspezifischen Leistungsfähigkeit“ führt. In früheren Studien konnte allseits und gut bekannte neuropsychologische Testdiagnostik im Rahmen der Kognitionsforschung bereits Defizite bei MS-Patienten determinieren, welche

auch im Rahmen des DRIVEPLS in einem verkehrsbezogenen Setting erhoben werden. Dabei agiert das Computersystem im Rahmen eines künstlichen neuronalen Netzwerkes, sodass in der Auswertung berücksichtigt wird, ob schwerere Defizite durch vorhandene „Stärken“ ausgeglichen werden können und generiert hieraus ein zuverlässiges Gesamturteil. Während bisherige Kognitionsforschung vor allem Analysen der Aufmerksamkeit, sowie der Merkfähigkeit durchführten, konnten bisherige fahrtauglichkeitsorientierte Studien bereits weitere Dimensionen, darunter vor allem die Informationsverarbeitung und die Bedeutung der visuellen Leistungsfähigkeit zusätzlich identifizieren (Schultheis et al., 2001; Ryan et al., 2009; Badenes et al., 2014; Krasniuk et al., 2017). Über die Jahre hinweg erfassten einige neuropsychologische Studien auch ein ganzheitliches kognitives Profil des MS-Patienten, welches sich mit unseren detektierten Defiziten deckt und somit die zum Teil vorhandene, gravierende Ausprägung der Beeinträchtigungen in unserer Studie untermalt (Wishart et al., 1997; Prakash et al., 2008). Der Vorteil des DRIVEPLS bleibt dabei in der Generierung eines vielseitigeren, validen Fahrerprofils, sowie die Gewichtung der Defizite im fahrspezifischen Setting, sodass es in Fahrtauglichkeitsfragen sinnvoll erscheint, dieses allgemeiner, neuropsychologischer Diagnostik vorzuziehen.

5.6 Limitationen der Studie

Im Folgenden sollen nun Schwachstellen und Kritikpunkte des Studiendesigns und der -methodik diskutiert werden.

5.6.1 Querschnittsstudiendesign

Die Studie wurde im Design einer Querschnittsstudie durchgeführt, sodass ein Status Quo aller in einem Zeitraum von etwa zwei Jahren rekrutierten Patienten und Probanden erstellt wurde. Hinsichtlich der Entwicklung der kognitiven Defizite, sowohl der ersterkrankten-, als auch der länger erkrankten Studienteilnehmer, wäre eine Follow-up Untersuchung, also ein Langzeitdesign, von großem Interesse. Vor allem könnten hier die kognitiven Profile der einzelnen Individuen miteinander verglichen werden und somit abhängig vom klinischen Verlauf die Entwicklung von Defiziten der einzelnen Domänen im Krankheitsverlauf genauer analysiert und

verstanden werden. Im Hinblick auf die noch kaum vorhandenen motorischen Beeinträchtigungen der MS-Patienten nach Erstdiagnose, wäre die regelmäßige Erhebung eines fahrtauglichkeitsspezifischen, kognitiven Profils für das bessere Verständnis der zeitlichen Dynamik des Fahrerprofils mittels DRIVEPLS von besonderem Interesse und gesellschaftlicher Relevanz.

5.6.2 Einschlusskriterien

Insgesamt wurden mögliche Einflüsse durch den Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten sowie vor allem auch weiterer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen minimiert. Das an Langzeitpatienten gesetzte Kriterium, dass diese sich – neben dem Besitz eines Führerscheins der Klasse B – ausschließlich ausreichend motorisch und kognitiv fit fühlen müssen, um ein PKW fahren zu können, jedoch keine aktiven Autofahrer darstellen mussten, ist so zu kritisieren. Optimaler wäre eine Studienkohorte, die ausschließlich aus aktiven und regelmäßigen Autofahrern bestünde. Dies gilt im Hinblick auf frühere Gesellschaftsstrukturen, finanzieller Belange sowie selbstrestriktivem Verhalten durch die Erkrankung insgesamt als schwer realisierbar. Des Weiteren galt ein Patient als länger erkrankt, sobald dieser ein Jahr nach Erstdiagnose in die Studie eingeschlossen wurde. Dadurch ergibt sich ein enormer Altersbereich für diese Studienkohorte. Ein Verbesserungsvorschlag wäre die Unterteilung der länger erkrankten MS-Patienten in zwei weitere Gruppen mit langem und sehr langem Krankheitsverlauf, welche eine noch detailliertere Darstellung des zeitlichen Verlaufs kognitiver, fahrtauglichkeitsspezifischer Defizite ermöglicht.

5.6.3 Der Einfluss motorischer Behinderungen auf das Testergebnis

Aufgrund der vielseitigen, klinischen Erscheinungsformen der MS, gibt es bei bemerkbaren kognitiven Defiziten auch mit äußerst hoher Wahrscheinlichkeit bereits manifeste, motorische Beeinträchtigungen. Wünschenswert wäre bei der Erfassung der Fahrtauglichkeit eine klare Trennung zwischen kognitiven und motorischen Einflussfaktoren, die aber so in der Realität nicht gänzlich umzusetzen ist. Zur Lösung dieses Fallstricks ermöglicht das DRIVEPLS bei Patienten mit bestimmten Behinderungen eine Vereinfachung der Bedienung des Testsystems, die einer

Anpassung des Fahrzeugs – wie beispielsweise einer bloßen Handsteuerung – entsprechen würde. Somit könnten die Fußpedale bei paraparetischen Patienten nicht mitverwendet werden. Ebenso differenziert das Testsystem bei der Erhebung der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen motorischer Reaktion und tatsächlicher Reaktionszeit zur besseren Interpretation der Ursache des Defizits. Somit stellt das Testmodul sicher, dass zur Erteilung der Fahrtauglichkeit nur die nötigen motorischen Fähigkeiten bei der Testbearbeitung verlangt werden.

Im Hinblick auf unsere Studie sollte der Faktor Motorik maximal reduziert werden, um eine wissenschaftliche Beurteilung der Kognitionsleistung bewerkstelligen zu können. Dieses wurde durch die Festlegung eines maximalen EDSS bei Studieneinschluss neben Ausschluss weiteren mit motorischen Behinderungen einhergehenden Komorbiditäten berücksichtigt. Über die gewählte Höhe bzw. die optimal zu wählende Höhe des EDSS lässt sich dabei diskutieren. Insgesamt ist jedoch schon davon auszugehen, dass der Einfluss motorischer Beeinträchtigung auf unsere Testergebnisse – weiterhin bedingt durch die sichergestellte einfache Bedienung des Computersystems – als minimal anzusehen ist.

Es sollte aber dennoch darauf hingewiesen werden, dass motorische Einschränkungen selbstverständlich auch bei MS-Patienten eine Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit verursachen können. Hierfür gibt es Möglichkeiten der Kompensation über beispielsweise ein Automatikgetriebe bis hin zu Handsteuerungen o.Ä.

5.6.4 Information Bias

Der Einschluss in die Studie beruhte wie oben genannt auf einer Selbsteinschätzung zur Fahrtauglichkeit. Der Wahrheitsgehalt dieser Aussage war somit nicht prüfbar.

5.6.5 Selection Bias

Ein möglicher Einflussfaktor könnte weiterhin eine Selection Bias sein. Die Teilnahme an der Studie und somit der Fahrtauglichkeitstestung war freiwillig. Somit spielt auch das Gesundheits- und Verantwortungsbewusstsein der Patienten eine erhebliche Rolle. Patienten, die demnach um ihre Fahrtauglichkeit besorgt sind und somit auch ein Bewusstsein für ihre Defizite und folglich mehr Potenzial für Kompensation besitzen, haben möglicherweise bevorzugt an der Studie

teilgenommen. Des Weiteren waren Patienten, die ihre Beeinträchtigungen subjektiv stärker wahrnehmen oder stärker vom Autofahren abhängig waren, potenziell eher zurückhaltend, um nicht mit einer möglichen Fahruntauglichkeit konfrontiert werden zu können.

5.6.6 Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf andere Systeme

Es gilt zu erwähnen, dass alle Patienten in der neurologischen Universitätsklinik und somit aus dem Raum Bayern rekrutiert wurden. Des Weiteren waren auch die gesunden Kontrollen aus der genannten Region. Bildung, Kultur und Lebensstil haben gewiss einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung eines Individuums und obliegen einer regionalen Prägung. Des Weiteren sind die Fahrgewohnheiten und Fahrfrequenzen global unterschiedlich, sodass eine Vergleichbarkeit primär nur mit MS-Patienten aus Ländern mit ähnlicher Mobilitätsstruktur sowie Gewohnheit zur PKW-Nutzung erfolgen sollte. Dennoch gilt – mitunter aufgrund der vielen ländlichen Anteile – eine bayerische Kohorte mit einer sehr ausgeprägten Nutzung des PKW zur täglichen Mobilität in sämtlichen Altersklassen auch als herausragend repräsentativer Pool für eine solche Studie.

5.6.7 Fehlende Korrelation der kognitiven Defizite zu MS-typischen Läsionen im MRT

Die zerebrale und spinale Kernspintomographie gilt in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der MS als wichtiges diagnostisches Tool und kann Hinweise auf kognitive Defizite durch die Lage und Ausprägung MS-typischer Läsionen, frontaler Atrophie oder weiterer vorhandener Pathologien liefern. Bisherige Forschungsarbeiten zur Rolle bildmorphologischer Diagnostik und Kognition bei MS konnten den Nutzen des MRT durch Korrelation kognitiver Beeinträchtigung mit Befunden wie Läsionen und kortikale Atrophien bereits bestätigen (Pagani et al., 2005; Rudick et al., 2009; Calabrese et al., 2010).

Eine Analyse der Läsionslage bei den von uns getesteten Patienten wäre daher sinnvoll, um die Rolle des MRT in der Diagnostik kognitiver Defizite zu stärken oder es mitunter zur Abschätzung vorhandener fahrtauglichkeitsspezifischer Beeinträchtigung mit hinzuzuziehen. Gerade bei Studienteilnehmern mit erheblichen

kognitiven Defiziten wäre ein Vergleich der MRT-Aufnahmen und derer Befunde untereinander interessant.

Der Schwerpunkt dieser Studie lag jedoch, wie oben beschrieben, vor allem auf Schlaf, Vigilanz und Kognition bei MS, sodass in der Gruppe der länger erkrankten Patienten ein im Krankheitsverlauf durchgeführtes MRT vorlag, dieses jedoch zur genauen Korrelation mit den im DRIVEPLS ermittelten Defizite zeitnah zur Testung hätte aufgenommen werden müssen. Ansonsten ist die Zuordnung eines Defizits zu einer Läsion nicht sicher nachvollziehbar oder gar wissenschaftlich beurteilbar. Bei anderem Studienschwerpunkt waren die finanziellen Mittel für eine solche Fragestellung zu begrenzt.

5.6.8 Vergleich des kognitiven Profils des WTS und der kliniküblichen neuropsychologischen Testung

Gerade in Anbetracht der vorhandenen Forschungsarbeiten zur Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten ist der Vergleich eines verkehrsspezifischen, computergestützten Assessments mit der ubiquitär verwendeten neuropsychologischen Diagnostik durch einen dafür weitergebildeten Psychologen von besonderer Relevanz. Während bisherige Studien versuchen eine neuropsychologische Testaufstellung zur zuverlässigen Einschätzung der Fahrtauglichkeit zu entwickeln, wäre das WTS eine einfache, stets verfügbare und zeitlich ökonomischere Variante, um ein valides Fahrtauglichkeitsurteil mit kognitivem Profil zu erhalten. Es gilt dabei selbstverständlich die herausragende Bedeutung neuropsychologischer Testverfahren für entsprechende Fragestellungen zu betonen. Diese Argumentation soll sich dabei rein auf die spezifische Fragestellung der Fahreignung beziehen. Des Weiteren ist ein computergestütztes Testmodell objektiv im Urteil, testet stets identisch und unter gleichsamem Testbedingungen. Zur besseren Akzeptanz von Computersystemen zur Diagnostik in der Klinik braucht es hierzu jedoch noch Vergleichsaufstellungen.

Wie im Methodenteil beschrieben, wurde im Rahmen der Studie ebenso die ausführliche und umfassende, klinikübliche neuropsychologische Testbatterie mit durchgeführt. Eine vergleichende Analyse der Ergebnisse sollte zum zukünftigen Projekt werden.

5.6.9 Vergleich des Fahrtauglichkeitsergebnisses des DRIVEPLS mit einer On-Road-Testung durch einen Fahrprüfer

Wenn auch das DRIVEPLS in mehreren Ländern behördlich Verwendung findet, um die Fahrtauglichkeit zu testender Personen zu bestimmen, so ist der Ausspruch eines Fahrverbots bedingt durch die nicht-motorischen Beeinträchtigungen einer Erkrankung wie der MS insgesamt als kritisch anzusehen und sollte letztlich der Einschätzung eines Profis – in Deutschland also einem berufenen Fahrprüfer – obliegen. Demnach ist der Konsens unserer Forschungsgruppe, dass ein Programm, wie das DRIVEPLS dafür genutzt werden sollte, eine fahrtauglichkeitsspezifische Leistungseinschränkung bei verdächtigen Patienten festzustellen. Das Endurteil sollte jedoch dann vom Fachmann getroffen werden, da dieser im realen Setting die Defizite des Patienten anders bewerten kann und somit festlegen kann, ob beispielsweise eine bedingte Fahreignung für bekannte Strecken erteilt werden kann oder der Entzug der Fahrerlaubnis unumgänglich ist. Um jedoch zu prüfen, inwiefern das DRIVEPLS mit der Entscheidung des Fahrprüfers bereits übereinstimmen würde, wäre ein vergleichendes Studiendesign höchst interessant, welches es bisher mit MS-Patienten so nicht gibt. Gegebenenfalls könnte mithilfe einer solchen Studie das DRIVEPLS auch als alleiniges Prüfungstool festgesetzt werden, vorausgesetzt die Urteilsübereinstimmung aus Computerprogramm und Echtfahrt ist hoch genug.

5.7 Stärken der Studie

Die Studie bietet neben der Erörterung einer noch wenig verstandenen Thematik einige Bereicherungen für die Forschung im Bereich der MS, welche im Folgenden erörtert werden.

5.7.1 Generierung eines umfassenden Datensatzes zu Schlaf, Vigilanz und Kognition bei MS

Wie im Methodenteil geschildert, erfolgte im Rahmen der Gesamtstudie eine umfassende Datenerhebung zu jedem Patienten sowie den entsprechenden gesunden Kontrollen. Dabei wurde einerseits eine ausführliche schlafmedizinische Testung mittels Polysomnographie, tagesschläfrigkeitsdifferenzierender Testungen und Fragebögen durchgeführt. Weiterhin wurde die Thematik der Fatigue – eines der am meisten belastenden und den Alltag beeinträchtigenden Symptome bei MS-

Patienten (Krupp et al., 1988; Klinkel, 2000) – durch entsprechende Skalensysteme, wie der Fatigue Severity Scale, mit eingeschlossen. Somit dient diese Erhebung ebenso der besseren Definition und Differenzierung von Fatigue und (Tages-)schlufigkeit bei MS-Patienten und untersucht somit ein stark gesellschaftlich relevantes Thema, welches eng mit der Lebensqualität der Patienten verknüpft ist. Über die zusätzlich den Patienten für zehn Tage mitgegebene Actiwatch kann darüber hinaus ein objektives Aktivitätsprofil erstellt werden und mit den Angaben in den Fragebögen verglichen werden, um Umfang und Ausmaß der Auswirkungen der empfundenen Belastung durch Fatigue und Schlufigkeit auf den Alltag aufzeigen zu können. Durch das geschlechts-, alter- und bildungsspezifische Matchingverfahren ist ein Urteil über die Entwicklung dieser Symptome im frühem Erkrankungsstadium direkt nach Erstdiagnose möglich. Zusätzlich erfolgte hierfür eine Follow-up Untersuchung nach einem Jahr, welche sich aktuell in der Auswertung befindet.

Weiterhin erfolgte bei den Patienten mit Ersterkrankung sowie den gesunden Kontrollen durch die Fahrtauglichkeitstestung sowie die ausführliche neuropsychologische Testbatterie nach Studieneinschluss und im einjährigem Follow-up ebenso eine Beurteilungsebene für die zeitliche Entwicklung kognitiver Fähigkeiten in den frühem Erkrankungsstadien. Es gilt dabei zu betonen, dass die gewählten Testmodule eine umfassende, breit gefächerte Erhebung der bedeutenden kognitiven Domänen ermöglichen. Durch den Einschluss der länger erkrankten MS-Patienten werden die Differenzen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Krankheitsverlauf deutlich.

Zusätzlich schaffen diese Datenbanken eine Basis für aufbauende Studien, beispielsweise eine erneute Follow-up Analyse der eingeschlossenen Patienten nach 3-5 Jahren. Auf der Grundlage der Daten könnten weitere vereinfachte kognitive Testbatterien zur Erfassung der Fahrtauglichkeit generiert werden, vielmehr gelten diese Daten als wichtige Informations- und Aufklarungsgrundlage für MS-Patienten behandelnde Ärztinnen und Ärzte und bietet als grundlegende Forschungsarbeit in diesem Themengebiet die Möglichkeit, eine Defizit-orientierte Trainingsbatterie zu entwickeln, welche zum längeren Erhalt oder Wiedererhalt der Fahrtauglichkeit beitragen könnte. Denn letzten Endes sollte es die Aufgabe zukünftiger Forschung sein, mittels solcher Datenbanken Lösungsansätze für diese Fragestellung auszuarbeiten, um die Lebensqualität und Unabhängigkeit der Patienten im Krankheitsverlauf zu erhalten und zu steigern.

5.7.2 Umfang und Design der Studie

Positiv zu beleuchten ist sicherlich das Studiendesign mit den inhaltlich umfassendsten Erhebungsmöglichkeiten zur Erfassung der Thematik Schlaf, Vigilanz und Kognition bei MS-Patienten, die in dieser Konstellation bisher in keiner Studie untersucht wurde. Vor allem gilt an dieser Stelle auch das DRIVEPLS hervorzuheben, welches in der Prüfung der Fahrtauglichkeit bereits global Anwendung findet, jedoch im Rahmen medizinischer Forschung noch kaum – und im Bereich der MS noch nie – verwendet wurde, obwohl es im Vergleich zu den alternativ gewählten Methoden, eine simpel durchzuführende, verkehrsspezifische Testmöglichkeit darstellt.

Über die Einteilung in insgesamt drei unterschiedliche Teilnehmerpools mit einer angemessen, hohen Größe aus 20 Teilnehmern sind Vergleichsanalysen zwischen den einzelnen Krankheitsstadien möglich. Zusätzlich lässt sich über das Matching der Ersterkrankten zu Gesunden eine bessere Beurteilung möglicher, wenn auch in dieser Studie nicht gefundener, früher Manifestation von Defiziten zu. Interessant ist in diesem Zusammenhang sicherlich auch die weitere Analyse des 1-Jahres-Follow-up, welche jedoch zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Arbeit noch in der Phase der Datenerhebung war.

Zuletzt gilt der Aufbau der Haupttestung als positiv hervorzuheben: Zunächst erfolgte die Testung der Fahrtauglichkeit am Computer, ehe dann die vigilanz- und schlafspezifischen Erhebungen angeschlossen wurden. Durch die bereits bestehende Konzentrations- und Aufmerksamkeitsbelastung durch das vorgeschaltete DRIVEPLS, gelingt somit eine realitätsnähere Testung von Vigilanz und Tagesschläfrigkeit, was ebenso zu einer besseren Identifizierung betroffener Patienten führt.

5.7.3 Matchingkriterien

Es ist nicht zu bestreiten, dass eine zuvor gematchte, gesunde Vergleichsgruppe eine bessere Vergleichbarkeit durch Ausschluss gewisser Confounder ermöglicht. Durch die vorausgesetzte Übereinstimmung des Geschlechtes, des Alters sowie des Bildungsweges kommt der vergleichenden Auswertung der Datensätze der beiden betroffenen Teilnehmerpools Ersterkrankter und Gesund eine höhere Bedeutung zu. Dabei wurde – wie im Methodenteil beschrieben – zum Matching der Bildung durch

die Nutzung des ISCDE 97 nicht nur der Schulabschluss, sondern auch der weiterführende Berufsweg berücksichtigt. Gerade in einem offenen Bildungssystem wie dem Deutschen, welches auch nach Erlangen eines Hauptschulabschlusses durch den zweiten Bildungsweg den Erwerb einer Hochschulzugangsberechtigung offen hält, kann die kognitive Leistungsfähigkeit durch den gewählten Karriereweg deutlichen Veränderungen obliegen. Dies wird in dieser Studie mitberücksichtigt, was zur Qualitätssteigerung der Erhebung beiträgt.

5.7.4 Bereicherung einer rar erforschten Thematik durch Verwendung einer verkehrsspezifischen Diagnostik

Insgesamt gilt zu sagen, dass Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten ein Themengebiet darstellt, in welchem noch einige Fragestellungen offen sind, um den Patienten mit mehr Klarheit und möglichen Lösungsstrategien in einer präklären Situation begegnen zu können. Bisherige Forschungsansätze stellen vor allem Fragestellungen auf, die sich damit befassen, ob kognitive Defizite einen Einfluss auf die Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten haben und durch welche Testverfahren diese zuverlässig zu determinieren sein könnten. Darüber hinaus gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit der genaueren Differenzierung der einzelnen kognitiven Defizite, die einen spezifischen Einflussfaktor in diesem Themenbereich darstellen, auseinandersetzen. Aktuell eruieren nur zwei Forschungsgruppen die Vergleichbarkeit kognitiver Testbatterien mit den Ergebnissen aus einer Echtfahrt-Prüfung, um somit ein zuverlässiges themenspezifisches Testverfahren zu entwickeln. Tatsächlich gibt es jedoch noch keine Verwendung von verkehrsspezifischen, diagnostischen Verfahren in der MS-Forschung, sodass eine Erprobung des DRIVEPLS als ubiquitär verwendetes Diagnostikum der Fahrtauglichkeit einen erheblichen Zugewinn für den heutigen Wissensstand darstellt. Durch dessen Charakteristik als valides Testverfahren könnte das DRIVEPLS auf der Grundlage einer solchen Studie, als Screeningmethode in neuroimmunologischen Ambulanzen Verwendung finden und somit auf einfache und objektive Weise differenzieren, ob eine weitere Kontrolle der Fahrtauglichkeit bei verdächtigen Patienten überhaupt von Nöten wäre oder nicht. Weiterhin gilt zu betonen, dass durch die Erstellung eines Profils der einzelnen kognitiven Domänen ein allgemeiner Informationsgewinn über den Patienten erfolgt, der dann durch

Neuropsychologen genauer spezifiziert werden kann, somit also eine Vordiagnostik auch aus neurokognitiver Sicht erfolgt. Dabei sollte nicht die simple Durchführbarkeit einer Verkehrstestung durch das DRIVEPLS unerwähnt bleiben: Dadurch, dass klare Instruktionen sowie Probedurchgänge jeder einzelnen Testphase vorgeschaltet werden, ist Manpower einzig zum Starten der Software sowie zur Fortführung der fest integrierten Pause von Nöten ohne die Qualität des Testergebnisses zu gefährden. Darüber hinaus ist eine stete Beobachtung durch einen Testleiter zur Schaffung einer angenehmeren Arbeitsatmosphäre nicht zu empfehlen. Des Weiteren kann die Sprache, in der die Testanweisungen gegeben werden, angepasst werden, was eine internationale Nutzung oder auch die Testung nicht deutschsprachiger Probanden ermöglicht. Durch die automatische Erstellung der Auswertungsübersicht sowie der Ausgabe eines Fahrtauglichkeitsurteils kann eine schnelle Bewertung der Ergebnisse mit rascher und detaillierter Befundbesprechung folgen. Ein Einbringen des DRIVEPLS zur Fahrtauglichkeitsdiagnostik in der Klinik scheint unter diesen Gesichtspunkten höchst sinnvoll zu sein.

5.8 Ausblick und Bedeutung

Zuletzt soll nun erörtert werden, welche weiteren Forschungsfragen sich durch die Ergebnisse dieser Arbeit auftun und inwiefern wir von diesen profitieren können. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse dieser Arbeit mit dem bisherigen Forschungsstand zur Kognition und Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten diskutiert werden.

5.8.1 Weitere offene Fragestellungen als Folge der Ergebnisse dieser Arbeit

5.8.1.1 Die Notwendigkeit prospektiver Analysen sowie der Differenzierung von Krankheitsdauer und –verlauf zum besseren Verständnis

Bedingt durch die Tatsache, dass Patienten mit längerer Krankheitsdauer erhebliche fahrtauglichkeitsspezifische, kognitive Defizite aufwiesen, während die MS-Patienten nach Erstdiagnose mit der gesunden Kontrollkohorte zu vergleichen waren, wäre eine genaue Analyse des dazwischen liegenden Zeitraums von großem Interesse. Hierfür würde sich ein Follow-up Design der Studie mit erneuter Testung nach

beispielsweise fünf, acht, zehn und 15 Jahren nach Erstdiagnose zum besseren Verständnis der Entwicklung der einzelnen Einbußen anbieten. Möglicherweise ließen sich dadurch trotz des höchst individuellen Charakters der Erkrankung einzelne kognitive Domänen identifizieren, die mit einer frühen Beschränkung der fahrtauglichkeitsspezifischen Leistungsfähigkeit verknüpft scheinen. Derartige Erkenntnisse könnten ebenso genutzt werden, um präventive Schritte einzuleiten, die zu einem längeren Erhalt der Fahreignung beitragen könnten. Darüber hinaus wird ein insgesamt besseres Verständnis der Thematik erreicht, sodass besorgten sowie betroffenen Patienten mehr Informationsfluss und Aufklärung geboten werden kann, was wiederum eine bessere Integration und gesellschaftliche Akzeptanz des noch häufig verschwiegenen Themas Fahrtauglichkeit bei MS ermöglichen könnte. Denn auch wenn Patienten Restriktionen drohen sobald ihre Defizite erkannt werden, kann andererseits auch keine Interventionen durchgeführt werden, um die Patienten in ihrer belastenden Situation abzufangen, gehen mit kognitiven Einschränkungen auch Probleme in anderen Bereichen des alltäglichen Lebens einher.

Zusätzlich liegen noch keine Arbeiten vor, die klar zwischen Krankheitsverlauf und der Dauer der Erkrankung unterscheiden. Oben vorgeschlagene Follow-up Untersuchungen würden sich vor allem letzteren widmen. Allerdings erscheint der Gedanke naheliegend, dass ein schwerer oder schlecht kontrollierter Krankheitsverlauf, sowie auch möglicherweise ein früherer Übergang in eine SPMS oder auch das direkte Vorliegen einer PPMS mit einer zügigeren Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit einhergehen könnten. Hierbei stellt sich jedoch auch die Frage, wie die Schwere der Erkrankung einzustufen ist, geht es doch um die Analyse der Schwere kognitiver Defizite. Wie bereits in anderen Studien zur Fahrtauglichkeit bei MS betont wurde, ist der ubiquitär verwendete Score, der EDSS, vor allem ein von motorischen Parametern geprägter Marker und somit für eine solche Forschungsfrage nicht optimal geeignet. Eine mögliche Alternative wäre die Zusammenschau aus dem verwendeten Standard EDSS sowie eines groben neuropsychologischen Assessments, dem sich die Patienten regelmäßig zur Einstufung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unterziehen müssten. Darüber hinaus kennzeichnen natürlich auch klinische Parameter, wie Schubfrequenz und Schubhäufigkeit sowie Fragebögen zur Lebensqualität, Fatigue, Depression und co. die subjektive und objektive Betroffenheit der Patienten, sodass durch Kombination dieser diagnostischen Tools ebenso eine Differenzierung von schwer betroffenen

Patienten möglich ist und ein besseres Verständnis für die Entwicklung kognitiver Defizite bei länger bestehender MS auch abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf entwickelt werden kann.

5.8.1.2 Das DRIVEPLS im Vergleich mit anderen Testverfahren und Echtfahrten

In dieser Studie wurde mit dem DRIVEPLS zum ersten Mal ein Testverfahren in der MS-Forschung verwendet, welches in seiner Ganzheit international herangezogen wird, um bei zu testenden gesunden Personen ein rechtlich bindendes Fahrtauglichkeitsurteil zu erhalten (<https://www.schuhfried.at/%C3%BCber-uns/>; 04.03.2017, 18:00 Uhr). Bisherige Studien befassten sich vornehmlich mit neuropsychologischer Testdiagnostik oder gar mit dem Vergleich derer Ergebnisse mit dem Urteil aus einer „on road“-Prüfung. Um die Wertigkeit des DRIVEPLS in der Fahrtauglichkeitsdiagnostik von neuropsychologischen Krankheitsbildern auszutesten, wären Vergleichsstudien zwischen diesem und integrierten neuropsychologischen Verfahren sowie vor allem mit den Urteilen aus Echtfahrt-Prüfungen von Interesse. Gegenüber der Neuropsychologie bietet es den klaren Vorteil der uneingeschränkten Objektivität sowie der einfachen und jederzeit möglichen Durchführbarkeit, sodass dieses einer umfassenden neuropsychologischen Testdiagnostik vorgeschaltet werden könnte oder diese sogar in der Fragestellung nach Fahrtauglichkeit ersetzen könnte. Für eine potentiell darauffolgende Therapeutenbeziehung zwischen Neuropsychologe und Patient hätte es zudem Vorteile, wenn eine fehlende Fahreignung dem Urteil eines Computersystems obliegt und nicht der möglicherweise vom Patienten aus empfundenen „Willkür“ des Testers. Ausschlaggebend hierfür wäre ein Studiendesign, welches die Fahrtauglichkeitsurteile sowie kognitiven Einzelergebnisse des DRIVEPLS mit integrierter neuropsychologischer Testdiagnostik vergleicht.

Vor allem, wenn es um die Fahrtauglichkeit bei Patienten mit einer gewissen Erkrankung geht, ist es ethisch durchaus diskutabel die wichtige Fragestellung der Mobilität simulativer oder dem Fähigkeitenprofil nachgeahmter Testdiagnostik zu überlassen, ohne dass fundamentale Arbeiten deren Vertraulichkeit krankheitsspezifisch belegen. Insgesamt herrscht in unserer Forschungsgruppe also

der Konsens, dass zum aktuellen Stand der Forschung ein rechtlich bindendes Urteil über die Fahreignung von MS-Patienten nur mittels einer Echtfahrt-Prüfung gefällt werden sollte. In Anbetracht der aktuellen Arbeiten, die zur genaueren Diagnostik bei MS-Patienten kognitive Testbatterien unterschiedlicher Art verwenden, gilt es natürlich final zu klären, inwiefern eine Testbatterie wie beispielsweise auch das DRIVEPLS tatsächlich als Urteilsinstrument verwendet werden kann und somit die on-road Testung ersetzen kann. Devos et al. (2017) untersuchte in einer umfangreichen Studie mit 102 Patienten mit MS inwiefern etablierte visuelle, kognitive und motorische Diagnostiktools mit dem Ergebnis einer on-road Testung korrelieren und konnte eine Testselektion aus fünf Subtests generieren, die als frühes Screening genutzt werden könnte. Wenn auch diese kognitiven Testverfahren mitunter zur Detektion der Fahrtauglichkeit herangezogen werden können, handelt es sich allerdings hierbei nicht um fahrtauglichkeitsspezifische Diagnostik, sodass ein Vergleich einer Batterie wie dem DRIVEPLS mit dem Ergebnis einer Echtfahrt-Prüfung weiterhin von großem Interesse wäre und Objekt zukünftiger Forschungsarbeiten werden könnte.

5.8.1.3 Mögliche Entwicklung eines dem DRIVEPLS vorgeschalteten Screenings zur Identifizierung von Hochrisikopatienten

Das DRIVEPLS ist eine einfach durchführbare, aber dennoch umfangreiche Testdiagnostik, aus der nicht nur generiert wird, ob eine Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit vorliegen könnte, sondern darüber hinaus ein Positiv- oder Negativresultat für die Testperson abgibt. Überlegenswert wäre daher, ob mithilfe einer mehrstufigen Diagnostik anhand einer vorgeschalteten, schnell durchführbaren Testkombination nach Beispiel der oben erwähnten Arbeit aus der Forschungsgruppe von Devos et al. (2017) Risikopatienten identifiziert werden könnten, die mithilfe des DRIVEPLS detailliertere Abklärung erfahren sollten. Darüber hinaus konnte bereits aufgezeigt werden, dass behandelnde Ärzte in 88% der Fälle Patienten korrekt als nicht fahrtauglich einstufen, verglichen mit der Testung durch einen Fahrprüfer (Ranchet et al., 2015). Zusätzlich bekräftigend hierfür ist, dass Fehleinschätzungen vor allem bezüglich der visuellen Leistung erfolgten, welche durch eine Visus-Prüfung einfach zu messen ist. Somit kann davon

ausgegangen werden, dass die zuständigen Neurologen sehr wohl Risikopatienten in den meisten Fällen korrekt detektieren können und der Anschluss einer ersten Screeningbatterie durch diese zu Recht angeordnet werden kann. Sollte sich hierdurch eine Beeinträchtigung der Fahreignung aufzeigen lassen, wäre die Durchführung einer fahrtauglichkeitsspezifischen Testung als sinnvoll anzusehen, um den Patienten dann spezifischer über seine kognitiven Defizite zu informieren und mit möglichen Interventionsvorschlägen zu begegnen. Eine diagnostische Kaskade für kognitiv auffällige Patienten könnte dann wie folgt aussehen:

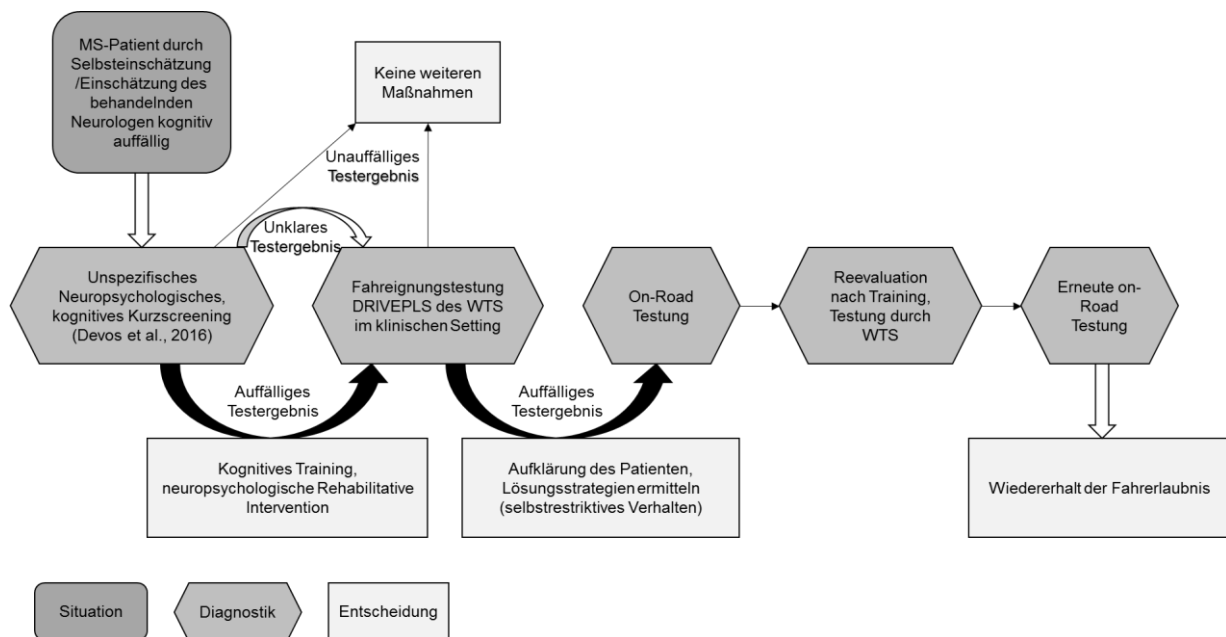


Abbildung 28: Flowchart: Vorschlag zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit potentieller Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit

5.8.1.4 Erhalt und Verbesserung der kognitiven, fahrtauglichkeitsspezifischen Leistungsfähigkeit durch Training

Auch wenn zum besseren Verständnis des Themas Fahrtauglichkeit bei MS noch einige offene Fragestellungen zu erforschen sind, sollte es doch das übergeordnete Ziel sein, aus diesen Informationen Behandlungsstrategien zu entwickeln, die einerseits – frühzeitig angewendet – den Verlust der Fahreignung hinauszögern oder gar abwenden können oder bei späterer Detektion bis hin zum Wiederhalt der Fahrtauglichkeit führen. Die Notwendigkeit von Studien, die sich mit Therapieansätzen beschäftigen ist aufgrund der gesellschaftlichen Relevanz und der heutigen Bedeutung des Autofahrens für individuelle Mobilität nicht in Frage zu

stellen. Jedoch erscheint die Herausforderung für eine solche Therapie offensichtlich, handelt es sich dabei um schwer fassbare kognitive Beeinträchtigungen, während die integrierten Ansätze auf allgemeine Schubprophylaxe, Reduktion der Schubfrequenz und Einstellung der Krankheitsaktivität oder durch Physiotherapie, sowie Co-Medikation auf die Kontrolle vor allem motorischer Symptome abziehen. Dies lässt die Frage offen, inwiefern kognitive Trainingsansätze nach einem negativen Fahreignungsergebnis eingesetzt werden können, um eine Verbesserung der allgemein-kognitiven Verfassung, sowie sogar auf Langzeit eine Wiedererlangung der Fahrtauglichkeit zu ermöglichen. In einer Pilotenstudie von Akinwuntan et al. (2014) konnte nach einem fünf-wöchigen Training (1h/Woche) an einem Fahrsimulator festgestellt werden, dass bei diesen Patienten eine signifikante Verbesserung in einigen Fahrtauglichkeits-bezogenen Testverfahren erreicht werden konnte. Vier von sieben Teilnehmern haben den Fahreignungstest nach Training bestanden, zuvor nicht. Dies zeigt zwar keine signifikante Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe auf, jedoch wird so ein gegebenes Potential erkenntlich, wie in Zukunft Fahrtauglichkeit für stark vom Auto abhängige Erkrankte länger erhalten werden könnte.

Dieser einmalig durchgeführte Versuchsansatz verdeutlicht, dass die Durchführung weiterer Studien mit einer größeren Population und einer auf Langzeit ausgelegten Beobachtung der Patienten als sinnvoll zu erachten ist. Dadurch könnte für entsprechend betroffene MS-Patienten die Möglichkeit geschaffen werden über Trainingsmodule eine Wiedererlangung der Fahreignung anzustreben und dieses Thema durch einen dann vorhandenen „Therapieansatz“ in der neurologischen Konsultation durch den behandelnden Arzt zugänglicher erscheinen lassen.

Grundvoraussetzung für eine Etablierung einer solchen Methodik wäre die Reproduzierbarkeit signifikanter kognitiver Verbesserungen der Patienten.

Ein weiterer potenzieller Studienaufbau könnte hierfür beispielsweise drei Kohorten umfassen, von denen eine Gruppe ohne kognitives Training wahrzunehmen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten einen Fahrtauglichkeitstest durchführt. Eine zweite Kohorte könnte aus Patienten bestehen, die in regelmäßigen Abständen zu Trainingsterminen unter einer Testleistung geladen werden, während eine dritte Kohorte die Elektronik der heutigen Zeit nutzen könnte und beispielsweise am Tablet oder am Smartphone mit einem Trainingsplan die kognitiven Aufgaben bearbeiten soll. Bei einem Erfolg in der vor allem zuletzt beschriebenen Gruppe wäre somit auch

eine Möglichkeit geschaffen, das Training in den Alltag zu integrieren. Dies setzt jedoch auch die Selbstdisziplin und Compliance des Anwenders voraus. Ein durch diese Methoden erreichter Erfolg im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit hätte - über die Fahreignung hinaus - auch eine hohe alltägliche Relevanz, dadurch dass sich solche Defizite für die meisten Patienten in gewöhnlichen, häuslichen Situationen zeigen, sodass weiterhin ein erhöhender Effekt auf die Lebensqualität zu diskutieren wäre und darauffolgend auch eine verbesserte soziale Integration zulassen würde.

5.8.1.5 Das DRIVEPLS zur besseren Differenzierung von Kognition und Fahrtauglichkeit bei anderen neurologischen Krankheitsbildern

Vor allem die neurologischen Krankheitsbilder des Morbus Parkinson, Demenzen, Stroke oder Zustand nach Schädel-Hirn Trauma sind bereits Objekte ausgiebiger Fahreignungsforschung, sind diese besser fassbar und im Verlauf und der klinischen Symptomatik weniger individuell ausgeprägt wie die MS (Yale et al., 2003; Schultheis et al., 2014; Jacobs et al., 2017). Dabei bediente man sich methodisch bislang ebenso der vorhandenen psychometrischen Testdiagnostik, sodass ein verkehrsspezifisches Programm wie das DRIVEPLS auch hier noch selten Einzug in Studienarbeiten gefunden hat. Wenn auch die Begutachtungsleitlinien zur Fahreignung bereits ein genaues Vorgehen bezüglich der Fahrtauglichkeit dieser Patienten festlegen, würde die Verwendung des DRIVEPLS ebenso eine detaillierte Aufstellung der spezifischen, kognitiven Defizite generieren können, was erneut zum besseren Verständnis dieser Krankheitsbilder beitragen würde, wie es Sommer et al. (2010) bereits im Zusammenhang mit Schlaganfall- und Schädel-Hirn-Trauma-Patienten aufzeigte. Könnte eine hohe Verlässlichkeit des Fahrtauglichkeitsurteils des DRIVEPLS im Vergleich mit on-Road Testungen bei Patienten mit diversen Erkrankungen determiniert werden, könnte auch eine Integration dessen in ein Fahreignungsscreening für sämtliche Krankheitsbilder, die mit einer kognitiven Beeinträchtigung der Fahrleistung einherzugehen scheinen, erfolgen. Dies wird durch die Ergebnisse aktueller Forschung in Zusammenarbeit mit staatlichen Testzentren unterstützt, die nach Fahrtauglichkeitsuntersuchungen diverser Erkrankungen belegte, dass vor allem bei psychiatrischen Diagnosen sowie

Substanzabhängigkeiten die höchste Gefährdung für die Fahreignung Betroffener vorliege, obwohl Testungen am häufigsten für neurologische Patienten angeordnet werden (Moon et al., 2017). Inwiefern das DRIVEPLS jedoch an dieser Stelle besser geeignet wäre als die etablierte neuropsychologische Testdiagnostik, wäre dabei eine weitere Fragestellung an zukünftige Untersuchungen.

5.8.2 Bisherige Erkenntnisse zur Kognition und Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten – das Alleinstellungsmerkmal dieser Studie

Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten gilt mit Blick auf die bisher durchgeführten Studien noch als modernes Themengebiet. Insgesamt besteht jedoch bereits der Konsens, dass es vor allem kognitive Defizite sind, die mit einer Reduktion der Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten einhergehen. Wie bereits in Kapitel 4.1 erörtert, ist dies auch Ergebnis von Umrüstungsarbeiten am PKW, während Intuition, Reaktionsvermögen, visuelle Leistungsparameter und Aufmerksamkeit beispielsweise benötigte Fähigkeiten sind, die die heutige Technik dem Autofahrer noch nicht abnehmen kann. Zur besseren Übersicht werden in diesem Kapitel ausschließlich Forschungsarbeiten berücksichtigt, die ihren Schwerpunkt auf die Erfassung von Kognition und/oder deren Einfluss auf die Fahrtauglichkeit gelegt haben (s. Tabelle 27).

Während die ersten diese Thematik bearbeitenden Studien mit integrierten klinischen Tools – wie dem MSFC – versuchten, auf die Fahreignung Rückschlüsse zu ziehen, war eine entscheidende Erkenntnis, dass die Beurteilung der komplexen Tätigkeit „Autofahren“ eine umfassendere Testdiagnostik von Nöten macht. Mehrheitlich wurden darauffolgend vor allem computer-basierte Programme verwendet, die zur Erfassung der Fahreignung bei anderen neurologischen Krankheitsbildern, wie beispielsweise dem Schlaganfall, dienen. Hierbei ist jedoch Kritik entgegen zu bringen, decken diese Tools nicht die Individualität und Vielseitigkeit der MS ab. Durch die Testung motorisch wenig betroffener MS-Patienten an diversen Testbatterien mit neurokognitivem Schwerpunkt, konnten jedoch bereits erste Dimensionen ermittelt werden, die bei den Studienteilnehmern mehrheitlich im defizitären Bereich lagen und als erste Basis für Screening-orientierte Testzusammensetzungen verwendet werden könnten. Jedoch fehlte bei diesen Arbeiten ein Vergleich zu den Ergebnissen einer Echtfahrprobe und somit gab es

noch keine Aussagekraft darüber, inwiefern mit den verwendeten Tests Fahreignung bei MS-Patienten zuverlässig beurteilt werden kann. Schließlich fehlten bei diesen Studien auch die fahrtauglichkeitsspezifische Gewichtung der einzelnen kognitiven Dimensionen, sowie die Berücksichtigung der Möglichkeit der Kompensation.

Somit wurde vor allem in den vergangenen Jahren versucht, kognitive Defizite zu identifizieren, die mehrheitlich bei MS-Patienten aufgezeigt werden können und insbesondere für das Vorliegen einer Fahrtauglichkeit von Bedeutung sind, um somit eine geeignete und zudem zuverlässige Screeningbatterie zusammenzustellen, die einer weiterführenden Diagnostik vorgeschaltet werden kann. Die Stärken dieser Studien waren dabei vor allem die Vergleiche zwischen dem Ergebnis der neuropsychologischen oder computer-basierten Tests mit dem Urteil eines Fahrprüfers bei einer Echtfahrt. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Ergebnisse der amerikanischen Forschungsgruppe rund um A. Akinwuntan und H. Devos, sie zuletzt eine umfassende Erhebung nach letzterem Design durchführten und die einzelnen kognitiven Dimensionen in Form von Clustern einteilten, um deren Bedeutung in der Erfassung der Fahrtauglichkeit besser differenzieren zu können. Sicherlich ist diesen dadurch gelungen ein Grundgerüst für die Generierung einer geeigneten Screeningbatterie bei MS-Patienten, auf der Basis etablierter neuropsychologischer Testdiagnostik, zu entwickeln.

Weiterhin beschäftigte sich eine kanadische Forschungsgruppe rund um S. Krasniuk mit dem Assessment visuo-kognitiver Leistungsparameter und konnte ihre Batterie auf zwei Testmodule reduzieren, mithilfe derer Risiko-behaftete Fahrer mit hoher Zuverlässigkeit identifiziert werden können. Insgesamt ist es einerseits als kritisch anzusehen, einzig nur visuelle Parameter im Rahmen eines Screenings zur Fahrtauglichkeit zu erfassen. Für die Konstruktion einer Allround-Batterie zum Fahrtauglichkeitsscreening sind diese Arbeiten allerdings äußerst hilfreich, wenn nicht vielleicht bei bisher fehlender Datenlage unentbehrlich.

Es stellt sich also nun die Frage, an welcher Stelle die Ergebnisse dieser Arbeit einzubringen sind und sie die bisherigen Erkenntnisse zum Assessment der Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten erweitert. Wenn auch diverse Testdiagnostiken in diesem Zusammenhang erprobt wurden, gibt es noch keine vergleichbare Studie, die MS-Patienten einer verkehrsspezifischen Testdiagnostik wie das DRIVEPLS unterzieht, die ebenso bereits international zur Erfassung von Fahrtauglichkeit Verwendung findet und gleichermaßen ein Leistungs-Profil der kognitiven

Dimensionen einer jeden Testperson erstellt. Zudem berücksichtigt diese Studie die Erkrankungsdauer und zeigt klar auf, dass die Fahreignung von Patienten im frühen Krankheitsstadium keinerlei Beeinträchtigung findet, verglichen mit einer Alters-, Geschlechts- und Bildungsgematchten Kontrollperson, während der Großteil der verfügbaren Studien in diesem Zusammenhang einzig einen niedrigen EDSS als Inklusionskriterium verwendete. Dies wirft natürlich die Frage auf, ab welcher Krankheitsdauer unter den heutigen Therapiemöglichkeiten eine kognitive Beeinträchtigung vorliegt, die die Fahrtauglichkeit in einem Rahmen reduziert, die die Initiierung weiterer Testdiagnostik indiziert. Weiterhin gilt es das spezifische Programm DRIVEPLS den in den Studien verwendeten neuropsychologischen Tests gegenüber zu stellen. Wäre das Fahrtauglichkeitsurteil des DRIVEPLS verglichen mit einer Echtprobe nämlich von hoher Zuverlässigkeit gekennzeichnet, wäre zu diskutieren, ob die Verwendung einer solchen Testbatterie als Screening nicht sinnvoller wäre, als die Zusammenstellung nicht fahrspezifischer neuropsychologischer Testtools. Somit gelingt es dieser Studie zusammenfassend ein potentiell neues Testprogramm für die Erfassung der Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten zur Diskussion zu stellen, sowie den Aspekt der Krankheitsdauer, die jedoch noch weiterer Spezifizierung bedarf, mit in den Vordergrund zu rücken.

Autor, Jahr	Titel	n – MS	n - Kontrollen (Matching)	Methoden	Ergebnis
Akinwuntan et al., 2012	Prediction of Driving Ability in People with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using the Stroke Driver Screening Assessment	44	-	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Gutes Abschneiden in einer etablierten Stroke-spezifischen Testdiagnostik geht ebenso mit Bestehen der Echtfahrt einher, schlechtes Abschneiden detektiert jedoch kein schlechtes Abschneiden in der Fahrprobe.
Akinwuntan et al., 2013	Predictors of driving in individuals with relapsing–remitting multiple sclerosis	44	-	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Zusammenstellung aus fünf computer-basierten Tests könnte als Screening-Batterie verwendet werden; weitere Evaluation durch Echtfahrt.
Badenes et al., 2014	Driving Competences and Neuropsychological Factors Associated to Driving Counseling in Multiple Sclerosis	50	50 (ja)	Computer-basierte Tests & Neuropsychologie	MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung erzielten schlechtere Ergebnisse in den Dimensionen Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Arbeitsgedächtnis und Visuomotorik.
Classen et al., 2017	Visual Correlates of Fitness to Drive in Adults With Multiple Sclerosis	30	145 (nein)	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Visuelle Genauigkeit und – Informationsverarbeitung können zur Detektion von risikobehafteten Fahrern unter den MS-Patienten verwendet werden.
Devos et al., 2013	Driving performance in persons with mild to moderate symptoms of multiple sclerosis	15	17 (ja)	Fahrsimulator, PASAT	Geteilte Aufmerksamkeit gilt als früh reduzierte kognitive Dimension bei MS-Patienten im frühen Krankheitsstadium.
Devos et al., 2017	Determinants of On-Road Driving in Multiple Sclerosis	102	-	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Visuum, Motorik und Kognition affektieren die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten, v.a. jedoch die Kognition. Zudem erfolgte eine Cluster-orientierte Analyse zur besseren Differenzierung der Einflüsse kognitiver Defizite auf die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten.
Kotterba et al., 2003	Assessment of Driving Performance in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis by a Driving Simulator	31	10 (nein)	Fahrsimulator & MFSC	Kognitive Defizite haben einen gravierenderen Einfluss auf die Fahrtauglichkeit als Motorische. PASAT wird als klinischer kognitiver Parameter vorgeschlagen, der durch Neuropsychologie ergänzt werden sollte.
Krasniuk et al., 2017	Driving Errors That Predict On-Road Outcomes in Adults With Multiple Sclerosis	37	-	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Patienten mit Auffälligkeiten in zwei definierten Tests zur visuell-kognitiven Leistungsfähigkeit schnitten signifikant gehäuft auch in der Fahrprobe schlecht ab.
Lincoln et al., 2008	Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis	34	-	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Defizite der Exekutivfunktionen, Konzentration, Informationsverarbeitung und visuellen Leistungsfähigkeit beeinflussen die Fahrtauglichkeit von MS-Patienten.
Marcotte et al., 2008	The Contribution of Cognition and Spasticity to Driving Performance in Multiple Sclerosis	17	14 (ja)	Neuropsychologische Tests & zwei Fahrsimulationen	Kognitive Defizite gingen mit schlechterem Abschneiden im Fahrsimulator einher.
Morrow et al., 2017	On-road assessment of fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: A prospective study	37	-	Computer-basierte Tests & Fahrprobe	Zwei computer-basierte kognitive Tests sollten bei auffälligen Ergebnissen zu weiterer Testdiagnostik führen, kann jedoch nicht bei geringer Spezifität zum Urteil über Fahrtauglichkeit herangezogen werden.
Ryan et al., 2009	Fitness to drive in multiple sclerosis: Awareness of deficit moderates risk	78	-	Fragebögen & neuropsychologische Tests	Soziale Faktoren, Krankheitsschwere und Neuropsychologie haben einen Einfluss auf die Fahrtauglichkeit. Das Bewusstsein für Defizite geht mit der Möglichkeit zur Kompensation einher.
Schultheis et al., 2001	The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis	28	17 (ja)	Computer-basierte Tests mitunter zur Detektion von Fahrtauglichkeit	MS-Patienten mit kognitiven Defiziten schnitten in Bezug auf visuelle Leistungsfähigkeit schlechter ab, als Patienten ohne kognitive Defizite oder gesunde Kontrollen und haben zudem ein erhöhtes Unfallrisiko.
Shawaryn et al., 2002	Assessing Functional Status: Exploring the Relationship between the Multiple Sclerosis Functional Composite and Driving	29	-	Computer-basierte Tests & MFSC	MFSC ist ein erster Indikator für reduzierte Fahreignung, v.a. kognitive Defizite reduzieren dabei die Fahrtauglichkeit.

Tabelle 27: Bisherige Studienergebnisse zum Einfluss der Kognition auf die Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten

5.8.3 Aktuelle Bedeutung der Studienergebnisse im Hinblick auf Fahrtauglichkeit bei MS-Patienten

5.8.3.1 Fahrtauglichkeit bei MS – ein gesellschaftlich totgeschwiegenes Thema?

Den Alltag und dessen tägliche Herausforderungen mit einer Erkrankung wie der Multiplen Sklerose zu meistern – dieser Fragestellung widmet sich nicht nur die „Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft“ mit den bundesweiten Selbsthilfegruppen, sondern auch diverse, häufig von Pharmaunternehmen finanzierten, Patientenjournale wie „MSlife“, „Aktiv mit MS“, „MS Gateway“ oder auch „MS persönlich“. Neben den „Hot Topics“ Fatigue und Depression rückt aktuell die Thematik rund um die Einflüsse kognitiver Defizite auf die tägliche Leistungsfähigkeit mehr und mehr in den Vordergrund. Darüber hinaus werden auch Vorschläge aufgezeigt, inwiefern diese versuchsweise durch entsprechende Aufgaben und Training erhalten oder auch möglicherweise verbessert werden könnten.

Dennoch sind Informationen zum Thema Fahrtauglichkeit und MS nur nach spezifischer Suchanfrage zu finden und somit noch kaum Bestandteil allgemeiner Aufklärung. Folglich scheint dies also insgesamt ein noch eher verschwiegenes Thema darzustellen. Wenn auch die zur Beratung zur Verfügung stehenden Internetseiten bereits darauf hinweisen, dass kognitive Defizite bei der Infragestellung der Fahreignung bei MS Patienten im Vordergrund stehen, werden den Patienten noch keine genaueren, besser aufklärenden Erkenntnisse zur Verfügung gestellt. Dies verstärkt möglicherweise die Angst der Patienten diese Thematik vor dem behandelnden Arzt zur Sprache zu bringen, erwarte diese dann potentiell eine staatliche Prüfung der Fahrtauglichkeit und somit der Verlust von Mobilität.

Forschungsarbeiten – wie beispielsweise Diese – erweitern und spezifizieren die aktuellen Erkenntnisse zum Einfluss der Kognition auf die Fahrtauglichkeit. Durch die Differenzierung einzelner kognitiver Domänen, die im Zusammenhang mit der Erkrankung MS die Fahreignung beeinträchtigen, wird die Informations- und Aufklärungsplattform für Patienten erweitert. Je besser eine Thematik zudem verstanden wird, desto eher wird die Entwicklung von Interventionen möglich, die in diesem Fall der Verlust der Fahrtauglichkeit entgegen wirken können. Somit ist es insgesamt als enorm wichtig anzusehen, die Fragestellung rund um Autofahren mit

MS konkret zur Sprache zu bringen und beispielsweise in Patientenjournalen darüber zu informieren, um einen offeneren Umgang mit dieser Thematik zwischen Patient und Therapeut zu fördern. Weiterhin können dann Testkonstellationen verwendet werden, um Patienten eine neutrale Testung ihrer fahrtauglichkeitsspezifischen Leistungsfähigkeit anzubieten, bevor diese staatlich angeordnet werden könnte und dem Patienten direkt der Entzug des Führerscheins droht (s. 5.8.1.3). Daher ist Forschung zur Fahrtauglichkeit bei MS von enormer Bedeutung und bieten somit einen Anstoß zur gesellschaftlichen Auseinandersetzung mit diesem Thema.

5.8.3.2 Bestätigung der Bedeutung kognitiver Defizite als Verursacher des Verlusts der Fahreignung

Wie bereits im obigen Abschnitt erwähnt, bildet sich allmählich ein Fokus auf die kognitive Leistungsfähigkeit von MS Patienten ab, wenn es um Fahrtauglichkeit geht. Dies ist auch ein Ergebnis der innovativen und raffinierten Möglichkeiten, PKWs auf Menschen mit einer körperlichen Behinderung anzupassen, angefangen bei dem Wechsel zum Automatikgetriebe bis hin zu umfangreichen Umbauarbeiten, die eine Handsteuerung ermöglichen und somit motorische Probleme in den Hintergrund rücken. In der Zusammenschau gilt es also der Gesellschaft klar zu vermitteln, dass es heutzutage kaum noch auf die motorische Beeinträchtigung ankommt, wenn die Fahrtauglichkeit eines MS-Patienten angezweifelt wird. Ausgenommen hiervon sind einzig Patienten mit besonders schwerer Betroffenheit ab einem EDSS von etwa $\geq 8,5$.

Somit sollte vor allem die Entwicklung kognitiver Defizite bei Patienten zu einer genaueren Auseinandersetzung mit dem Thema Fahrtauglichkeit führen. Dies frühzeitig zur Sprache zu bringen, bietet darüber hinaus die Möglichkeit nicht nur beim Patienten eine „Awareness“ mit möglicher Entwicklung von Bewältigungsstrategien und selbstrestriktivem Verhalten zu schaffen, sondern auch mittels rehabilitativer Ansätze zu versuchen, den weiteren kognitiven Verfall rechtzeitig aufzuhalten. Mithilfe des Informationszugewinns dieser Arbeit, ist darüber hinaus die Entwicklung von Trainingsmodulen möglich, die auf die individuellen, fahrtauglichkeitsspezifischen Defizite angepasst werden können. Vor allem gilt es anhand dieser Erkenntnisse hervorzuheben, dass auch die Integration von

Neuropsychologen in das nicht-medikamentöse Therapieschema der Patienten einen erheblichen Zugewinn für den Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit darstellen würde, um professionell an dieser arbeiten zu können. Während in Zusammenhang mit MS-Patienten deren Kompetenz aktuell in Deutschland vielmehr in der Diagnostik Anwendung findet, könnte eine Integration in die Behandlung im Hinblick auf das Therapieziel „Verbesserung der Kognition“ nicht nur fahrtauglichkeitsspezifisch von Nutzen sein, sondern auch in bestimmten Fällen Berufsunfähigkeit hinauszögern sowie Hilfe bei Alltagsaufgaben, wie das Sorgen um Familie und Haushalt, bieten.

5.8.3.3 Das DRIVEPLS – ein Screeningtool zur Detektion von Risikopatienten

Fahrtauglichkeit bei der Multiplen Sklerose ist wie bereits erwähnt nicht nur eine rar erforschte, sondern auch eine kaum kommunizierte Thematik, sei es in der Gesellschaft oder im Arzt-Patienten-Gespräch im Rahmen der Therapie und Verlaufsbeobachtungen. Vor allem letzterer Aspekt wird dadurch verständlich, dass der behandelnde Arzt bei Verdacht einer Beeinträchtigung der Fahreignung bisher nur anbieten kann, dem mittels neuropsychologischer Testdiagnostik oder in staatlichen Einrichtungen nachzugehen, was bei Nichtbestehen dieser Testmodule mit dem Verlust des Führerscheins einhergeht. Verständlicherweise setzt dies den Patienten erheblich unter Druck und führt dazu, dass aufgefallene Hürden beim Autofahren nicht zur Sprache kommen, somit im weiteren progredienten Verlauf der Erkrankung die Teilnahme am Straßenverkehr den Patienten selbst und andere gefährden kann. Auf die Art und Weise, wie Fragebögen zur Depression oder zur Erfassung von Fatigue und subjektiver sowie objektiver Schlafqualität verwendet werden, bildet das DRIVEPLS die Möglichkeit, dieser Fragestellung im klinischen Kontext nachzugehen. Dadurch bestünde folglich die Möglichkeit, auf die Besorgnis des Patienten innerhalb eines Vertrauensverhältnisses zu reagieren und zu identifizieren, welche kognitiven Defizite bei einem Patienten überwiegen. Bestenfalls geschieht dies noch zu einer Zeit, in der Beeinträchtigungen vorhanden, aber noch kompensierbar sind. Dadurch läge Fahreignung noch vor, auf das vorhandene Defizit könnte aber bereits reagiert werden. Diesem entgegen zu bringen ist jedoch die Tatsache, wie damit umzugehen wäre, falls der Patient als nicht fahrtauglich

identifiziert werden würde, findet das DRIVEPLS auch Anwendung in staatlichen Einrichtungen zur Prüfung dieser Fragestellung.

Insgesamt sei jedoch auch betont, dass ein Patient mit einer komplexen Erkrankung wie der MS nicht mit Gesunden gleichgesetzt werden kann. Zum aktuellen Wissensstand sollte ein MS-Patient – wie in den Begutachtungsleitlinien beschrieben und bereits unter 5.6.9 erwähnt – erst nach Nichtbestehen einer Echtfahrt-Prüfung als nicht fahrtauglich erklärt werden, um den individuellen Charakter der Erkrankung und der Beeinträchtigungen berücksichtigen zu können. Unter der Anwendung eines solchen Vorgehens, wäre das DRIVEPLS wiederum als vorgeschaltetes Diagnostikum ohne direkte Konsequenz im klinischen Alltag anzuwenden. Einem darin höchst auffälligen Patienten als Folge einer Fahrprüfung zu unterziehen, ist auch unter ethischen Gesichtspunkten, gegenüber der Gesellschaft und der Sicherheit im Straßenverkehr als fair anzusehen. Die Indikation rehabilitative Maßnahmen zu ergreifen, bestünde dann jedoch schon mit der Vorlage eines detaillierten kognitiven Profil des Patienten.

6 Zusammenfassung

Fahrtauglichkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose ist ein noch insgesamt wenig untersuchtes und möglicherweise unterschätztes Themengebiet, welches aufgrund seiner unumstritten hohen gesellschaftlichen Relevanz mehr Aufmerksamkeit zugesprochen werden sollte. Der bisherige Forschungskonsens beruht dabei auf einer vor allem hohen Bedeutung verschiedener kognitiver Defizite, wenn es um die Beeinträchtigung der fahrrelevanten Leistung geht.

Mithilfe einer fragestellungsspezifischen Testdiagnostik sollte in dieser Arbeit erfasst werden, ob und welche relevanten, kognitiven Dimensionen bei MS-Patienten unterschiedlicher Krankheitsstadien die Fahrtauglichkeit in welchem Maße beeinträchtigen.

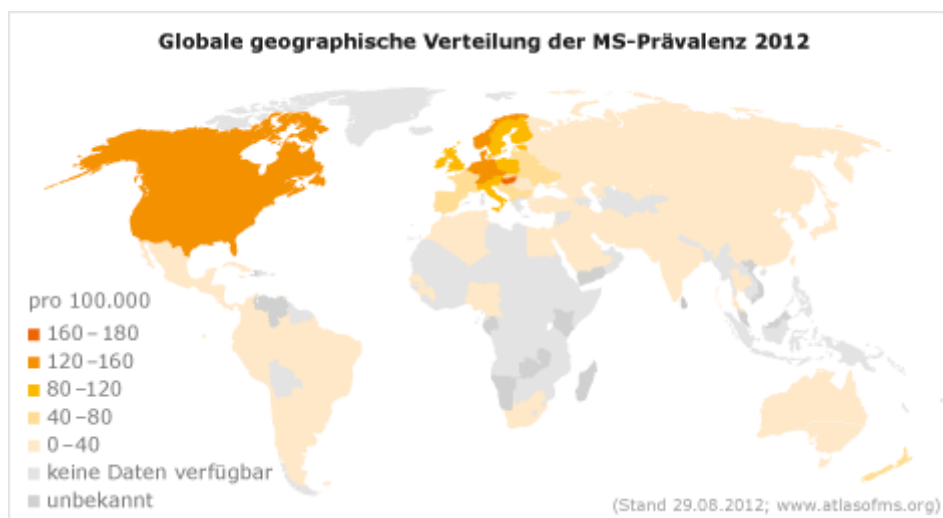
Hierzu wurden MS-Patienten nach Stellung der Erstdiagnose (n=20), dazu nach Alter, Geschlecht und Berufsweg gematchte gesunde Kontrollen (n=20), sowie MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf (n=20) in ein umfassendes Studiendesign eingeschlossen und bearbeiteten die umfassende, validierte und fahrtauglichkeitsspezifische Testbatterie „DRIVEPLS“ des Wiener Testsystem Verkehr der Firma Schuhfried AG. Zudem erfolgte eine Fragebogenerhebung zur Fahrgewohnheit.

Bei MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf konnten multiple Beeinträchtigungen diverser kognitiver Dimensionen im Vergleich zu beiden anderen Studienpools detektiert werden: Logisch- und schlussfolgerndes Denken ($p=.001$), Belastbarkeit ($p<.001$), Konzentration ($p<.001$), Aufmerksamkeit ($p<.001$), Orientierung ($p<.001$), visuelle Wahrnehmung ($p=.001$) sowie das Gesichtsfeld ($p=.001$). Im Gegensatz dazu zeigten MS-Patienten nach Erstdiagnose sowie die gesunden Kontrollen ähnliche Ergebnisse in allen Subtests des DRIVEPLS auf und erwiesen sich als vergleichbar mit der Normalpopulation. Insgesamt wurden dabei 60% der länger erkrankten MS-Patienten als nicht fahrtauglich detektiert, wohingegen nur 15% der Ersterkrankten und 10% der gesunden Kontrollen ein negatives Testergebnis erreichten. Diese Arbeit betont, dass MS-Patienten mit längerem Krankheitsverlauf multiple kognitive Defizite aufzeigen, die mit einer Reduktion der fahrtauglichkeitsspezifischen Leistungsfähigkeit einhergehen. Eine objektive und nach der Fragestellung ausgerichtete Testbatterie wie das DRIVEPLS

könnte dabei als potentielles Screeningtool Einzug in den klinischen Alltag finden und sollte darüber hinaus auch mit den Ergebnissen einer Fahrprüfung verglichen werden. Weitere Studien zur Erfassung der zeitlichen Entwicklung dieser Defizite im Krankheitsverlauf sowie Interventionen zum Erhalt oder der Verbesserung der Fahrtauglichkeit sind in Zukunft notwendig, um ein tieferes Verständnis dieser Thematik zu erreichen.

7 Anhang

Abbildung Ab1: Globale geographische Verteilung der MS-Prävalenz 2012



<http://www.ms-life.de/ms-wissen/was-ist-ms/geschichte/haeufigkeit/>
11.03.2018, 22:27 Uhr

Tabelle A1: EDSS nach Kurtzke, 1963

0.0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen funktionellen Systemen (FS))
1.0	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem FS (d.h. Grad I)
1.5	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS (mehr als einmal Grad I)
2.0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder I)
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder I)
3.0	Mässiggrade Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder I) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder I), aber voll gehfähig.
3.5	Voll gehfähig, aber mit mässiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder I) Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder I)
4.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein FS Grad 4, andere 0 oder I)
4.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, andere 0 oder I)
5.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder I; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen)
5.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen (FS-Äquivalente wie Stufe 5.0)
6.0	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente: Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 3 plus)
6.5	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen (FS-Äquivalente wie 6.0)
7.0	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein)
7.5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl (FS-Äquivalente wie 7.0)
8.0	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen)
8.5	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich (FS-Äquivalente wie 8.0)
9.0	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus)
9.5	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen von fast lauter Grad 4 plus)
10.0	Tod infolge von MS

Tabelle A2: Weitere Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose (Köhler et al., 2012)

Vaskulitiden, rheumatoide Arthritis, Kollagenosen
Erregerbedingte Erkrankungen
Leukodystrophien
Vitamin B ₁₂ -Mangel
Neurosarkoidose
Erkrankungen mit dem Leitsymptom einer progredienten spastischen Tetra- oder Paraparese
Primäres ZNS-Lymphom
Hashimoto-Enzephalopathie
Susac-Syndrom
Antiphospholipid-Syndrom

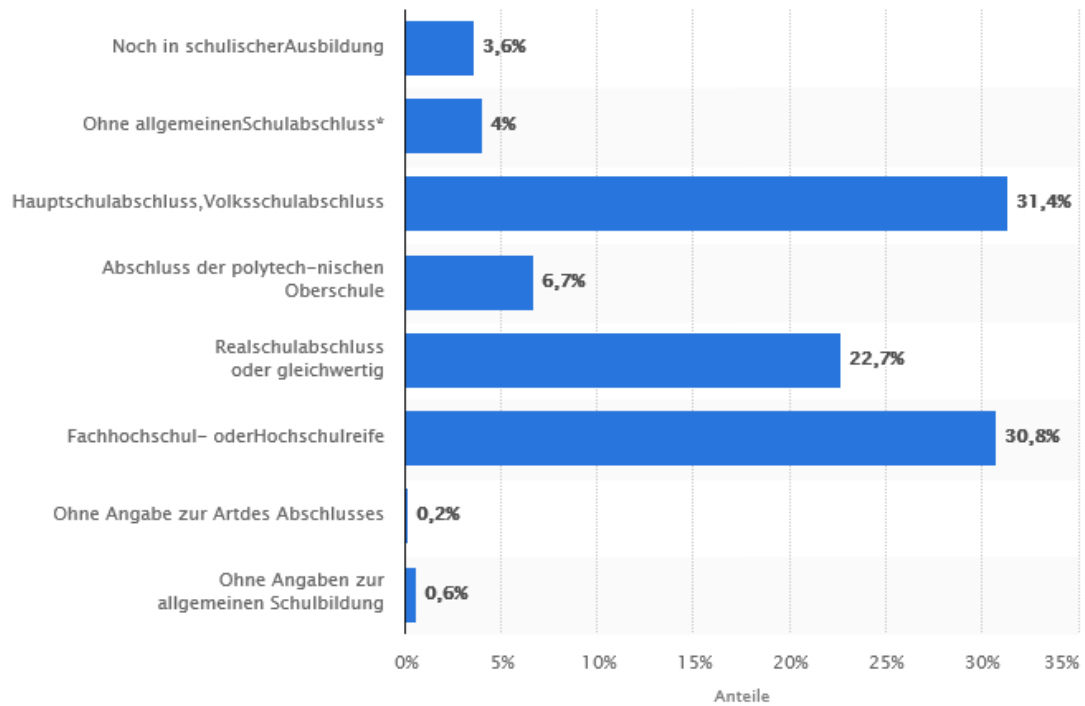
Tabelle A3: ISCED97

	ISCED-Level	Bildungsabschluss
L O W	Primary Education ISCED 1	Ohne allgemeinen Schulabschluss; ohne beruflichen Abschluss
	Lower Secondary Education ISCED 2	1 Hauptschul-/Realschulabschluss/POS; ohne beruflichen Abschluss 2 Hauptschul-/Realschulabschluss/POS; Anlernausbildung, Berufliches Praktikum 3 Hauptschul-/Realschulabschluss/POS; Berufsvorbereitungsjahr 4 Ohne Hauptschulabschluss; Anlernausbildung; Berufliches Praktikum 5 Ohne Hauptschulabschluss; Berufsvorbereitungsjahr
M E D I U M	Upper Secondary Education General ISCED 3A	Fachhochschulreife/Hochschulreife; ohne beruflichen Abschluss
	Upper Secondary Education Vocational ISCED 3B	1 Abschluss einer Lehrausbildung 2 Berufsqualifizierender Abschluss an Berufsfachschulen/Kollegschulen, Abschluss einer einjährigen Schule des Gesundheitswesens
	Post-Secondary Non Tertiary Education General ISCED 4A	1 Fachhochschulreife/Hochschulreife und Abschluss einer Lehrausbildung 2 Fachhochschulreife/Hochschulreife und Berufsqualifizierender Abschluss an Berufsfachschulen/Kollegschulen, Abschluss einer einjährigen Schule des Gesundheitswesens
H I G H	First Stage of Tertiary Education ISCED 5B	1 Meister-/Technikerausbildung oder gleichwertiger Fachschulabschluss, Abschluss einer 2- oder 3jährigen Schule des Gesundheitswesens, Abschluss einer Fachakademie oder einer Berufsakademie, 2 Abschluss einer Verwaltungsfachhochschule 3 Abschluss der Fachschule der ehemaligen DDR
	First Stage of Tertiary Education ISCED 5A	1 Fachhochschulabschluss (auch Ingenieurschulabschluss, Bachelor-/Masterabschluss an Fachhochschulen, ohne Abschluss einer Verwaltungsfachhochschule) 2 Hochschulabschluss (Diplom (U) und entsprechende Abschlussprüfungen, Künstlerischer Abschluss, Bachelor-/Masterabschluss an Universitäten, Lehramtsprüfung)
	Second Stage of Tertiary Education (Research Qualification) ISCED 6	Promotion
	ISCED 9	Keine Angabe

Tabelle A4: Zusammenfassung der neuropsychologischen Testung (Engel, 2011)

	Test	Dimension	Dauer in min.
G E D Ä C H T N I S	Wechsler Logical Memory	Abschätzung des logisch-verbale Gedächtnisses	5
	Rey Complex Figure	Visuokonstruktion und –perzeption, figurale Einspeicher- und Merkfähigkeit; visuelle Informationsverarbeitung, Planungsfähigkeit	8
	California Verbal Learning Test	Auditiv-verbales Gedächtnis, Lernstrategien	10-15
	Rey Visual Design Learning Test	Visuelles Gedächtnis	10-20
	Zahlennach-sprechen	Zahlenspanne, akustische Merkfähigkeit, Arbeitsgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit	4
	Corsi-Blockspanne	Speicherkapazität des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses, räumliches Arbeitsgedächtnis	5
A K U E F I M T R K S A M -	Ruff 2 & 7	Aufmerksamkeitskapazität	5
	Trail Making Test	visuelle Auffassungsvermögen, Informationsverarbeitung, mentale Flexibilität, Exekutivfunktion	2
	Zahlen-Symbol-Test	Visumotorische Geschwindigkeit und Koordination, visuelles assoziatives Kurzzeitgedächtnis, Konzentration	2
	TAP – Alertness	Aufmerksamkeitsleistung	4,5
V I S U U M	Mosaik-Test	Visuell-analytische Wahrnehmung, Unterscheidung von Teilen und Ganzem, visuomotorische Koordination, Handlungsregulation, Problemlösen	10-15
	Bilder ergänzen	Wahrnehmungsgenauigkeit, Unterscheidung zwischen wichtigen und unwichtigen Details, Unterscheidung von Wesentlichem u. Unwesentlichem, logisches Schlussfolgern	10-13
S P R A C H E	Regensburger Wortflüssigkeitstest	Semantische und lexikalische Wortflüssigkeit	5
	Allgemeines Wissen	Allgemeinbildung, Interesse an Umwelt, kulturspezifische Kenntnisse, Fakten-Langzeitgedächtnis	5
	Allgemeines Verständnis	Verständnis sozialer und ethischer Normen, praktisches Urteilsvermögen	5-8
	Gemeinsamkeiten finden	Sprachliche Konzeptbildung –und Abstraktionsfähigkeit	5-8

Abbildung Ab2: Verteilung der erreichten Schulabschlüsse in Deutschland im Jahr 2016



<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1988/umfrage/bildungsabschluesse-in-deutschland/>
11.03.2018, 22:25 Uhr

Abbildung Ab3: Erteilung der allgemeinen Fahrerlaubnis in Deutschland im Jahr 2016

Erteilungen von allgemeinen Fahrerlaubnissen ¹⁾ im Jahr 2016 nach Geschlecht, Lebensalter und Fahrerlaubnisklassen							
Geschlecht und Lebensalter (in Jahren)	Krafträder (A, A1, A2)	Pkw (B, B96, BE, BF17, BEF17) ^{2) 3)}	Lkw (C1, C1E, C, CE)	Busse (D1, D1E, D, DE)	Sonstige (L, M, T, S, AM)	Zusammen	Ausgestellte Führerscheine
Männer bis 17	35.820	165.773	13	4	19.079	220.689	210.402
Männer von 18 bis 24	59.805	192.867	16.276	765	2.437	272.150	255.195
Männer von 25 bis 44	63.364	120.836	67.179	6.587	4.509	262.475	225.639
Männer von 45 bis 64	27.178	20.340	66.104	6.950	8.710	129.282	107.243
Männer von 65 und mehr	3.209	2.449	6.821	539	1.774	14.792	11.664
Zusammen ⁴⁾	189.376	502.265	156.393	14.845	36.509	899.388	810.143
Frauen bis 17	9.366	170.784	7	0	5.425	185.582	183.231
Frauen von 18 bis 24	11.849	158.068	1.962	102	660	172.641	170.044
Frauen von 25 bis 44	14.223	78.551	3.887	931	2.331	99.923	94.682
Frauen von 45 bis 64	7.363	9.861	2.162	598	6.523	26.507	22.580
Frauen von 65 und mehr	642	721	83	17	1.088	2.551	1.939
Zusammen ⁴⁾	43.443	417.985	8.101	1.648	16.027	487.204	472.476
Insgesamt ⁵⁾	233.008	921.603	164.596	16.514	52.557	1.388.278	1.284.252

https://www.kba.de/DE/Statistik/Kraftfahrer/Fahrerlaubnisse/Fahrerlaubnisbestand/2016/2016_fe_b_geschlecht_alter_fahrerlaubniskl.html?nn=1600776
11.03.2018; 22:25 Uhr

8 Literaturverzeichnis

- Akinwuntan, A. E., Feys, H., De Weerd, W., Baten, G., Arno, P., & Kiekens, C. (2006). Prediction of driving after stroke: a prospective study. *Neurorehabil Neural Repair*, 20(3), 417-423.
- Akinwuntan, A.E., Devos, H., Baker, K., Phillips, K., Kumar, V. et al. (2014). Improvement of Driving Skills in Persons With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 95(3), 531–537.
- Akinwuntan, A. E., Devos, H., Stepleman, L., Casillas, R., Rahn, R., Smith, S., & Williams, M. J. (2013). Predictors of driving in individuals with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19(3), 344-350.
- Akinwuntan, A. E., O'Connor, C., McGonegal, E., Turchi, K., Smith, S., Williams, M., & Wachtel, J. (2012). Prediction of driving ability in people with relapsing-remitting multiple sclerosis using the stroke driver screening assessment. *Int J MS Care*, 14(2), 65-70.
- AMSEL e.V. (2018), “Daclizumab vom Markt genommen”, available at: http://www.amsel.de/multiple-sklerose-news/medizin/Daclizumab-vom-Markt-genommen_7170; 06.03.2018.
- Ascherio, A. and Munger, K. (2008). Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol*, 28(1), 17–28.
- Ascherio, A. and Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*, 61(4), 288–299.
- Ascherio, A. and Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*, 61(6), 504–513.
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... & Edan, G. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 71(3), 306-314.
- Badenes, D., Garolera, M., Casas, L., Cejudo-Bolivar, J. C., de Francisco, J., Zaragoza, S., ... & Aguilar, M. (2014). Driving competences and neuropsychological factors associated to driving counseling in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 20(5), 555-565.
- Becher, B., Prat, A. and Antel, J.P. (2000). Brain-immune connection. Immunoregulatory properties of CNS-resident cells. *Glia*, 29(4), 293–304.
- Bramow, S., Frischer, J. M., Lassmann, H., Koch-Henriksen, N., Lucchinetti, C. F., Sørensen, P. S., & Laursen, H. (2010). Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain*, 133(10), 2983-2998.
- Brosnan, C.F. and Raine, C.S. (2013). The astrocyte in multiple sclerosis revisited. *Glia*, 61(4), 453–465.
- Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung (2008), “Mobilität in Deutschland 2008. Ergebnisbericht Struktur - Aufkommen - Emissionen - Trends”.
- Burmann, M., Heß, R., Janiszewski, H., & Jagow, J. (2008). Strassenverkehrsrecht: mit der Strassenverkehrs-Ordnung, dem Strassenverkehrsgesetz, den wichtigsten Vorschriften der Strassenverkehrs-Zulassungs-Ordnung und der Fahrerlaubnis-Verordnung, dem Verkehrsstraf-und Ordnungswidrigkeitenrecht, der Busgeldkatalog-Verordnung einschliesslich Busgeldkatalog, Verwaltungsvorschriften sowie einer systematischen Einführung. *CH Beck*.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., ... & Perini, P. (2010). Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 74(4), 321-328.

- Chiaravalloti, N.D. and DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7(12), 1139–1151.
- Chipchase, S.Y., Lincoln, N.B. and Radford, K.A. (2003). A survey of the effects of fatigue on driving in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*, 25(13), 712–721.
- Classen, S., Krasniuk, S., Morrow, S. A., Alvarez, L., Monahan, M., Danter, T., & Rosehart, H. (2018). Visual correlates of fitness to drive in adults with multiple sclerosis. *OTJR*, 38(1), 15-27.
- Cohen, R.A., Kessler, H.R. and Fischer, M. (1993). The Extended Disability Status Scale (EDSS) as a predictor of impairments of functional activities of daily living in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 115(2), 132–135.
- Costenbader, K.H. and Karlson, E.W. (2006). Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*, 15(11), 737–745.
- Cox, D.J., Quillian, W.C., Thorndike, F.P., Kovatchev, B.P. and Hanna, G. (1998). Evaluating driving performance of outpatients with Alzheimer disease. *J Am Board Fam Pract*, 11 (4), 264–271.
- Cross, A.H. and Naismith, R.T. (2014). Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med*, 275(4), 350–363.
- de Sa, J. C. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., ... & Walczak, A. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*, 4(3), 139-168.
- Dean, G. and Kurtzke, J.F. (1971). On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J*, 3(5777), 725–729.
- Deangelis, T.M. and Miller, A. (2014). Diagnosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 122, 317–342.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2014), *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose*, available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08.pdf (08.07.2015).
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2018), “Was ist Multiple Sklerose?”, available at: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms/>. (13.05.2018)
- Devos, H., Brijs, T., Alders, G., Wets, G. and Feys, P. (2013). Driving performance in persons with mild to moderate symptoms of multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*, 35(16), 1387–1393.
- Devos, H., Ranchet, M., Backus, D., Abisamra, M., Anschutz, J., Allison Jr, C. D., ... & Akinwuntan, A. E. (2017). Determinants of on-road driving in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 98(7), 1332-1338.
- Di Pauli, F., Reindl, M., Ehling, R., Schautzer, F., Gneiss, C., Lutterotti, A., ... & Berger, T. (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14(8), 1026-1030.
- Dietmar Hobler, Svenja Pfahl und (2016), “ARBEITSZEIT. Quantitative Ergebnisse für Deutschland”, available at: https://www.boeckler.de/pdf/adz_expertise_hobler_pfahl_arbeitszeit_quant.pdf. (13.05.2018)
- DMSG Bundesverband e.V., Neuhaus, O., Hemmer, B., Hartung, H.-P. (2007), “Ist Multiple Sklerose vererbbar?”, available at: <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/ist-multiple-sklerose-vererbbar/>. (13.05.2018)
- Dobbs, A.R. (1997). Evaluating the driving competence of dementia patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11(1), 8–12.

- Donze, C., Massot, C., Hautecoeur, P., Cattoir-Vue, H. and Guyot, M.-A. (2017). The Practice of Sport in Multiple Sclerosis. Update. *Curr Sports Med Rep*, 16(4), 274–279.
- Dyment, D.A., Ebers, G.C. and Sadovnick, A.D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 3(2), 104–110.
- Ehlert, U. (Ed.) (2013), *Verhaltensmedizin*, 1. Ausg., Springer, Berlin.
- Eimler, S. C., and Geisler, S. (2015), “Zur Akzeptanz Autonomen Fahrens-Eine A-Priori Studie”, available at: <https://www.degruyter.com/downloadpdf/books/9783110443905/9783110443905-075/9783110443905-075.pdf>. (13.05.2018)
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, 17(11), 1276–1281.
- Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA and Cutter G (2001), “Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Administration and Scoring Manual”, available at: http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC_Manual_and_Forms.pdf (08.07. 2015).
- Flachenecker, P. and Zetl, U.K. (2012), “Krankheitsverlauf und Prognose”, in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 59–68.
- Fries, W. (2008), “Allgemeine medizinische Grundlagen der Fahreignung”, in Fries, W. (Ed.), *Fahreignung bei Krankheit, Verletzung, Alter, Medikamenten, Alkohol und Drogen: Ein Leitfaden für Betroffene Ärzte Psychologen Rechtsanwälte Behörden*, 2., neu bearb. Ausg, Beck, München, 81–189.
- Fries, W. (Ed.) (2008), *Fahreignung bei Krankheit, Verletzung, Alter, Medikamenten, Alkohol und Drogen: Ein Leitfaden für Betroffene Ärzte Psychologen Rechtsanwälte Behörden*, 2., neu bearb. Ausg, Beck, München.
- Fries, W., Netz, J., Bötzel, K., Steinhoff, B., Hartje, W., & Lachenmayr, B. (2005). Leitlinie zur Beurteilung der Fahreignung bei neurologischen Erkrankungen. *Aktuelle Neurologie*, 32(06), 342-350.
- Frohman, T. C., Castro, W., Shah, A., Courtney, A., Ortstadt, J., Davis, S. L., ... & Treadaway, K. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 4(2), 83-98.
- Galski, T., Bruno, R.L. and Ehle, H.T. (1993). Prediction of behind-the-wheel driving performance in patients with cerebral brain damage: a discriminant function analysis. *Am J Occup Ther*, 47(5), 391–396.
- Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Sørensen, P. S., ... & Greenberg, S. J. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362(5), 416-426.
- Gold, R., Giovannoni, G., Selmaj, K., Havrdova, E., Montalban, X., Radue, E. W., ... & Elkins, J. (2013). Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 381(9884), 2167-2175.
- Goldberg, P., Fleming, M.C. and Picard, E.H. (1986). Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*, 21(2), 193–200.
- Gräcmann, N., & Albrecht, M. Bundesanstalt für Straßenwesen (2017) Begutachtungsleitlinien zur Krafftfahreignung.
- Gräcmann, N., & Albrecht, M. Bundesanstalt für Straßenwesen (2014) Begutachtungsleitlinien zur Krafftfahreignung.

- Griffen, J.A., Rapport, L.J., Bryer, R.C., Bieliauskas, L.A. and Burt, C. (2011). Awareness of deficits and on-road driving performance. *Clin Neuropsychol*, 25(7), 1158–1178.
- Haahr, S., Plesner, A.M., Vestergaard, B.F. and Höllsberg, P. (2004). A role of late Epstein-Barr virus infection in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 109(4), 270–275.
- Hacke, W. (2010), *Neurologie. Springer-Lehrbuch*, 13., vollst. überarb. Aufl, Springer, Heidelberg.
- Haffner, H.-T. (Ed.) (2012), *Begutachtung im Verkehrsrecht: Fahrtüchtigkeit Fahreignung traumatomechanische Unfallrekonstruktion Bildidentifikation*, Springer, Berlin [u.a.].
- Hardt, C. (2012), “Genetik und Umweltfaktoren. Formalgenetische Aspekte”, in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, pp. 19–21.
- Healy, B. C., Ali, E. N., Guttmann, C. R., Chitnis, T., Glanz, B. I., Buckle, G., ... & Duan, Y. (2009). Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66(7), 858-864.
- Hedstrom, A., Baarnhielm, M., Olsson, T. and Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17(7), 788–793.
- Hedström, A. K., Sundqvist, E., Bäärnhielm, M., Nordin, N., Hillert, J., Kockum, I., ... & Alfredsson, L. (2011). Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain*, 134(3), 653-664.
- Hernán, M.A., Olek, M.J. and Ascherio, A. (2001). Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*, 154(1), 69–74.
- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., & Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 128(6), 1461-1465.
- Hoffmann, F. (2012), “Therapie des akuten MS-Schubs”, in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 250–255.
- Hoffmann, F.A. and Block, A. (2012), “Symptomatische Therapie”, in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 197–246.
- Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B., & Bätzing, J. (2017). Epidemiologie der Multiplen Sklerose—eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland*.
- Infas, D. L. R. (2010). Mobilität in Deutschland 2008—Ergebnisbericht. *Struktur—Aufkommen—Emissionen—Trends. Berlin*.
- Infas, D. L. R. (2018). Mobilität in Deutschland 2017—Kurzbericht. *Verkehrsaufkommen—Struktur—Trends. Berlin*.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*, 357(9), 851-862.
- Jacobs, D.A. and Galetta, S.L. (2004). Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin North Am*, Vol. 17 No. 3, 265-73.
- Jacobs, M., Hart, E.P. and Roos, R.A.C. (2017). Driving with a neurodegenerative disorder. An overview of the current literature. *J Neurol*, 264(8), 1678–1696.
- Janardhan, V. and Bakshi, R. (2002). Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci*, 205(1), 51–58.

- Jeffery, D.R. (2013). Recent advances in treating multiple sclerosis: efficacy, risks and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*, 4(1), 45–51.
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., ... & Vollmer, T. (1995). Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 45(7), 1268-1276.
- Kamińska, J., Koper, O.M., Piechal, K. and Kemonia, H. (2017). Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 71(0), 551–563.
- Khitrov, M.Y., Laxminarayan, S., Thorsley, D., Ramakrishnan, S., Rajaraman, S. et al. (2014). PC-PVT. A platform for psychomotor vigilance task testing, analysis, and prediction. *Behav Res Methods*, 46(1), 140–147.
- Kinkel, R.P. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: reducing the impact through comprehensive management. *Int J MS Care*, 2(3), 3–10.
- Köhler, W. (2012), "Weitere Therapiemöglichkeiten des akuten Schubs: Plasmapherese und Immunadsorption", in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 255–256.
- Köhler, W. and Hoffmann, F.A. (2012), "Klinik der Multiplen Sklerose", in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 51–58.
- Köhler, W., Hoffmann, F.A., Schmidt, R.M. and Littig, E. (2012), "Differentialdiagnose, Sonderformen und Diagnosesicherung", in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 80–108.
- Kornek, B. and Lassmann, H. (2003). Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull*, 61(3), 321–326.
- Kotterba, S., Orth, M., Eren, E., Fangerau, T. and Sindern, E. (2003). Assessment of Driving Performance in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis by a Driving Simulator. *Eur Neurol*, 50(3), 160–164.
- Koutsouraki, E., Costa, V. and Baloyannis, S. (2010). Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*, 22(1), 2–13.
- Krasniuk, S., Classen, S., Morrow, S.A., Monahan, M., Danter, T. et al. (2017). Driving Errors That Predict On-Road Outcomes in Adults With Multiple Sclerosis. *OTJR*, 37(3), 115-124.
- Krupp, L.B., Alvarez, L.A., LaRocca, N.G. and Scheinberg, L.C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45(4), 435–437.
- Kumar, D.R., Aslinia, F., Yale, S.H. and Mazza, J.J. (2011). Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clin Med Res*, 9(1), 46–49.
- Kurtzke, J.F. (1966). An epidemiologic approach to multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 14(2), 213–222.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.
- Kurtzke, J.F. (1993). Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev*, 6(4), 382–427.
- Kurtzke, J. F. (2000). Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *J Neurovirol*, 6(2), S134.
- Küst, J. and Dettmers, C. (2014). .Fahreignung bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt*, 85(7), 829–834.

- Kutzelnigg, A., & Lassmann, H. (2014). Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol* (Vol. 122, pp. 15-58). Elsevier.
- Lassmann, H. (2005). Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathol*, 15(3), 217–222.
- Lassmann, H. (2014). Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*, 62(11), 1816–1830.
- Lassmann, H. (2018). Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(3), a028936.
- Lassmann, H., Brück, W. and Lucchinetti, C.F. (2007). The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol*, 17(2), 210–218.
- Lauck, D. (2018), “Autonomes Fahren. Die Angst vor dem Autopiloten”, available at: <https://www.tagesschau.de/wirtschaft/autonomes-fahren-109.html>. (13.05.2018)
- Lincoln, N.B. and Radford, K.A. (2008). Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14(1), 123–128.
- Lings, S. (2002). Driving accident frequency increased in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 105(3), 169–173.
- Lublin, F. (2005). History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol*, 252(3), iii3-iii9.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., ... & Bebo, B. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (1999). A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: a study of 113 cases. *Brain*, 122(12), 2279-2295.
- Marcotte, T. D., Rosenthal, T. J., Roberts, E., Lampinen, S., Scott, J. C., Allen, R. W., & Corey-Bloom, J. (2008). The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(9), 1753-1758.
- Marsh, G.G. (1980). Disability and intellectual function in multiple sclerosis patients. *J Nerv Ment Dis*, 168(12), 758–762.
- Mazer, B.L., Korner-Bitensky, N.A. and Sofer, S. (1998). Predicting ability to drive after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 79(7), 743–750.
- McAlpine, D. (1973). Multiple sclerosis: a review. *Br Med J*, 2(5861), 292–295.
- Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. A., Freedman, M. S., ... & Kira, J. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 14(9), 1157-1174.
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A. and Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*, 4(5), 281–288.
- Mirzaei, F., Michels, K. B., Munger, K., O'reilly, E., Chitnis, T., Forman, M. R., ... & Ascherio, A. (2011). Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*, 70(1), 30-40.
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., ... & Hartung, H. P. (2018).ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 24(2), 96-120.
- Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., ... & Lublin, F. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 376(3), 209-220.

- Moon, S., Ranchet, M., Tant, M., Akinwuntan, A.E. and Devos, H. (2017). Comparison of Unsafe Driving Across Medical Conditions. *Mayo Clin Proc*, 92(9), 1341–1350.
- Morrow, S. A., Classen, S., Monahan, M., Danter, T., Taylor, R., Krasniuk, S., ... & He, W. (2017). On-road assessment of fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: a prospective study. *Mult Scler*, 24(11), 1499-1506.
- Mowry, E.M., Balcer, L.J. and Galetta, S.L. (2007). Multiple sclerosis and the ophthalmologist. *Compr Ophthal Update*, 8(1), 39–49.
- Munger, K., Levin, L., O'Reilly, E., Falk, K. and Ascherio, A. (2011). Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler*, 17(10), 1185–1193.
- Munger, K.L. and Ascherio, A. (2007). Risk factors in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*, 3(5), 739–748.
- Murray, T.J. (2005), *Multiple sclerosis: The history of a disease*, Demos, New York.
- Murray, T.J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*, 277(1), 3-8.
- National Multiple Sclerosis Society, “Types of MS”, available at: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>. (13.05.2018)
- Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. and Weinshenker, B.G. (2000). Multiple sclerosis. *The N Engl J Med*, 343(13), 938–952.
- P.Zimmermann und B.Fimm, “Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.3.1”, available at: https://www.psytest.net/index.php?page=TAP-2-2&hl=de_DE. (13.05.2018)
- Palandt, O., Bassenge, P., & Brudermüller, G. (1901). Bürgerliches Gesetzbuch (BGB). *München: Beck*.
- Pagani, E., Rocca, M. A., Gallo, A., Rovaris, M., Martinelli, V., Comi, G., & Filippi, M. (2005). Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(2), 341-346.
- Patsopoulos, N. A. (2018). Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(7), a028951.
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V. and Göppfarth, D. (2014), “Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung”, *Der Nervenarzt*, 85(8), 990–998.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... & Lublin, F. D. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302.
- Popescu, B. F. G., Pirko, I., & Lucchinetti, C. F. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, Mult Scler*, 19(4), 901.
- Poser, C.M. and Brinar, V.V. (2001). Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 103(1), 1–11.
- Prakash, R.S., Snook, E.M., Lewis, J.M., Motl, R.W. and Kramer, A.F. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. A meta-analysis. *Mult Scler*, 14(9), 1250–1261.
- Prineas, J.W., Barnard, R.O., Kwon, E.E., Sharer, L.R. and Cho, E.S. (1993). Multiple sclerosis. Remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol*, 33(2), 137–151.

- Ranchet, M., Akinwuntan, A.E., Tant, M., Neal, E. and Devos, H. (2015), "Agreement Between Physician's Recommendation and Fitness-to-Drive Decision in Multiple Sclerosis", *Arch Phys Med Rehabil*, 96(10), 1840–1844.
- Riccio, P. & Rossano, R. (2015). Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*, 7(1), 1759091414568185.
- Riedhammer, C., & Weissert, R. (2015). Antigen presentation, autoantigens, and immune regulation in multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Front Immunol*, 6, 322.
- Rief, W. and Ranke, A. (2013), "Psychologische Grundkonzepte der Verhaltensmedizin", in Ehlert, U. (Ed.), *Verhaltensmedizin*, 1st ed., Springer, Berlin [u.a.], pp. 95–132.
- Rudick, R.A., Lee, J.-C., Nakamura, K. and Fisher, E. (2009). Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci*, 282(1-2), 106–111.
- Ryan, K. A., Rapport, L. J., Telmet Harper, K., Fuerst, D., Bieliauskas, L., Khan, O., & Lisak, R. (2009). Fitness to drive in multiple sclerosis: awareness of deficit moderates risk. *J Clin Exp Neuropsychol*, 31(1), 126-139.
- Sadovnick, A. D., Armstrong, H., Rice, G. P. A., Bulman, D., Hashimoto, L., Party, D. W., ... & Seland, T. P. (1993). A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol*, 33(3), 281-285.
- Sallusto, F., Impellizzeri, D., Basso, C., Laroni, A., Uccelli, A., Lanzavecchia, A., & Engelhardt, B. (2012). T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunol Rev*, 248(1), 216-227.
- Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., ... & Edkins, S. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214.
- Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.) (2012), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Schneider, F., Frister, H. and Olzen, D. (2010), *Begutachtung psychischer Störungen: [mit Beispielgutachten]*, 2., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl, Springer, Berlin [u.a.].
- Schué, M., Glowalla, P. and Brauckmann, J. (2008), *Handbuch des Fahrerlaubnisrechts: Die neuen Fahrerlaubnis-Klassen, Reihe Verkehrsrecht*, 3., [aktualisierte] Aufl, Kirschbaum, Bonn.
- Schuhfried GmbH (2009), "Expertensystem Verkehr. Computergestützte Fahreignungsdiagnostik", Mödling.
- Schuhfried GmbH (2012), "Wiener Testsystem Verkehr. Computergestützte Fahreignungsdiagnostik", Für Sicherheit und Mobilität im Straßenverkehr, Mödling.
- Schuhfried GmbH (2014/2015), "Psychologische Tests. Für die Personal-, Klinische Neuro-, Verkehrs- und Sportpsychologie", Mödling.
- Schuhfried GmbH (2018), "Digitales Testen mit dem Wiener Testsystem. Gestatten? Schuhfried!", available at: <https://www.schuhfried.at/%C3%BCber-uns/>. (13.05.2018)
- Schultheis, M.T., Garay, E. and DeLuca, J. (2001). The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*, 56(8), 1089–1094.
- Schultheis, M.T., Garay, E., Millis, S.R. and DeLuca, J. (2002). Motor vehicle crashes and violations among drivers with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 83(8), 1175–1178.

- Schultheis, M. T., Weisser, V., Ang, J., Elovic, E., Nead, R., Sestito, N., ... & Millis, S. R. (2010). Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(3), 465-473.
- Schultheis, M.T., Weisser, V., Manning, K., Blasco, A. and Ang, J. (2009). Driving Behaviors Among Community-Dwelling Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 90(6), 975–981.
- Schultheis, M.T. and Whipple, E. (2014). Driving after traumatic brain injury. Evaluation and rehabilitation interventions., *Curr Phys Med Rehabil Rep*, 2(3), 176–183.
- Sharrack, B. and Hughes, R.A. (1996). Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 135(1), 1–9.
- Shawaryn, M.A., Schultheis, M.T., Garay, E. and DeLuca, J. (2002). Assessing functional status: Exploring the relationship between the multiple sclerosis functional composite and driving. *Arch Phys Med Rehabil*, 83(8), 1123–1129.
- Shen, J., Barbera, J. and Shapiro, C.M. (2006). Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med Rev*, 10(1), 63–76.
- Simon, K.C., Munger, K.L. and Ascherio, A. (2012). Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol*, 25(3), 246–251.
- Sommer, M., Heidinger, C. H., Arendasy, M., Schauer, S., Schmitz-Gielsdorf, J., & Häusler, J. (2010). Cognitive and personality determinants of post-injury driving fitness. *Arch Clin Neuropsychol*, 25(2), 99-117.
- Stangel, M. (2012), “Monoklonale Antikörper”, in Schmidt, R.M. and Aktaş, O. (Eds.), *Multiple Sklerose*, 5. Aufl, Elsevier, Urban & Fischer, München, 283–289.
- Stone, L. A., Frank, J. A., Albert, P. S., Bash, C., Smith, M. E., Maloni, H., & McFarland, H. F. (1995). The effect of interferon- β on blood—brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 37(5), 611-619.
- Strohbeck-Kühner, P. (2012), “Fahreignungsbegutachtung. Die testpsychologische Untersuchung”, in Haffner, H.-T.-r. (Ed.), *Begutachtung im Verkehrsrecht: Fahrtüchtigkeit Fahreignung traumatomechanische Unfallrekonstruktion Bildidentifikation*, Springer, Berlin [u.a.], 158–163.
- Sundström, P., Juto, P., Wadell, G., Hallmans, G., Svenningsson, A., Nyström, L., ... & Forsgren, L. (2004). An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 62(12), 2277-2282.
- Sutherland, J. M., Tyrer, J. H., & Eadie, M. J. (1962). The prevalence of multiple sclerosis in Australia. *Brain*, 85(1), 149-164.
- Swanton, J.K. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(7), 830–833.
- Talley, C.L. (2008), *A history of multiple sclerosis*, 1st ed., Praeger, Westport, Conn.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., ... & Fujihara, K. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2), 162-173.
- Tullman, M., Oshinsky, R., Lublin, F. and Cutter, G. (2004). Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10(4), 451–454.
- van der Mei, I A, Ponsonby, A.L., Blizzard, L. and Dwyer, T. (2001). Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology*, 20(3), 168–174.
- van Zomeren, A H, Brouwer, W.H. and Minderhoud, J.M. (1987). Acquired brain damage and driving: a review. *Arch Phys Med Rehabil*, 68(10), 697–705.

- Verster, J.C., Pandi-Perumal, S.R., Ramaekers, J.G. and Gier, J.J. de (Eds.) (2009), *Drugs, Driving and Traffic Safety*, Birkhäuser Basel, Basel.
- Walsh, E.C., Guschwan-McMahon, S., Daly, M.J., Hafler, D.A. and Rioux, J.D. (2003). Genetic analysis of multiple sclerosis. *J Autoimmun*, 21(2), 111–116.
- Warrender-Sparkes, M., Spelman, T., Izquierdo, G., Trojano, M., Lugaresi, A., Grand'Maison, F., ... & Alroughani, R. (2016). The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22(4), 520-532.
- Weinshenker, B.G. (1998). The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol*, 18(3), 301–307.
- Weinshenker, B.G. (2000). Progressive forms of MS: classification streamlined or consensus overturned? *Lancet*, 355(9199), 162–163.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P. A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*, 112(1), 133-146.
- Weissert, R. (2014). Multiple Sklerose - Risiken und Nutzen der neuen antiinflammatorischen Substanzen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 199(15), 2.
- Weissert, R. (2013). The Immune Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol*, 8(4), 857–866.
- Wilhelm, B., Neugebauer, P., Lüdtker, H., Hohenstein, E., Ederle, K., & Wilhelm, H. (1999). Pupillographischer Schläfrigkeitstest zur Therapiekontrolle beim Schlafapnoe-Syndrom nach drei Monaten nächtlicher Beatmung. *Somnologie (Berl)*, 3(2), 53-56.
- Wilkes, F. (2008), "Juristische Grundlagen für die Fahreignung bei Krankheit oder Verletzung", in Fries, W. (Ed.), *Fahreignung bei Krankheit, Verletzung, Alter, Medikamenten, Alkohol und Drogen: Ein Leitfaden für Betroffene Ärzte Psychologen Rechtsanwälte Behörden*, 2., neu bearb. Ausg, Beck, München, 5–79.
- Wishart, H. and Sharpe, D. (1997). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. A quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19(6), 810–824.
- World Health Organization WHO, *Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the world 2008*.
- Yale, S.H., Hansotia, P., Knapp, D. and Ehrfurth, J. (2003). Neurologic conditions. Assessing medical fitness to drive. *Clin Med Res*, 1(3), 177–188

9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei der Arbeitsgruppe „Schlaf und Multiple Sklerose“ für ihre wundervolle und stete Betreuung und Unterstützung sowie der Möglichkeit, an diesem Thema forschen zu dürfen, bedanken. Allem voran gebührt dies meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Dr. Robert Weissert, sowie meinen Mitbetreuern PD. Dr. Roland Popp sowie Prof. Dr. Thomas Wetter. Weiterhin danke ich meinen Mitdotorandinnen Anna Fierlbeck, Bettina Mertel und Lena Adelsberger für die wundervolle Zusammenarbeit und die tolle Stimmung im Team.

Weiterhin gilt mein Dank den Neuropsychologen der Klinik Dr. Ralf Lürding und Dr. Susanne Schwab-Malek für die Einarbeitung in, sowie die partielle Datenbereitstellung und Unterstützung bei den neuropsychologischen Testungen. Darüber hinaus danke ich den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg für die fürsorgliche Mitbetreuung unserer Studienpatienten in der Ambulanz, sowie ebenso dem schlafmedizinischen Ambulanz- und Schlaflaborteam der Universität Regensburg für die organisatorische Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meinen engsten Freunden und meiner Familie für die allzeitige Unterstützung und das stetige Anspornen, diese Arbeit bestmöglich zu gestalten, die ich den Menschen in meinem Bekanntenkreis widme, die in Kontakt mit der Multiplen Sklerose gekommen sind und mich zur Forschung an dieser Erkrankung motivierten.