

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. RALF LINKER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KOGNITION BEI BENIGNER MULTIPLER SKLEROSE: EINE PROSPEKTIVE
FALLSTUDIE – PATIENTENREKRUTIERUNG UND DATENANALYSE FÜR DIE
VERLAUFSUNTERSUCHUNG NACH ZWÖLF MONATEN SOWIE DIE
LONGITUDINALE ANALYSE IM HINBLICK AUF DIE ZUM ZEITPUNKT NULL
GEWONNENEN DATEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lauretta Gluth

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. RALF LINKER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KOGNITION BEI BENIGNER MULTIPLER SKLEROSE: EINE PROSPEKTIVE
FALLSTUDIE – PATIENTENREKRUTIERUNG UND DATENANALYSE FÜR DIE
VERLAUFSUNTERSUCHUNG NACH ZWÖLF MONATEN SOWIE DIE
LONGITUDINALE ANALYSE IM HINBLICK AUF DIE ZUM ZEITPUNKT NULL
GEWONNENEN DATEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lauretta Gluth

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Robert Weißert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Wetter
Tag der mündlichen Prüfung:	17.05.2021

Inhalt

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	6
1.2	Symptomatik und Verlaufsformen	10
1.3	Diagnostik	14
1.4	Therapie	17
1.4.1	Therapie des akuten Schubs.....	17
1.4.2	Medikamentöse Langzeittherapie (Disease-modifying therapy)	18
1.4.3	Therapie kognitiver Beeinträchtigung.....	25
1.4.4	Symptomatische Therapie.....	25
1.4.5	Komplementäre Therapien.....	27
1.5	Prognose	27
1.6	Forschungsansätze	27
1.6.1	Pathogenetische Forschungsansätze	27
1.6.2	Therapeutische Forschungsansätze	28
2	Zielsetzung und Hypothesen	28
3	Methodik.....	29
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	Untersuchungsmethoden	30
3.2.1	cMRT	30
3.2.2	Klinisch-neurologische Untersuchung	31
3.2.3	Neuropsychologische Untersuchung.....	35
3.3	Statistische Analyse	44
4	Eigene Ergebnisse und longitudinaler Vergleich	45
4.1	Alter.....	46
4.2	Geschlecht	46
4.3	Erstmanifestation und Erstdiagnose.....	46
4.4	Läsionszahl und Charakteristika im MRT	47

4.4.1	Kortikale Läsionen.....	47
4.4.2	Subkortikale Läsionen.....	47
4.4.3	Marklagerläsionen.....	48
4.4.4	Läsionen der weißen Substanz.....	49
4.5	Klinisch-neurologische Untersuchung.....	50
4.5.1	EDSS.....	50
4.5.2	MSFC.....	52
4.5.3	Maximale Gehstrecke.....	60
4.5.4	Neurophysiologische Untersuchung.....	61
4.6	Neuropsychologische Untersuchung.....	66
4.6.1	Intelligenzquotient (IQ).....	66
4.6.2	Wechsler Logical Memory Test.....	69
4.6.3	Rey Complex Figure Test.....	73
4.6.4	California Verbal Learning Test: Summe aus 5 Durchgängen.....	76
4.6.5	Rey Visual Design Learning Test.....	77
4.6.6	Corsi-Blockspanne-Test.....	80
4.6.7	Ruff-2&7-Test.....	81
4.6.8	Trail-Making-Test A.....	88
4.6.9	Trail-Making-Test B.....	89
4.6.10	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	91
4.6.11	Controlled-Oral-Word-Association-Test (COWA).....	95
4.6.12	Semantische Wortflüssigkeit.....	96
4.6.13	HAWIE-R.....	98
4.7	Statistische Ergebnisse.....	109
5	Diskussion.....	114
5.1	Diskussion der Hypothesen.....	114
5.2	Diskussion der klinischen Ergebnisse (Scoring-Systeme und Neurophysiologie).....	117

5.3	Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse	119
6	Zusammenfassung.....	122
7	Tabellenanhang	124
8	Literaturverzeichnis	153
9	Danksagung.....	172

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Unter Multipler Sklerose (MS) versteht man im Allgemeinen eine chronische Entzündung des zentralen Nervensystems (ZNS) autoimmunen Ursprungs, die zu einer Veränderung der Nervenleitung sowie zur Entwicklung von Läsionen im ZNS mit Schädigung der weißen und grauen Substanz führt (Weissert, 2013). MS beginnt meist bei jungen Erwachsenen und hat sehr unterschiedliche Prognosen (Noseworthy et al., 2000). Je nach Durchschnittseinkommen der untersuchten Länder beginnt MS zu unterschiedlichen Zeitpunkten; im Mittel liegt das Manifestationsalter bei 29,2 Jahren. In Ländern mit einem niedrigen Durchschnittseinkommen bricht die Krankheit etwas früher aus (WHO, 2008). Allgemein tritt MS jedoch selten präpubertär auf (Tullman, 2013). 2008 betrug die Anzahl aller MS-Patienten weltweit rund 1,3 Millionen (WHO, 2008), fünf Jahre später geht man von etwa zweieinhalb Millionen MS-Kranken aus (Tullman, 2013). Eine steigende Prävalenz wird durch verlängertes Überleben der MS-Patienten erklärt (Tullman, 2013). Die durchschnittliche Prävalenz von MS liegt weltweit bei 30/100.000 mit starken Schwankungen zwischen den einzelnen Regionen der Welt: Europa hat die größte Prävalenz mit 80/100.000 (WHO, 2008); Schätzungen zufolge liegt die absolute Prävalenz von MS in Deutschland bei etwa 240 000 Patienten (Limmroth, 2018). Die Inzidenz liegt weltweit durchschnittlich bei 2,5/100.000/Jahr, in Europa bei 3,8/100.000/Jahr (WHO, 2008). Dabei gilt jedoch zu beachten, dass sich die Anzahl an MS-Patienten in afrikanischen Ländern bei verbesserter Verfügbarkeit und verbessertem Zugang zu diagnostischen Instrumenten, insbesondere zur MRT, erhöht (WHO, 2008). Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Tullman, 2013).

Auch wenn die durchschnittliche Lebenserwartung von MS-Patienten um rund 7 Jahre reduziert ist (Lunde et al., 2017), liegt sie bei mindestens 25 Jahren ab Erkrankungsbeginn (Markowitz, 2013). Laut einer in Ungarn zwischen 1993 und 2013 durchgeführten Studie starben 64 % der untersuchten MS-Patienten aufgrund von Komplikationen, die sich durch MS ergaben (Sandi et al., 2016); eine andere Studie sprach von 56,4 % MS-bezogenen Todesfällen. Weitere wichtige Todesursachen waren kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Atemwegs- und Infektionserkrankungen, Unfälle und Suizid (Lunde et al., 2017).

Die Ätiologie von MS ist bisher weitgehend ungeklärt. Von einer genetischen Komponente ist jedoch auszugehen: Das Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von MS-Patienten ist um das rund 40-fache erhöht (Sadovnick et al., 1988). Zusätzlich spielt das Geschlecht eine Rolle, da Frauen häufiger betroffen sind.

Einen wichtigen Faktor für die Suszeptibilität stellen Variationen des Major-Histocompatibility-Complex (MHC) dar (Sawcer et al., 2011), im Deutschen auch als Humane Leukozytenantigene (HLA) bekannt. Das relative Risiko, an MS zu erkranken, steigt mit der Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-DR2 in der Bevölkerung (Noseworthy et al., 2000). Gleichzeitig zeigt sich eine Korrelation zwischen dem Genotyp und der Exposition von Passivrauchen: Passivraucher mit HLA-DRB1*15, aber ohne HLA-A*02 hatten das größte Risiko für MS im Vergleich zu Nicht-Passivrauchern (Hedstrom et al., 2014). Auch für aktive Raucher ist das MS-Risiko erhöht: Eine Studie kommt zu dem Ergebnis, dass der Faktor Rauchen eine sehr starke, konsistente Evidenz für die Assoziation mit MS zeigt (Belbasis et al., 2015). Auch der Lebensstil hat Auswirkungen auf das Erkrankungsrisiko: Fettleibigkeit im Jugendalter, organische Lösungsmittel und Schichtarbeit erhöhen vermutlich das Erkrankungsrisiko, wohingegen Nikotin-, Alkohol- und Kaffeekonsum dieses senken (Olsson et al., 2017). Die Diskrepanz der Wirkung von Rauchen und Nikotin besteht darin, dass Nikotin antiinflammatorisch und immunmodulierende Effekte hat, die das Risiko für die Entwicklung einer MS senken (Hedström et al., 2013), wohingegen insbesondere Tabakrauch dieses Risiko erhöht (Hedström et al., 2011). Es scheinen demnach andere Stoffe als Nikotin zu sein, die sich in Bezug auf MS schädlich auswirken.

Neben der Genetik, die nur einen Teil des Erkrankungsrisikos ausmacht (Olsson et al., 2017), scheinen auch Umweltfaktoren wie Vitamin-D-Mangel, Epstein-Barr-Virus-Infektionen und Rauchen ab der Schwangerschaft bis ins junge Erwachsenenalter die Suszeptibilität für MS zu beeinflussen (Disanto et al., 2012). Für die Bedeutung von Vitamin D spricht, dass die Prävalenz von MS ein starkes Gefälle zum Äquator hin aufweist: nördlich und südlich des 40. Breitengrads ist sie deutlich erhöht (Ghareghani et al., 2018). Die Seropositivität gegen das Zytomegalievirus (CMV) ist negativ mit MS assoziiert. Ob dadurch sogar ein protektiver Effekt entsteht, muss noch erforscht werden (Andersen, 2017). Einen protektiven Einfluss auf MS schreibt man dem Parasiten *Toxoplasma gondii* und anderen Helminthen zu (Wendel - Haga and Celius, 2017).

Ebenso scheint ein Zusammenhang zwischen Stress und MS zu bestehen: Chronischer Stress wie interpersonelle Konflikte, Verlust nahestehender Personen, Mangel an sozialer Unterstützung, Ängstlichkeit und Depression gelten als Risikofaktoren für die Verschlimmerung der Symptome bei MS (Liu et al., 2009).

Das individuelle Risiko für die Erkrankung wird weitgehend während der ersten beiden Lebensdekaden bestimmt. Das Risiko für MS kann sich hierbei zwischen Generationen schnell ändern: Obwohl Migranten bei Umzug von einem für MS Niedrigrisikoland in ein Hochrisikoland ihr geringes Risiko behalten, nähert sich das Risiko ihrer Kinder dem des neuen Landes an (Gale and Martyn, 1995).

Zur Ätiopathogenese von MS existieren mehrere Hypothesen; derzeit wird die Autoimmunhypothese favorisiert (Hachim et al., 2019). Hierbei wird ein Zusammenhang zwischen Virusinfektionen, vor allem mit EBV, und MS vermutet: Durch Infektion mit HHV-6A kommt es zu einer Transformation latent EBV-infizierter B-Zellen im ZNS; dies bewirkt eine T-Zell-Antwort mit möglicher Autoimmunreaktion (Fierz, 2017). Autoimmunität in suszeptiblen Individuen kann durch molekulares Mimikri entstehen: Pathogene tragen Merkmale, deren Aminosäuresequenz oder Struktur einem Eigen-Antigen ähnlich ist. Die Immunantwort kann sich in Form einer Kreuzreaktion gegen das Eigen-Peptid richten, was zur Aktivierung naiver, autoreaktiver T-Zellen führt (Sfriso et al., 2010). Molekulares Mimikri durch Ernährungsbestandteile kann eine Rolle bei der Immunpathogenese von MS spielen (Steffler et al., 2000).

Betrachtet man die klinische, genetische, in der MRT darstellbare und pathologische Heterogenität von MS, ist es aber durchaus vorstellbar, dass mehrere pathogenetische Mechanismen zur Krankheitsauslösung beitragen (Noseworthy et al., 2000).

Im pathologischen Befund zeigen sich die Entmarkungen oft rund; häufig finden sich aber auch fingerförmige Ausziehungen - Dawson's Finger genannt - zu kleinen bis mittelgroßen Blutgefäßen. Zudem liegen die Läsionen sehr oft nahe an einem oder mehreren mittelgroßen Blutgefäßen (Noseworthy et al., 2000). Typischerweise finden sich perivaskulär Entzündungszellen, deren Zusammensetzung vom Grad der Demyelinisierung abhängt. Normalerweise sind Lymphozyten und Makrophagen vorhanden, wobei letztere bei aktiven Läsionen dominieren (Noseworthy et al., 2000). Es handelt sich also um eine von T-Zell-, B-Zell- und Makrophagen-Infiltration

begleitete, komplexe, entzündliche ZNS-Erkrankung (Hafler, 2004). Durch direkte Interaktion und/oder Zytokinsekretion verschärfen B-Zellen, T-Zellen und Myeloidzellen über verschiedene Aktivierungsmechanismen gegenseitig ihre Immunantwort (Häusser-Kinzel and Weber, 2019). Neben einer T-Zell-vermittelten, demyelinisierenden Erkrankung der weißen Substanz geht man auch noch von einer breiten Palette immunpathogenetischer Mechanismen, axonaler Schädigung und ausgedehnter Pathologie der grauen Substanz aus (Ontaneda et al., 2012). Zwei vielleicht unabhängige Entzündungsprozesse werden als Verursacher von ZNS-Schäden bei MS angesehen: Auf der einen Seite steht die De-novo-Infiltration peripherer Immunzellen in das ZNS, die mit fokaler Inflammation, im MRT nachweisbaren Läsionen und Schüben einhergeht. Auf der anderen Seite findet sich chronische Progression, vermutlich angetrieben durch ZNS-intrinsische Inflammation, die durch ZNS-residente Immunzellen in Verbindung mit im ZNS eingeschlossenen Leukozyten verursacht wird (Häusser-Kinzel and Weber, 2019). Parallel zu diesen Prozessen werden Reparaturmechanismen ausgelöst, die in einer Remyelinisierung resultieren (Hemmer et al., 2002). Dennoch führen die akute inflammatorische Demyelinisierung und der Axonverlust bei begrenzter Remyelinisierung zu chronischen, multifokalen sklerotischen Plaques (Markowitz, 2013).

Die Läsionen zeigen eine starke Heterogenität ihres immunpathologischen Erscheinungsbildes: Vier Gruppen können aufgrund der Verteilung des Myelinproteinverlusts, der Plaque-Geografie und -Ausdehnung, des Musters der Oligodendrozytendestruktion, des immunpathologischen Nachweises von Immunglobulin und der Ablagerungen von aktiviertem Komplement unterschieden werden (Lucchinetti et al., 2000). Gleichzeitig liegt intraindividuell eine Homogenität der Läsionen in Bezug auf ihr Muster vor (Lucchinetti et al., 2000).

Zusammengefasst gilt: Durch Autoimmunprozesse wird die Myelinscheide der Nerven angegriffen, wodurch sich die Nervenleitgeschwindigkeit verringert; hierbei sind vor allem CD4+-T-Zellen von Bedeutung, jedoch auch CD8+-T-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen und Antikörper. Sie alle führen zu Gewebeschädigung (Weissert, 2013) und der daraus resultierende Axonverlust zu kontinuierlich fortschreitender neurologischer Behinderung (Trapp et al., 1999).

1.2 Symptomatik und Verlaufsformen

MS kann sich sehr unterschiedlich entwickeln und dadurch zu einer variablen Anzahl an Behinderungen führen (Confavreux and Vukusic, 2006). Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich, wobei ca. 85% der Patienten akute Attacken, gefolgt von Remissionsperioden, erleiden (Markowitz, 2013). Weit verbreitet ist die Meinung, dass Frühsymptome durch Verlangsamung oder Blockade der Nervenleitung entstehen (Noseworthy et al., 2000). Ein Ausfall der Nervenleitung kann auch durch eine Erhöhung der Körpertemperatur herbeigeführt werden: Demyelinisierte Axone können die Reduktion der Membrankapazität nicht aufrechterhalten, was in einem Leitungsblock resultiert und zum charakteristischen Auftreten von Symptomen nach Sport oder heißen Bädern führt. Dies wird Uhthoff-Phänomen genannt (Markowitz, 2013). Dieses Phänomen bezeichnet eine temporäre, kurz andauernde (< 24 Stunden) und stereotype Verschlechterung neurologischer Funktionen bei MS-Patienten infolge einer Erhöhung der Körperkerntemperatur (Panginikkod and Rukmangadachar, 2019) und manifestiert sich bei 60-80 % der MS-Patienten (Panginikkod and Rukmangadachar, 2019). Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik erfolgt durch die Anwendung von kühlenden Hilfsmitteln (Panginikkod and Rukmangadachar, 2019).

Klinisch zeigen sich unterschiedlichste Manifestationen der Erkrankung, abhängig von der betroffenen und geschädigten Region des ZNS (Markowitz, 2013). Als primäre Symptome gelten sensorische Störungen (Taubheit, Kribbeln, Juckreiz, Brennen), Gehstörungen (durch Fatigue, Schwäche, Spastik, Gleichgewichtsverlust und Tremor), Sehstörungen (Diplopie, verschwommenes Sehen und Schmerz bei Augenbewegungen), Verdauungs- und Urinaltraktdysfunktionen (Verstopfung und Blasendysfunktion), kognitive und emotionale Beeinträchtigung (Unfähigkeit zu lernen und Depression), Benommenheit und Schwindel, Dysphagie, Dysarthrie, Atemprobleme, Hörverlust und Kopfschmerzen. Sekundärsymptome sind Urinaltraktinfektionen, Inaktivität und Immobilität. Soziale, berufliche und psychologische Komplikationen sowie Depression stellen Tertiärsymptome dar (Ghasemi et al., 2017). Auch Hirnnerven sind oft betroffen: Als Initialsymptom findet sich fast bei einem Drittel der Patienten eine Optikusneuritis (Poser et al., 1979). Die Prävalenz von Trigeminusneuralgie ist bei MS-Patienten höher als in der Normalbevölkerung (Ferraro et al., 2020); auch Fazialispareesen können bei MS auftreten (Di Stadio et al., 2019).

Als weiteres Frühsymptom gilt das Lhermitte-Zeichen: Missempfindungen an Stamm und Extremitäten, die durch eine Nackenflexion hervorgerufen werden (Noseworthy et al., 2000).

Häufige, nicht-körperliche MS-Symptome sind Fatigue, Ängstlichkeit und Depression (Reynders et al., 2017). Unter Fatigue versteht man eine reversible, motorische und kognitive Beeinträchtigung mit reduzierter Motivation und dem Bedürfnis nach Rast. Sie tritt entweder spontan auf oder wird getriggert durch geistige oder physische Aktivität, Feuchtigkeit, akute Infektion und Nahrungsaufnahme (Mills and Young, 2008). Diese extreme Erschöpfung überkommt die Patienten ohne Vorwarnung (Herden and Weissert, 2018) und wird von 40% der Patienten als das am meisten behindernde Symptom beschrieben (Bakshi, 2003).

Es gilt auch psychosomatische Beschwerden zu beachten, denn nahezu ein Drittel aller Schübe sind psychosomatischer Natur: Die Angst, einen erneuten Schub zu erleiden, führt zu Missempfindungen (Masuhr et al., 2013).

Eine erstmalige Symptomatik, die auf MS hindeutet, wird als klinisch-isoliertes Syndrom (clinically-isolated syndrome, CIS) beschrieben. Es tritt normalerweise bei jungen Erwachsenen auf und betrifft den Nervus opticus, den Hirnstamm oder das Rückenmark. Auch wenn sich die Patienten meist wieder erholen, stellt das CIS oft die erste Manifestation von MS dar (Miller et al., 2012), sofern keine klinischen, radiologischen oder immunologischen Anzeichen für eine Differentialdiagnose vorliegen (Thouvenot, 2015). Bei erstmaliger klinischer Symptomatik ist die Differentialdiagnostik sehr wichtig, um das Gleichgewicht zwischen den Vorteilen einer frühen Behandlung und dem Risiko einer Fehldiagnose (Solomon and Corboy, 2017) zu halten.

Laut Swanton fiel bei CIS vor allem eine Häufung der Monosymptomatik auf: In ihrer Studie hatten 59% der Drei-Jahres-Kohorte eine Optikusneuritis, rund 20% hatten ein Hirnstammsyndrom und 13% ein spinales Syndrom; 8% zeigten eine andere Symptomatik (Swanton et al., 2007).

Zusätzlich zu dem CIS existiert auch noch das radiologisch isolierte Syndrom (radiologically isolated syndrome, RIS), das als der häufigste Typ der asymptomatischen MS gilt, zu der auch das Vorkommen oligoklonaler Banden im Liquor bei symptomfreien Verwandten ersten Grades von MS-Patienten gehört (Siva, 2013). Bei dem RIS wiesen Patienten ohne neurologische Symptomatik in der

Schädel-MRT, aus anderen Gründen als MS durchgeführt, Anomalien auf, die in Bezug auf Größe, Lokalisation und Morphologie stark suggestiv für demyelinisierende Plaques waren (Lebrun, 2015). Die Konversionsrate von RIS zu klinischer MS beträgt nach fünf Jahren rund ein Drittel (Siva, 2013). Dennoch gehört das RIS nicht zu den Verlaufsformen von MS, da MRT-Ergebnisse nicht ausreichen, um die Diagnose MS zu begründen (Lublin, 2014).

Ein wichtiges, wenn auch häufig vernachlässigtes Symptom, stellt die kognitive Beeinträchtigung dar, die 43-70% der Patienten betrifft. Betroffen sind Bereiche wie Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, visuelle Wahrnehmungsfähigkeit (Grzegorski and Losy, 2017) sowie konzeptionelles (Reuter et al., 2009) und abstraktes Denken (Rogers and Panegyres, 2007). Gelegentlich treten kognitive Beeinträchtigungen noch vor körperlicher Symptomatik auf (Miller et al., 2018): Besonders in frühen Stadien von MS zeigen Patienten eine verlängerte Reaktionszeit für einfache und fokussierte Aufmerksamkeit, eine beeinträchtigte non-verbale Gedächtnisfunktion sowie ein Planungsdefizit (Schulz et al., 2006). Probleme zeigen sich auch bei der Erkennung von Gefühlsregungen im Gesicht (Cotter et al., 2016) und der sozialen Wahrnehmung, beispielsweise dem korrekten Erfassen von Emotionen, Gedanken und Intentionen (Pöttgen et al., 2013). Auch wenn kognitive Defizite hauptsächlich bei primär und sekundär progressiver MS auftreten, können sie bei allen Typen und Stadien der Erkrankung beobachtet werden. Bei benigner MS sind fast 50% der Patienten davon betroffen (Correale et al., 2012). Eine kognitive Verschlechterung präsentiert sich bei MS eher moderat, kann aber gerade bei älteren Patienten stärker ausgeprägt sein (Miller et al., 2018), beeinträchtigt das Sozialleben (Sartori and Edan, 2006) und vermindert die Lebensqualität (Reuter et al., 2009).

Der Begriff MS ist keine eindeutige Diagnose, sondern eher als Überbegriff für verschiedene Formen einer Erkrankung zu sehen. Man unterscheidet folgende Verlaufsformen von MS: schubförmig-remittierende MS (relapsing-remitting MS, RRMS), primär-progrediente MS (primary-progressive MS, PPMS) und sekundär-progrediente MS (secondary-progressive MS, SPMS) (Markowitz, 2013).

Die Zuordnung zu einer Verlaufsform erfolgt nach Krankheitsaktivität, basierend auf Schubrate und Bildgebung, sowie Krankheitsprogression (Lublin, 2014). Als Schub versteht man eine neu aufgetretene neurologische Symptomatik ohne Fieber oder

Infektion, die mehr als 24 Stunden dauert (Kamm et al., 2014). Im Gegensatz dazu werden Symptome, die durch Veränderungen der Körpertemperatur in ihrer Stärke fluktuieren oder als Folge von physischem oder emotionalem Stress auftreten, nicht als Schub angesehen; man bezeichnet sie als Pseudoschübe, solange die Symptome nicht stärker sind oder länger andauern als üblich (Hart and Bainbridge, 2016).

Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik wird Remission genannt und muss mindestens ein Monat anhalten (Poser et al., 1983).

Krankheitsprogression bezeichnet im Falle von MS eine kontinuierliche Verschlechterung der Symptome über mindestens sechs Monate (Kamm et al., 2014).

Ca. 85 % der Patienten haben anfangs einen schubförmig-remittierenden Verlauf mit einzelnen, akuten Schüben, gefolgt von Remissionsphasen. Diese Exazerbationen kommen in beliebigen Intervallen mit einer begrenzten, jährlichen Häufigkeit, die über die Jahre abnimmt. Manche Patienten erholen sich vollständig, bei anderen bleibt ein Defizit, das sich mit jedem Schub verschlechtert. Innerhalb von 10 Jahren geht diese Form bei mehr als 50 % der unbehandelten Patienten in die SPMS über. Hierbei erholen sich die Patienten nicht mehr vollständig, wodurch sich die Symptomatik progredient verschlechtert. Aber auch SPMS-Patienten machen Schübe, leichte Remissionen und stabile Plateaus durch. Bei 5 % der Patienten wird eine PRMS diagnostiziert, die ab Erkrankungsbeginn progredient ist: Zwischen den Schüben kommt es zu kontinuierlicher Krankheitsprogression. Unter PPMS, einer ab Ausbruch kontinuierlichen Krankheitsprogression ohne Schübe, leiden ca. 10 % (Markowitz, 2013).

In dieser Studie werden Patienten mit benigner MS untersucht. Benigne MS liegt vor, wenn der EDSS des Patienten zehn oder mehr Jahre nach Ausbruch der Krankheit kleiner oder gleich 3 ist (Hawkins and McDonnell, 1999). Diese Form tritt bei 10 % der Patienten auf (Noseworthy et al., 2000). Ein benigner Krankheitsverlauf lässt sich nicht vorhersagen (Ramsaransing and Keyser, 2007): Das Attribut "benigne" ist eine retrospektive Diagnose und kann in manchen Fällen täuschen, da sich MS in jeder Phase, auch nach langen Perioden von offenkundiger Stabilität, verschlechtern kann (Lublin, 2014).

Da die Definition von "benigner MS" hauptsächlich auf dem körperlichen Status basiert, wird sie immer noch diskutiert. Inzwischen gibt es Versuche, kognitive und paraklinische Faktoren in die Bewertung mit einzubeziehen, um unnötige Langzeitbehandlungen zu vermeiden und frühe Krankheitsstadien zu identifizieren (Hegedüs et al., 2019).

Ein Schwerpunkt der Untersuchung in dieser Studie liegt neben der körperlichen Untersuchung und der Bildgebung auf der Neuropsychologie mit den Veränderungen in der neuropsychologischen Testbatterie im Laufe eines Jahres.

1.3 Diagnostik

Die Diagnose von MS basiert auf den McDonald-Kriterien (Kamm et al., 2014), die in der nachfolgenden Tabelle in der überarbeiteten Form von 2010 aufgeführt werden.

Klinische Befunde	Weitere notwendige Befunde zur Diagnose MS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Schübe ▪ objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen oder objektiver klinischer Nachweis von 1 Läsion und begründeter Beweis für vorausgegangenen Schub 	Keine
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Schübe ▪ objektiver klinischer Nachweis von 1 Läsion 	Räumliche Dissemination (DIS), belegt durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 T₂-Läsion in mind. 2 von 4 MS-typischen ZNS-Regionen oder ▪ Abwarten eines weiteren Schubs an anderer Läsionslokalisierung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Schub ▪ objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen 	Zeitliche Dissemination (DIT), belegt durch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gleichzeitiges Vorhandensein von Gadolinium-aufnehmenden und -nicht-aufnehmenden Läsionen zu beliebiger Zeit oder ▪ neue T₂- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion(en) im Verlaufs-MRT, zeitlich unabhängig vom Baseline-Scan oder ▪ Abwarten eines weiteren Schubs
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Schub ▪ objektiver klinischer Nachweis von 1 	Räumliche und zeitliche Dissemination, belegt durch:

Läsion (klinisch isoliertes Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei DIS: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 1 T₂-Läsion in mind. 2 von 4 MS-typischen ZNS-Regionen MRT oder ▫ Abwarten eines weiteren Schubs an anderer Läsionslokalisierung <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei DIT: <ul style="list-style-type: none"> ▫ gleichzeitiges Vorhandensein von Gadolinium-aufnehmenden und -nicht-aufnehmenden Läsionen zu beliebiger Zeit oder ▫ neue T₂ und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion(en) im Verlaufs-MRT, zeitlich unabhängig vom Baseline-Scan oder ▫ Abwarten eines weiteren Schubs
Schleichende neurologische Progression hinweisend auf MS (PPMS)	<p>1 Jahr Krankheitsprogression (retro- oder prospektiv) plus 2 von 3 der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis von DIS im Gehirn durch ≥ 1 T₂-Läsion in MS-typischen ZNS-Regionen ▪ Nachweis von DIS durch ≥ 2 T₂-Läsionen im Rückenmark ▪ Positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden und/oder erhöhter IgG-Index)

Tabelle 1: Die 2010 McDonald-Kriterien zur Diagnose von MS (Polman et al., 2011)

Eine Revision dieser McDonald-Kriterien erfolgte 2017 und ergab folgende Zusätze: Bei Patienten mit typischem CIS und klinischen oder MRT-Kriterien für eine räumliche Dissemination erlaubt das Vorhandensein von liquorspezifischen oligoklonalen Banden die Diagnose MS. Symptomatische Läsionen werden genutzt, um zeitliche und/oder räumliche Dissemination bei Patienten mit supra-, infratentoriellen oder spinalen Syndromen aufzuzeigen. Kortikale Läsionen dienen der Darstellung einer räumlichen Dissemination (Thompson et al., 2018).

Die Diagnose von MS ist stark klinisch geprägt und beruht auf der Präsentation von Symptomen, die mit Läsionen in der weißen Substanz, sichtbar in der Magnetresonanztomografie (MRT), vereinbar sind (Hunter, 2016). Da die Diagnose MS von der klinischen Beurteilung abhängt, sind Fehldiagnosen verbreitet, woraus

schwerwiegende Konsequenzen für den Patienten und Kosten für das Gesundheitswesen resultieren (Solomon and Weinshenker, 2013). Jedoch erschwert die Mannigfaltigkeit des Krankheitsbildes die Diagnosestellung, daher werden zusätzlich zur klinischen Untersuchung verschiedene paraklinische Tests zur Diagnosestellung herangezogen.

Je nach Symptomatik des Patienten finden sich die Läsionen an verschiedenen Orten im Gehirn; Läsionen führen jedoch nicht zwangsweise zu funktioneller Verschlechterung. Entmarkungsherde finden sich vorwiegend periventrikulär, infratentoriell, spinal und um den Sehnerv herum (Noseworthy et al., 2000). MRT und Spektroskopie erlauben den Ärzten, den Verlauf der Krankheit und das Ansprechen auf die Therapie zu verfolgen (Noseworthy et al., 2000).

Ein hilfreicher Diagnoseparameter sind auch die evozierten Potentiale: Sie werden genutzt, um eine subklinische Beteiligung in ZNS-Leitungsbahnen aufzuzeigen, wenn die neurologische Untersuchung und die MRT nicht ausreichen, um einen multifokalen Krankheitsprozess zu beweisen. Man unterscheidet visuell-evozierte Potentiale, akustisch-evozierte Hirnstammpotentiale und somatosensibel-evozierte Potentiale der oberen (über den N. medianus) oder der unteren Extremität (über den N. tibialis posterior). Eine Verlangsamung der zentralen Leitungszeit spricht für das Vorliegen von MS, insbesondere bei Asymmetrie (Hunter, 2016).

Neben der MRT und den evozierten Potentialen können eine Untersuchung des Liquors, urodynamische Untersuchungen der Blasenfunktion sowie die okuläre Kohärenztomographie (OCT) bei der Diagnosefindung helfen (Hunter, 2016):

Eine persistente intrathekale Inflammation gehört zu den Kennzeichen von MS bei rund 90% der Patienten und wird bewiesen durch das Vorkommen von oligoklonalen Banden im Liquor (Farina et al., 2017), die bei Gesunden nicht vorhanden sind.

Blasenfunktionsstörungen können mithilfe urodynamischer Untersuchungen festgestellt werden: Häufig leiden MS-Patienten unter Restharn, der durch eine neurogen unteraktive Blase oder durch Blasenauslassobstruktion bedingt ist. Ein Restvolumen von mehr als 300 ml wird als Urinrückhalt bezeichnet (Stoffel, 2017).

Die OCT ist eine nicht-invasive Methode, um die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht zu bestimmen. Bei MS-Patienten zeigt sich eine signifikant reduzierte Dicke im Vergleich zu gesunden Probanden (Jeanjean et al., 2008).

Kognitive Beeinträchtigungen tauchen in den bisher beschriebenen Diagnostik-Tools nicht auf. Dabei ist die Beurteilung kognitiver Funktionen von MS-Patienten zweifellos wichtig. Symptome können durch besser sichtbare Defizite (z.B. motorische, sensorische oder zerebelläre Defizite) versteckt oder durch emotionale Beschwerden wie Depression, Fatigue oder Schmerzen verschleiert werden und werden auch häufig von den Patienten nicht wahrgenommen (Nabavi and Sangelaji, 2015). Hierfür sollte eine neuropsychologische Testbatterie angewendet werden, beispielsweise der BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS): Dieser Test soll die Bereiche Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und direkten verbalen und visuellen Abruf beurteilen und besteht aus drei Tests: dem Zahlen-Symbol-Test, dem California-Verbal-Learning-Test und dem Brief-Visuospatial-Memory-Test-Revised (Corfield and Langdon, 2018). In der hier vorliegenden Studie wurde eine ausführlichere Testbatterie benutzt, die später noch genauer erläutert wird.

1.4 Therapie

Da bis zum heutigen Tag keine Kausaltherapie für MS existiert, stützt sich die Therapie der MS auf verschiedene Therapieansätze, die folgende Ziel verfolgen: Reduktion der Schubhäufigkeit, der Entwicklung von Läsionen im Gehirn und der Behinderungsprogression (Markowitz, 2013).

Die MS-Therapie setzt sich daher zusammen aus der Therapie des akuten Schubs, aus der langfristigen verlaufsmodifizierenden Therapie sowie der symptomatischen Therapie, die durch Rehabilitationsverfahren ergänzt wird (dmsg Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., 2016).

1.4.1 Therapie des akuten Schubs

Als etablierte Therapie des akuten MS-Schubs gilt die intravenöse Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon, um die Remission der Schubsymptomatik zu beschleunigen (Stoppe et al., 2017), da es antiinflammatorisch, immunsuppressiv und antiödematös wirkt. Daneben führt es zu einer Inhibition der Demyelination sowie zu einer Aufhebung von Blut-Hirn-Schrankenstörungen (Miller et al., 1992).

Bei steroidresistenten MS-Schüben kommen zunehmend auch extrakorporale Verfahren wie Plasmaaustausch (plasma exchange, PLEX) oder Immunadsorption (IA) zum Einsatz (Stoppe et al., 2017).

Daneben können zur Akuttherapie bestimmter Symptome (z.B. Spastiken, Depression oder Fatigue) auch nicht-pharmakologische Therapieansätze gewählt werden. Dazu zählen Physiotherapie, Bewegung und Psychotherapie (Sa et al., 2011).

1.4.2 Medikamentöse Langzeittherapie (Disease-modifying therapy)

Zur Therapie von MS existieren verschiedene Therapieansätze, zu denen die Immunsuppressoren, Immunomodulatoren und monoklonale Antikörper gehören (Filippini et al., 2013).

Zu den Immunomodulatoren gehören die Interferone: Interferone (IFNs) sind natürlich vorkommende Zytokine mit vielen antiinflammatorischen Eigenschaften. Als First-line-Therapie bei schubförmigen Formen der MS sind rekombinante Formen von IFN β weit verbreitet, auch wenn der Wirkmechanismus multifaktoriell und noch nicht ganz verstanden ist. IFN β scheint die Expression und Konzentration von antiinflammatorischen Substanzen direkt zu erhöhen, während es gleichzeitig die Expression von proinflammatorischen Zytokinen herabsetzt (Kieseier, 2011). Die Effekte einer IFN β -Therapie sind manifest durch eine reduzierte Aktivität der MRT-Läsionen, eine reduzierte Hirnatrophie, eine verlängerte Zeitspanne bis zum klinischen Erreichen einer MS nach Auftreten von neurologischen Symptomen, eine verminderte Schubrate und ein reduziertes Risiko für die Progression von dauerhafter Behinderung (Kieseier, 2011). Beta-Interferone und Glatirameracetat stellen die First-line-Therapie bei RRMS dar (Melendez-Torres et al., 2017).

Glatirameracetat gehört zu den ersten entdeckten Medikamenten bei MS (Lalive et al., 2011) und ist eine Mischung von synthetischen Polypeptiden. Die Behandlung mit Glatirameracetat verändert die Anzahl, das Zytokin-Sekretionsmuster und die Effektorfunktion von Glatirameracetat-spezifischen T-Zellen. Diese T-Zellen reagieren mit einer erhöhten Sekretion von antiinflammatorischen Zytokinen und sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und in situ eine Bystander-Suppression von autoaggressiven TH1-Zellen zu bewirken (Schrempf and Ziemssen, 2007).

Bei hochaktiver RRMS können Fingolimod und Natalizumab zur Behandlung eingesetzt werden (DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Die Metabolisierung von Fingolimod findet unter anderem durch Cyp P450 3A4 statt, sodass es bei Cyp-3A4-Inhibition durch andere Medikamente zu einer

Konzentrationssteigerung von Fingolimod kommen kann (DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Als phosphorylierte Form aktiviert Fingolimod lymphozytäres Sphingosin-1-Phosphat-1 über hochaffine Rezeptorbindungen, was eine Herunterregulierung von S1P1 zur Folge hat. Dies verhindert den Austritt von Lymphozyten aus dem Lymphgewebe, woraufhin autoaggressive Lymphozyteninfiltration ins ZNS reduziert wird. Fingolimod kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und hat dadurch möglicherweise direkte Effekte auf das ZNS (Chun and Hartung, 2010).

Neu zugelassen wurde Siponimod: Ebenso wie Fingolimod ist es ein oraler, selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator (für die Subtypen S1 und S5) (Al-Salama, 2019) und dient der Behandlung von SPMS (Dumitrescu et al., 2019).

In den letzten Jahren wurde an spezifischen Adhäsionsmolekülen geforscht, die an der Aktivierung und Funktion von Lymphozyten, vor allem an der Migration der Zellen zu Entzündungsorten, beteiligt sind. Besonders das Integrin VLA-4 (Very Late Activation Antigen-4) ist an der Vermittlung von Adhäsion und Migration von Immunzellen durch Interaktion mit seinem Liganden VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) beteiligt. VLA-4 besteht aus $\alpha 4/\beta 1$; der humanisierte monoklonale Antikörper zu $\alpha 4$ -Integrin heißt Natalizumab und verändert die Lymphozytenfunktion (Rice et al., 2005). Die Gabe von Natalizumab zeigt eine Assoziation mit einem höheren Risiko, eine PML zu entwickeln (DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Der Grund für das Auftreten von PML unter immunsuppressiver Therapie ist eine aktive Replikation des JC-Virus in Gliazellen mit einer daraus resultierenden Destruktion der Oligodendrozyten (Chataway and Miller, 2013).

Eine weitere Medikamentengruppe stellen die unselektiven Immunsuppressiva dar; hierzu gehören Azathioprin, welches in Deutschland bei schubförmiger MS nur als Reservepräparat dient (DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012) und Mitoxantron.

Mitoxantron dient als Eskalationstherapie bei Unverträglichkeit oder Versagen der Immunmodulationstherapie. Obwohl Mitoxantron bei einem EDSS größer 6 nicht zugelassen ist, kann es - bei Beachtung der Kontraindikationen - als Heilversuch gerechtfertigt werden (DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Mitoxantron supprimiert die Proliferation von T- und B-Zellen und Makrophagen. Es beeinträchtigt die Antigenpräsentation, vermindert die Sekretion von

proinflammatorischen Zytokinen, verstärkt die T-Zell-Suppressorfunktion, inhibiert die B-Zellfunktion und die Antikörperproduktion. Zudem verhindert es Makrophagen-vermittelten Myelinabbau (Fox, 2004).

Eine weitere Möglichkeit ist die Therapie mit Dimethylfumarat (DMF), dessen aktiver Metabolit Monomethylfumarat ist (Cada et al., 2013). Eine Behandlung mit DMF kann die Reifung von Dendritischen Zellen und somit die davon abhängige T-Zell-Differenzierung und -Antwort beeinträchtigen. Dieser Dosis-abhängige Effekt zeigte sich durch eine gehemmte Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-12 und IL-6 (Peng et al., 2012).

Teriflunomid ist sowohl antiproliferativ als auch antiinflammatorisch wirksam (Gold and Wolinsky, 2011), denn es blockiert die De-novo-Synthese von Pyrimidin durch eine spezifische, nicht-kompetitive und reversible Inhibition des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) (Bar-Or et al., 2014), was zu einer Reduktion der T- und B-Zell-Proliferation führt (Siemasko et al., 1996). Die reduzierte Verfügbarkeit von Pyrimidin beeinflusst eventuell auch die Phospholipidsynthese sowie die Proteinglykosylierung in Immunzellen, was die Bildung von Lipidvorläufern und die Funktion der Zelloberflächenmoleküle beeinflusst. So erschwert Teriflunomid die T-Zell-Aktivierung auf verschiedene Arten (Gold and Wolinsky, 2011).

Unreguliertes Wachstum oder unregulierte Funktion von Lymphozyten verursacht verschiedene Krankheiten, unter anderem Autoimmunerkrankungen. Zytotoxische Medikamente möchten daher Lymphozyten zerstören, ohne anderen Zellen zu schaden. Dafür wurde auch Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin; 2-CdA) erfunden (Beutler, 1992). Das Cladribin-Molekül (auch 2-CdA genannt) ist ein Adenosinanalogon, das über spezifische Nukleosid-Transporter in die Zelle übergeht. Es wirkt als Prodrug und seine Aktivität ist abhängig von der intrazellulären Akkumulation seines aktiven Triphosphats (2-CdATP). Diese wird vom Verhältnis der intrazellulären Enzyme DCK zu 5'-Nukleotidase bestimmt. T-, B- und dendritische Zellen weisen ein hohes Verhältnis auf, was zu einer selektiven Akkumulation des aktiven 2-CdATP in Lymphozyten führt. Daraus resultiert eine Inhibition von DNA-Synthese und -Reparatur, Störung der Zellproliferation in aktiv teilende Lymphozyten und Apoptose (Giovannoni, 2017).

Auch Antikörper werden zur Therapie von MS genutzt: Ocrelizumab ist ein rekombinanter, humanisierter Antikörper, der sich selektiv gegen CD20-B-Zellen richtet (Kappos et al., 2011). CD20 ist ein aktiviertes, glykosyliertes Phosphoprotein, das auf vielen Zellen der B-Zellreihe exprimiert wird (Sorensen and Blinkenberg, 2016). Ocrelizumab dient als Vermittler für die Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen durch die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), der Komplement-abhängigen Zytotoxizität (CDC) und der Apoptose (Morschhauser et al., 2010). Da Ocrelizumab ein humanisiertes Molekül ist, wird erwartet, dass es weniger immunogen bei wiederholten Infusionen ist und daher ein besseres Kosten-Nutzen-Profil hat als Rituximab (Kappos et al., 2011), das ein chimärer, monoklonaler B-Zell-depletierender CD20-Antikörper ist (Salzer et al., 2016). Die Behandlung mit Ocrelizumab führte, im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder IFN β -1a, zu einer Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden T1-Läsionen in der MRT (Kappos et al., 2011).

Ein weiterer anti-CD20 monoklonaler Antikörper ist Ofatumumab (Buttmann, 2010), der ähnlich wie Ocrelizumab wirkt. In einer Phase II-Studie zeigte Ofatumumab bei Patienten mit RRMS eine Abnahme neuer MRT-Läsionen im Vergleich zu einem Placebo-Präparat (Sorensen et al., 2014).

Alemtuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, der an das humane CD52-Protein, hauptsächlich von T- und B-Zellen, bindet (Ruck et al., 2015), wodurch es nach Medikamenteninfusion innerhalb von Minuten zu einer Depletion CD52-positiver Zellen kommt. Die darauffolgende Repopulation von B-Zellen erfolgt wesentlich schneller (drei Monate) als die der T-Zellen (31 bis 60 Monate) (Ruck et al., 2015). Um infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden, werden zusammen mit der Infusion Kortikosteroide, Antihistaminika und Antipyretika verabreicht (Ruck et al., 2015).

Eine Übersicht über verlaufsmulierende Medikamente findet sich nachstehend (Tabelle 2). Handelsnamen, Dosierung, Indikation, Wirkmechanismus (Mechanism of Action, MoA) und potentielle Nebenwirkungen wurden entnommen aus: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2014; Billiau et al., 2004; DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012; Melendez-Torres et al., 2017; Neuhaus et al., 2001; Tremlett and Oger, 2008; Kappos et al., 2006; Rice et al., 2005; Chataway and Miller, 2013; Bayas et al., 2015; Ziemssen and Thomas, 2017; Bielekova, 2013; Miclea et al., 2016; Cada et al., 2013; Bar-Or et al., 2014; Aly et al.,

2017; He et al., 2016; Holmøy et al., 2017; Merck, 2017; Mitosek-Szewczyk et al., 2013; Kappos et al., 2011; Morschhauser et al., 2010; Frampton, 2017.

Name	Handelsname	Dosierung und Verabreichungsform	Indikation	Wirkmechanismus	Wichtige potentielle Nebenwirkungen
Interferon-beta-1a	Avonex®, Rebif®, Plegridy®	<i>Avonex</i> : 30 µg/Woche i.m. <i>Rebif</i> : 3 x 22 oder 3 x 44 µg/Woche s.c. <i>Plegridy</i> : 125 µg/2 Wochen s.c.	CIS, RRMS	Veränderung des Gleichgewichts zwischen immunmodulatorischen und proinflammatorischen Zytokinen	Fieber, Reaktionen am Injektionsort, Müdigkeit, Übelkeit
Interferon-beta-1b	Betaferon®, Extavia®	250 µg jeden 2. Tag s.c.	CIS, RRMS	Veränderung des Gleichgewichts zwischen immunmodulatorischen und proinflammatorischen Zytokinen	Fieber, Reaktionen am Injektionsort, Müdigkeit, Übelkeit
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg/Tag oder 40 mg/3 x pro Woche s.c.	CIS, RRMS, RMS	Antagonist zu MBP an MHC-Bindung; Antagonismus dieser MHC-Komplexe an T-Zell-Rezeptoren; Teilaktivierung und Toleranzinduktion von MBP-spezifischen T-Zellen; Induktion von GA-reaktiven TH2-ähn-	Atem-schwierigkeiten, Engegefühl in der Brust, Reaktionen am Injektionsort, Juckreiz

Name	Handelsname	Dosierung und Verabreichungsform	Indikation	Wirkmechanismus	Wichtige potentielle Nebenwirkungen
				lichen Regulatorzellen	
Dimethylfumarat	Tecfidera®	7 Tage: 2 x 120 mg, danach 2 x 240 mg p.o.	RRMS	Aktivierung des Nrf2-Pathways und Hochregulation von Nrf-2-abhängigen antioxidativen Genen	Hitzegefühl, GI-Beschwerden, Oberbauchschmerzen, Pruritus, Ausschlag, Lympho- und Leukopenie
Teriflunomid	Aubagio®	14 mg/Tag p.o.	RRMS	Blockade der De-Novo-Synthese von Pyrimidin mit konsekventer Inhibition der T- und B-Zell-Proliferation	Lebertoxizität, GI-Beschwerden, Haarverdünnung, Neutro- und Lymphopenie
Fingolimod	Gilenya®	0,5 mg/Tag p.o.	RRMS	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator	Nasopharyngitis, Dyspnoe, Kopfweh, Diarrhoe, Übelkeit
Natalizumab	Tysabri®	300 mg/4 Wochen i.v.	RRMS	Veränderung der Lymphozytenfunktion durch Antigenbindung von VLA-4 über den Antikörper anti- α 4-Integrin	Pharyngitis, Kopfweh, Übelkeit und Hypersensitivitätsreaktionen, PML
Alemtuzumab	Lemtrada®	12 mg/Tag über 5 Tage; 12 Monate später: 12	RRMS	Bindung an CD52 auf Immunzellen und Depletion	Antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen, ITP,

Name	Handelsname	Dosierung und Verabreichungsform	Indikation	Wirkmechanismus	Wichtige potentielle Nebenwirkungen
		mg/Tag über 3 Tage i.v.		dieser Zellen	autoimmune Neutropenie, autoimmune hämolytische Anämie und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus
Mitoxantron	RalenoVA®	12 mg/m ² alle 3 Monate; kumulative Gesamtdosis nicht > 140 mg/m ²	RRMS, SPMS	Verschiedene Effekte auf Immunzellen	Übelkeit, Alopezie, Menstruationsstörungen, Harnwegsinfektionen, Amenorrhoe, Leukopenie, Erhöhung der GGT
Cladribin	Mavenclad®	10 mg/10 kg Körpergewicht an 5 Tagen nacheinander in 2 Monaten nacheinander über 2 Jahre, p.o.	RMS	Anhaltende Reduktion von B- und T-Zellen unter Verschonung anderer Immunzellen	Lympho- und Leukopenie, Infektionen, GI-Störungen, Alopezie, Rötung der Haut
Ocrelizumab	Ocrevus®	600 mg alle 24 Wochen i.v.	RMS, PPMS	B-Zell-Inhibitor, CD20-Antigen-Inhibitor	Infektionen (oberer und unterer Respirationstrakt, Haut, Herpes) und Infusionsbezogene Reaktionen

Tabelle 2: Medikamente bei MS mit Handelsnamen, Dosierung, Indikation, Wirkmechanismus und Nebenwirkungen

Intravenöse Immunglobuline haben für die MS-Therapie nach Durchführung verschiedener Studien während unterschiedlicher Krankheitsstadien keine Zulassung (DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012; Cook et al., 1992; Fazekas et al., 2008; Hommes et al., 2004; Sorensen et al., 2004).

Jeder Patient sollte die Vorteile eines Medikaments, abhängig von Krankheitsprogression, Lebensqualität und Gesundheitsökonomie, gegen häufig auftretende, milde und seltene, potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkungen abwägen. Daher sollte die Entscheidung für ein Medikament von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden, da diese nicht immer dieselbe Meinung über akzeptable Risiken haben müssen (Sørensen, 2011).

1.4.3 Therapie kognitiver Beeinträchtigung

Effektive pharmakologische Therapien für kognitive Probleme wurden noch nicht gefunden. Dafür gibt es einige nicht-pharmakologische Ansätze (Miller et al., 2018), wie Aerobic-Training (Baker et al., 2010) oder kognitive Rehabilitation (Shahpouri et al., 2019), die zu Verbesserungen der kognitiven Leistungen führen. Kognitive Verhaltenstherapie, Bewegung und Schulungsprogramme gelten als vielversprechende psychosoziale Interventionen zur Verbesserung von Coping-Strategien und Reduktion kognitiver Symptome (Nabavi and Sangelaji, 2015). Neuroplastizität, die intrinsische Eigenschaft des ZNS zu funktioneller und struktureller Adaption auf externe Stimuli, Umwelteinflüsse oder Verletzungen (Prosperini et al., 2015) kann möglicherweise durch Rehabilitationsmaßnahmen verbessert werden (Prosperini et al., 2015). Hierbei zeigt sich eine spezielle Verbindung zwischen der Verbesserung der Neuroplastizität und dem trainierten Bereich (Nasios et al., 2020).

1.4.4 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie zielt darauf ab, Symptome zu verbessern oder zu beseitigen, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen, an Alltagsaktivitäten teilzunehmen oder diese auszuführen, und welche somit die Lebensqualität reduzieren. Daher basiert die symptomatische Therapie auf den individuellen Bedürfnissen des MS-Patienten und beginnt mit der Identifikation von Problemen und Symptomen, die den Patienten funktionell, emotional, sozial und beruflich einschränken. Die Therapie besteht aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Maßnahmen: Physikalische Maßnahmen lindern Schmerzen,

reduzieren Fatigue und verbessern die Gesundheit und körperliche Stärke. Mobilitätshilfen ermöglichen den Patienten, mobil und unabhängig zu bleiben (Hart and Bainbridge, 2016). Den Patienten sollte ein Training der unteren Extremitäten empfohlen werden (Mark et al., 2013). Denn ein Mobilitätsverlust ist verbunden mit instrumentellen Alltagsaktivitäten (instrumental activities of daily living, IADLs) und somit assoziiert mit einem reduzierten sozioökonomischen Status (Salter et al., 2010). Auch die Gehgeschwindigkeit hat bei MS-Patienten einen wichtigen Einfluss auf Alltagsaktivitäten (Activities of daily living, ADLs) (Yildiz, 2012).

Wichtige Medikamente für die symptomatische Therapie werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Auf Medikamente zur Behandlung von Blasenstörungen soll hier nicht eingegangen werden, hierfür ist die Neurourologie zuständig.

Name	Handelsname	Dosierung	Indikation	Mechanism of Action	Potentielle Nebenwirkungen
Fampridin	Fampyra®	2 x 10 mg	Eingeschränkte Gehfähigkeit	Kaliumkanalblocker: Verbesserung der axonalen Erregungsleitung	HWI, Schlaflosigkeit, Schwindel; Kontraindikation: Anamnese von Krampfanfällen
Baclofen	Lioresal®	3-4 x 5-25 mg, maximal 100 mg (in Einzelfällen bis 200 mg)	Spastik	Zentraler GABA- β -Agonist	Müdigkeit, Muskelschwäche, Schwindel, Anfallsprovokation (v.a. bei abruptem Absetzen), Psychosyndrom
Tizanidin	Sirdalud®	3 x 2-8 mg	Spastik	α 2-Rezeptor-Agonist	Müdigkeit, Muskelschwäche, Schwindel, Nausea, Blutdrucksenkung, Psycho-

					syndrom
--	--	--	--	--	---------

Tabelle 3: Wichtige Medikamente der symptomatischen Therapie im Überblick; zusammengefasst aus (Schmidt et al., 2012)

1.4.5 Komplementäre Therapien

Man geht davon aus, dass mindestens ein Drittel der MS-Patienten komplementäre Medizin (complementary and alternative medicine; CAM) bereits genutzt hat. CAM wird als Ergänzung zu den konventionellen Therapien eingesetzt. Zu den am häufigsten verwendeten CAM-Techniken gehören Diät, Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien (Yadav et al., 2010). Zudem kommt es nach der Diagnose zu einer erhöhten Nutzung von Chiropraktik, Massage, Akupunktur und Homöopathie (Kim et al., 2018).

Auf genaue Beschreibungen der komplementären Therapie und weitere CAMs soll hier verzichtet werden.

1.5 Prognose

Die Prognose bei MS ist sehr verschieden (Confavreux et al., 2003). Als Faktoren für eine gute Prognose zählen weibliches Geschlecht, junges Alter bei erstem Auftreten, Optikneuritis oder isolierte sensible Symptome zu Beginn, ein langes Intervall zwischen erstem und zweitem Schub, keine Akkumulation von Behinderung nach fünf Jahren Krankheit und normale oder fast normale MRT-Befunde zu Beginn (Fernandez, 2013).

Des Weiteren benötigen Ärzte Biomarker, um eine individualisierte Prognose für jeden Patienten treffen zu können (Fernandez, 2013). Beispielsweise prognostiziert ein initialer Nachweis von Antikörpern gegen MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) und MBP (myelin basic protein) eine frühe Konversion von CIS zu klinisch eindeutiger MS (Berger et al., 2003).

1.6 Forschungsansätze

1.6.1 Pathogenetische Forschungsansätze

An den Ursachen von MS wird weiterhin stark geforscht. Eine wichtige Rolle scheint der Lebensstil, gerade in jungem Alter, zu spielen. Es konnte gezeigt werden, dass

MS auch mit der Ernährung zusammenhängt: Ein hoher täglicher Konsum von Milch und Milchprodukten in der Kindheit sowie ein starker Abfall dieses Konsums im jungen Erwachsenenalter scheint ein Risikofaktor für MS zu sein (Shaygannejad et al., 2016). Zudem ergab eine schwedische Studie, dass ein BMI von größer 27 kg/m² im Alter von 20 Jahren das Risiko, an MS zu erkranken, zweifach erhöht. Somit könnte theoretisch Fettleibigkeit teilweise die zunehmende MS-Inzidenz erklären. Maßnahmen gegen Übergewicht bei Erwachsenen könnten daher eine präventive Funktion gegen MS haben (Hedström et al., 2012).

Eine noch stärkere Risikoerhöhung scheint das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zu haben: Der signifikante Zusammenhang zwischen Stress, Infektionsgeschichte und Milchkonsum zeigt auf, welches Risiko Umweltfaktoren bergen und wie eine Veränderung des Lebensstils der MS-Suszeptibilität präventiv entgegenwirken kann (Shaygannejad et al., 2016).

1.6.2 Therapeutische Forschungsansätze

Eine therapeutische Behandlungsoption für Patienten mit aktiver RRMS stellt die Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation dar (Lycke and Lenhoff, 2020), die zu Krankheitsstabilisierung und Krankheitssuppression führt (Massey et al., 2018).

Ein weiterer interessanter Forschungsansatz ist folgender: In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein von Helminthen produziertes Protein, FhHDM-1, mit Makrophagen interagiert und ihre Fähigkeit zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen reduzierte. Das bedeutet, dass dieses Protein eine neue Quelle für antiinflammatorische Medikamente darstellen und dann auch in der Entwicklung von MS-Medikamenten eingesetzt werden kann, nachdem der Wirkmechanismus des Proteins verstanden wurde (Dixit et al., 2017).

2 Zielsetzung und Hypothesen

In dieser Arbeit wird die von Dr. med. Eva-Maria Gebel begonnene Studie fortgeführt. Dazu werden die Daten des Untersuchungszeitpunkts 1 (Erhebung durch Dr. med. Eva-Maria Gebel) und 2 ausgewertet und miteinander verglichen. Hierfür gingen in die Analyse des Untersuchungszeitpunkts 1 nur die Probanden ein, die auch zum Untersuchungszeitpunkt 2 untersucht wurden. Das Patientenkollektiv besteht somit

aus 21 Probanden mit benigner MS; die Charakteristika dieser Verlaufsform wurden bereits unter Punkt 1.2 dargelegt.

Diese Studie soll folgende Hypothesen genauer analysieren:

1. Benigne MS zieht sich per definitionem über 10 oder mehr Jahre bei einem EDSS von ≤ 3 . Die Probanden zeigen also zwischen den Untersuchungszeitpunkten, die ein Jahr auseinander liegen, keine bis geringfügige Veränderungen ihrer klinischen Situation.

2. Die kortikale Läsionslast ist linear zum EDSS. Das heißt, dass weniger Läsionen mit einem niedrigeren EDSS einhergehen. Die Nullhypothese besagt, dass eine positive Kausalität zwischen diesen beiden Variablen besteht.

3. Das Ergebnis der neuropsychologischen Tests weist einen negativen Zusammenhang mit der kortikalen Läsionslast auf. Dies bedeutet, je mehr kortikale Läsionen der Patient hat, desto schlechter ist sein neuropsychologisches Testergebnis. Die Nullhypothese besagt, dass eine positive Kausalität zwischen diesen beiden Variablen besteht.

3 Methodik

Im Folgenden werden das Patientenkollektiv, dessen Untersuchungsergebnisse ausgewertet wurden, und die Untersuchungsmethoden, die im Rahmen dieser Studie (Aktenzeichen der Ethikkommission der Universität Regensburg: AZ 14-101-0050) angewandt wurden, vorgestellt.

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer werden im Folgenden grundsätzlich „Proband“ beziehungsweise „Probanden“ genannt, unabhängig vom Geschlecht. Zur Verdeutlichung des Geschlechts werden gegebenenfalls die Adjektive „männlich“ oder „weiblich“ hinzugefügt.

Dasselbe gilt für den Begriff „Patient“ beziehungsweise „Patienten“.

3.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden Probanden, die sich im Rahmen der Studie ein zweites Mal untersuchen ließen. Alle Probanden haben benigne MS; sie wurden von Dr. med. Eva-Maria Gebel, die den ersten Untersuchungszeitpunkt auswertete, rekrutiert. In die Berechnungen gingen jedoch nur die 21 Probanden ein, die zwei Untersuchungen im Abstand von einem Jahr bekamen.

3.2 Untersuchungsmethoden

3.2.1 cMRT

Für Diagnose und Verlaufsbeobachtung von MS ist die Magnetresonanztomografie (MRT) unverzichtbar. Die MRT wird auch Kernspintomografie, magnetic resonance imaging (MRI) oder nuclear magnetic resonance (NMR) genannt und nutzt die Protonenauslenkung im magnetischen Feld zur kontrastreichen Darstellung anatomischer Strukturen und eventuell vorliegender Pathologien sowie funktioneller Veränderungen im Schnittbildverfahren. Zur Detektion pathologischer Veränderungen bei MS ist die kraniale MRT (cMRT) das Mittel der Wahl: Hirngewebe kann neben den üblichen T1- und T2-Wichtungen gut durch die FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-Wichtung dargestellt werden, da hier helle Liquorsignale des T2-Bildes supprimiert werden. In der T2-Wichtung stellt sich Wasser hyperintens dar, wodurch Ödeme gut abgrenzbar sind. Außerdem stellen sich MS-Läsionen in der T2-Wichtung hyperintens dar. In der T1-Wichtung präsentiert sich Wasser hypointens: Somit kann Liquor gut dargestellt werden, ebenso wie Schrankenstörungen nach Gabe von nicht-jodhaltigem Kontrastmittel (Gadolinium).

Für diese Studie wurde das 3T-Gerät Siemens MAGNETOM Skyra genutzt, ausgestattet mit einer 20-Kanal-Kopfspule. Neben der FLAIR-, T2- und T1- Wichtung wurden drei Sequenzen gefahren, die mit paralleler Bildgebung (parallel imaging) durchgeführt wurden, wobei der Beschleunigungsfaktor (acceleration factor) 2 betrug. Die drei Sequenzen wurden alle in 3D durchgeführt, weshalb die Schnittbildgebung lückenlos ist. Die Schnittführung erfolgte immer sagittal über den ganzen Kopf. FLAIR-hyperintense Läsionen können mit dem 3T-MRT besser entdeckt werden als mit dem 1,5T-MRT, besonders in den periventrikulären, kortikalen und juxtakortikalen

Arealen (Stankiewicz et al., 2011). Die Details zur Bildgebung werden für jede Sequenz einzeln beschrieben.

3.2.1.1 DIR SPACE3D SAG

DIR SPACE3D SAG steht für Double Inversion Recovery Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution 3 Dimension Sagittal. In dieser Sequenz waren Liquor und weiße Substanz dunkel. Die Repetitionszeit (TR) betrug 7500 ms, die Echozeit (TE) 326 ms, die Inversionszeit 1 (TI1) 3000 ms und die TI2 450 ms. Das Field of View (FOV) betrug 260 mm. Es lag eine gemessene Voxelgröße von 1,27 mm x 1,02 mm x 1,20 mm vor und eine rekonstruierte Voxelgröße von 1,02 mm x 1,02mm x 1,20 mm. Somit betrug die Schichtdicke 1,20 mm.

3.2.1.2 T1 MP-RAGE 3D WE SAG

T1 MP-RAGE 3D WE SAG steht für T1 Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo 3D Water Excitation Sagittal. Hier wurden folgende Daten genutzt: TR = 1910 ms, TE = 3,67 ms, Flipwinkel = 9°, FOV = 250 mm, gemessene und rekonstruierte Voxelgröße = 0,98 mm x 0,98 mm x 1,00 mm, Schichtdicke = 1,00 mm. Die Kontrastdarstellung erfolgte als T1-Wichtung, was bedeutet, dass fettreiche Strukturen hell erscheinen.

3.2.1.3 T2 FLAIR SPACE3D SAG

T2 FLAIR SPACE3D SAG steht für T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution 3D Sagittal. Hier liegen folgende Details zur Bildgebung vor: TR = 5000 ms, TE = 386 ms, TI = 1800 ms, FOV = 240 mm, gemessene Voxelgröße = 0,94 mm x 0,94 mm x 1,12 mm, rekonstruierte Voxelgröße = 0,47 mm x 0,47 mm x 0,9 mm. Die Schichtdicke beträgt 1,12 mm. Die Kontrastdarstellung erfolgte als T2-Wichtung, in der sich flüssigkeitshaltige Räume hell darstellen.

3.2.2 Klinisch-neurologische Untersuchung

Zur Beurteilung der durch MS entstandenen Einschränkungen dienen verschiedene Systeme. Zwei der am häufigsten benutzten Einteilungssysteme sind der Expanded Disability Status Scale (EDSS) und der Multiple Sclerosis Functional Composite, um den Einfluss von MS auf den neurologischen Zustand zu beschreiben (Phan-Ba et al., 2011). Andere Wertungssysteme wie die Neurologic Rating Scale (NRS) oder der

Illness Severity Score (ISS) sollten den EDSS ergänzen (Goodkin et al., 1988). In dieser Studie wurde ausschließlich der EDSS erhoben.

3.2.2.1 EDSS

In der Untersuchung sollte sich zeigen, wie sich der EDSS verteilt bei 21 Patienten, die laut Definition einen benignen Verlauf der MS haben. Von einem benignen Verlauf spricht man, wenn der EDSS über ≥ 10 Jahre bei einem Wert $\leq 3,0$ liegt (Hawkins and McDonnell, 1999). Verwendung findet üblicherweise die Einteilung nach Kurtzke. Der EDSS beruht auf der neurologischen Untersuchung, die durch die Funktionellen Systeme (FS) verschlüsselt wird. Diese sind Pyramidenbahn- (Grad 0-6), Kleinhirn- (Grad 0-5), Hirnstamm- (Grad 0-5), sensorische Funktionen (Grad 0-6), Blasen- und Mastdarmfunktion (Grad 0-6), visuelle (Grad 0-6), zerebrale (Grad 0-5) und andere (Grad 0-1) Funktionen. Bei jedem Funktionssystem kann statt eines Grades auch die Option "Unbekannt" gewählt werden (Kurtzke, 1983). Eine genaue Beschreibung des EDSS (Kurtzke, 1983) findet sich im Tabellenanhang (Tabelle 4) mit Grad der betroffenen Funktionellen Systeme und der Beschreibung der Einschränkung.

3.2.2.2 MSFC

Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) soll helfen, bei der neurologischen Untersuchung eines MS-Patienten wichtige neurologische Veränderungen im Krankheitsverlauf zu überprüfen, auch wenn er nicht alle Aspekte der Erkrankung überprüft (Cutter, 1999). Der MSFC besteht aus drei Teilen, die jeweils unterschiedliche Regionen des Körpers testen: dem T25W-Test, dem Nine-Hole-Peg-Test und dem PASAT 3“ (Fischer et al., 1999). Diese drei Subtests werden im Folgenden genauer erläutert.

3.2.2.2.1 T25W-Test

Der T25W-Test (Timed 25-Foot Walk), der erste Teil des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), dient der quantitativen Beurteilung der Funktion der unteren Extremität und sollte bei jeder neurologischen Untersuchung durchgeführt werden. Im T25W-Test soll der Patient eine genau vorgegebene Strecke von 25 Fuß so schnell als möglich, aber gleichzeitig sicher gehen. Diese Aufgabe wird nach Beendigung des ersten Gangs direkt wiederholt, sodass der Patient wieder am Startpunkt ankommt. Gemessen wird, wie viele Sekunden der Patient für 25 Fuß benötigt (Fischer et al., 1999). 25 Fuß entsprechen umgerechnet 7,62 m. Die

physiologischen Laufzeitwerte für den T25W-Test betragen im Median 3,7 s bei einer Spannbreite von 2,8 s bis 5,2 s. Für MS-Patienten gibt es abhängig vom EDSS normierte Werte für den T25W-Test. Diese liegen für einen EDSS von 0-2,0 bei 2,9-5,4 s, für EDSS = 2,5-3,5 bei 3,3-7,7 s und für EDSS = 4,0-5,5 bei 4,0-20,7 s (Phan-Ba et al., 2011). Ein EDSS von 4,0-5,5 liegt über der Definition von benigner MS, wird aber in die Auswertung eingehen, da 4 Probanden bei der zweiten Untersuchung mit einem EDSS größer 3,0 bewertet wurden.

3.2.2.2.2 Nine-Hole-Peg-Test

Den zweiten Teil des MSFC stellt der Nine-Hole-Peg-Test (9HPT) dar, der die Arm- und Handfunktion quantitativ misst. Der Test wird zunächst mit der dominanten Hand zweimal durchgeführt, danach wird die nicht-dominante Hand zweimal getestet (Fischer et al., 1999). Der Nine-Hole-Peg-Test ist folgendermaßen aufgebaut: In einem Plastikbrett befindet sich auf der Seite der getesteten Hand eine flache, kreisförmige Vertiefung, in der neun Plastikstäbchen liegen. Auf der anderen Hälfte des Brettes sind neun Löcher, in die die Stäbchen schnellstmöglich einzeln gesteckt, danach einzeln wieder entfernt und zurück in die Vertiefung gelegt werden sollen (Oxford Grice et al., 2003). Gemessen wird die Zeit in Sekunden zwischen der ersten Berührung des ersten Stäbchens und dem Zurücklegen des letzten Stäbchens in die Vertiefung. Fällt ein Stäbchen auf den Tisch, soll der Patient es aufnehmen. Fällt ein Stäbchen auf den Boden, hebt es der Testleiter auf und legt es zurück in die Vertiefung. Die Zeit wird währenddessen nicht gestoppt (Fischer et al., 2001). Die Prävalenz von Funktionsabnahme der oberen Extremität, gemessen durch den 9HPT und den Box-and-Block-Test (BBT), ist signifikant höher als bei vorherigen Schätzungen, die den EDSS zur Messung nutzten. Der 9HPT und der BBT verbessern also signifikant die Sensitivität einer Veränderungserkennung bei MS-Patienten (Goodkin et al., 1988).

Zur objektiven Beurteilung der Messwerte werden die Normwerte von Oxford Grice genommen. Diese liegen für männliche Probanden bei 18,99 s mit der rechten Hand und bei 19,79 s mit der linken Hand. Weibliche Probanden benötigten mit der rechten Hand durchschnittlich 17,67 s und mit links 18,91 s. Als pathologische Werte werden die Werte angesehen, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert gelegen sind. Die Standardabweichung beträgt bei den Männern für die rechte Hand 3,91 s und für die linke Hand 3,66 s. Bei Frauen liegt die Standardabweichung rechts

bei 3,17 s und links bei 3,44 s. Als pathologische Werte gelten somit bei Männern für die rechte Hand mehr als 26,81 s und für die linke Hand mehr als 27,11 s. Bei Frauen gelten als pathologisch: rechts mehr als 24,01 s und links mehr als 25,79 s (Oxford Grice et al., 2003).

3.2.2.2.3 PASAT3

Der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), der dritte Teil des MSFC, misst die kognitiven Funktionen, wobei spezifisch die Verarbeitungsgeschwindigkeit auditiv erhaltener Informationen sowie die Rechenfähigkeit beurteilt werden. Dazu werden dem Patienten in einer bestimmten Geschwindigkeit einzelne Ziffern genannt; die letztgenannte Ziffer soll er zu der direkt vorausgehenden Ziffer addieren (Fischer et al., 1999). Ausgewertet wird die Anzahl der richtigen Antworten bei einem Maximum von 60 (Tombaugh, 2006).

In dieser Studie wurde der PASAT3 benutzt, was bedeutet, dass die Präsentationsrate von Stimuli 3 Sekunden beträgt. Üblicherweise werden vor Beginn des Tests ein paar Übungsversuche gemacht (Tombaugh, 2006).

3.2.2.3 Maximale Gehstrecke

Die Patienten geben an, wie weit sie ohne Hilfsmittel und ohne Pause gehen können.

3.2.2.4 Neurophysiologische Untersuchung: Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale werden seit längerem zur Objektivierung der Beteiligung sensorischer und motorischer Leitungsbahnen bei Patienten mit unbestimmten Beschwerden benutzt und um klinisch stumme Läsionen aufzuzeigen. Abnorme evozierte Potentiale beruhen bei MS auf Demyelinisierung und Axonverlust und bilden sich ab durch Verzögerungen der Latenz, morphologische Abnormalitäten, Wellenauslöschung und eine gesteigerte Refraktärzeit (Comi et al., 1999).

3.2.2.4.1 Visuell-evozierte Potentiale (VEPs)

Durch einen auf die Retina einfallenden und auf den okzipitalen Kortex weitergeleiteten Lichtreiz werden Nervenimpulse generiert. Die im Kortex produzierte elektrische Antwort kann am Hinterkopf mittels Elektroden gemessen werden. Eine verlässliche Antwort mit nur kleinen Schwankungen der Peak-Latenz wird durch ein Schachbrettmuster mit abwechselnd schwarzen und weißen Feldern erzeugt. Diese Methode bietet einen objektiven Test für Schäden des N. opticus (Halliday et al., 1973). Visuell evozierte Potentiale (VEPs) werden routinemäßig benutzt, um visuelle

Komplikationen bei MS zu detektieren, auch wenn keine subjektiven Symptome vorliegen (Janáky et al., 2017): Die Latenz des ersten großen, positiven Peaks (P100-Welle) wird gemessen; eine P100-Latenz über 115 ms gilt als abnormal (Grecescu, 2014). Eine Veränderung der VEP-Latenzen gehört zu den am meisten charakteristischen elektrophysiologischen Zeichen bei MS-Patienten (Sisto et al., 2005).

3.2.2.4.2 Motorisch-evozierte Potentiale

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ermöglicht die Bestimmung der Leitgeschwindigkeit von efferenten Impulsen des ersten und zweiten Neurons der Pyramidenbahn. Diese Leitgeschwindigkeit wird auch als zentralmotorische Leitungszeit, ZML, oder central motor conduction time, CMCT, bezeichnet. Hierbei wird über einen elektrischen Reiz ein magnetisches Feld generiert, das einen Strom im Gehirn, Rückenmark oder Nervengewebe induziert. Parietal oder paravertebral wird eine Magnetspule positioniert, deren Stimulation Muskelaktionspotentiale – auch motorisch evozierte Potentiale, MEPs genannt – an den Extremitäten messbar macht. MEPs können jedoch an nahezu allen Muskeln abgeleitet werden. MEPs dienen vor allem der Diagnostik von MS, myelopathischen Prozessen, Plexus- und Hirnnervenläsionen (Masuhr et al., 2013).

In dieser Studie war der M. tibialis anterior der Zielmuskel bei der Ableitung der CMCT; eine Normwerttabelle aus dem Kursbuch „Klinische Neurophysiologie: EMG – ENG – Evozierte Potentiale“ dient der Analyse der CMCT in Bezug auf die Körpergröße. Angegeben wird der obere Grenzwert, der sich zusammensetzt aus dem Mittelwert plus 2,5 Standardabweichungen (Vogel, 2006).

Folgende Normwerte wurden genutzt:

Körpergröße [cm]	160	165	170	175	180	185	190	195
CMCT [ms]	16	17	18	19	20	21	22	23

Tabelle 5: Kursbuch Klinische Neurophysiologie: EMG – ENG – Evozierte Potentiale (Vogel, 2006)

3.2.3 Neuropsychologische Untersuchung

In der Studie wurden die Probanden im Abstand von ca. einem Jahr zweimal von einem Neuropsychologen detailliert neuropsychologisch untersucht. Die

verschiedenen Tests lassen sich den Parametern Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration, allgemeine kognitive Leistungen, Problemlösung und Sprache, visuelle Perzeption und Konstruktion und Exekutivfunktionen zuordnen. Jeder dieser sechs Parameter besteht aus mehreren Subtests, welche nach Luerding et al. aufgeführt sind (nachstehend: Tabelle 6) und nachfolgend noch genauer beschrieben werden.

Neuropsychologische Untereinheiten	Tests
Kognitive Basisfunktionen	<ul style="list-style-type: none"> - Allgemeines Wissen - Allgemeines Verständnis - Gemeinsamkeiten finden - Zahlen-Symbol-Test - Bilder ergänzen - Mosaik-Test
Aufmerksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Zahlen-Symbol-Test - Trail-Making-Test B - Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung - Ruff-2&7-Test
Exekutivfunktionen	<ul style="list-style-type: none"> - Gemeinsamkeiten finden - Mosaik-Test - Bilder ergänzen - Zahlen-Symbol-Test
Visuelle Perzeption und Konstruktion	<ul style="list-style-type: none"> - Trail-Making-Test A - Bilder ergänzen - Mosaik-Test - Rey Complex Figure Copy
Gedächtnis und Lernen	<ul style="list-style-type: none"> - Zahlenspanne vorwärts und rückwärts - Corsi-Block-Tapping-Test - California Verbal Learning Test - Wechsler Memory Scale - Rey Complex Figure Retention Test - Rey Visual Design Verbal Learning Test
Problemlösung und Sprache	<ul style="list-style-type: none"> - Gemeinsamkeiten finden - Controlled Oral Word Association Test - Semantische Wortflüssigkeit

Tabelle 6: Tabelle zur neuropsychologischen Testbatterie (Luerding et al., 2016)

Bei allen psychologischen Tests werden folgende Werte angegeben: Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung des Mittelwertes. Die neuropsychologischen Testergebnisse wurden in z-Werte umgewandelt, die eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Größen herstellen. Ein z-Wert zwischen -1 und 1 zeigt, dass die Leistung eines Einzelnen sich innerhalb einer

Standardabweichung der durchschnittlichen Leistung einer normalen Kontrollgruppe befindet (Luerding et al., 2008).

Die hohe Anzahl an Tests wurde gewählt, um ein ausführliches Bild der kognitiven Leistung des Patienten in Bezug auf verschiedene neuropsychologische Untereinheiten zu erhalten (Luerding et al., 2016). Denn über 50% der MS-Patienten zeigen neuropsychologische Beeinträchtigungen (Rao et al., 1991).

3.2.3.1 Intelligenzquotient (IQ)

In dieser Studie setzt sich der IQ zusammen aus dem verbalen IQ und dem Handlungs-IQ: Diese beiden zusammen ergeben den Gesamt-IQ. Der IQ wird in verschiedene Levels unterteilt: überdurchschnittlich (≥ 115), durchschnittlich (85 - 114) und unterdurchschnittlich (67-84) (Spinks et al., 2009). IQ-Werte können selektive Defekte in spezifischen Tests verschleiern (Smith, 1966), somit wurden weitere Tests zur Überprüfung der Gehirnfunktionen herangezogen.

3.2.3.2 Wechsler Logical Memory Test

Der Wechsler Logical Memory Test beurteilt das auditive und visuelle deklarative sowie das auditive und visuelle Arbeitsgedächtnis und kann für Probanden zwischen 16 und 89 Jahren angewendet werden. Dem Patienten werden vom Übungsleiter zwei Geschichten vorgelesen. Es folgt für beide eine sofortige Testung, woran sich der Patient erinnern kann, sowie eine verzögerte Testung. Nach dem Abruf nach Verzögerung wird eine Ja/Nein-Wiedererkennung durchgeführt (Strauss et al., 2006). In dieser Arbeit wurde ein Abruf nach 30 Minuten getestet.

3.2.3.3 Rey Complex Figure Test

Der Rey Complex Figure Test (RCFT), erfunden von Rey (Rey, 1941) und weiterentwickelt durch Osterrieth (Osterrieth, 1944) ist einer der am häufigsten genutzten Tests für das visuelle Gedächtnis. Es existieren mehrere Arten der Durchführung (Meyers and Meyers, 1995); in dieser Studie wurde folgende Vorgehensweise gewählt: Abmalen, sofortiger Abruf, Abruf nach 30 Minuten und Wiedererkennung (Meyers and Meyers, 1995). Der RCFT beurteilt also Exekutivfunktionen (Lezak, 2012), weshalb die Ergebnisse des Abmalens (Rey Complex Figure Copy) und des Abrufs nach 30 Minuten (Rey Complex Figure Retention) ausgewertet wurden. Andere Zeitverzögerungen wie 15, 45 oder 60

Minuten bis zum erneuten Abruf haben keine signifikanten Auswirkungen auf die Leistung des Patienten (Berry and Carpenter, 1992).

3.2.3.3.1 Rey Complex Figure Copy

Die Aufgabe im Rey Complex Figure Copy (RCFC) besteht darin, die komplexe Figur abzuzeichnen. Dabei darf weder die Figur noch das Arbeitsblatt gedreht werden. Das Vorgehen beim Kopieren enthält Informationen und sollte deshalb, zum Beispiel durch einen Wechsel der Stiftfarbe nach einer bestimmten Zeit oder Anzahl von gezeichneten Objekten, protokolliert werden. Zur Evaluation kann die Zeit bis zur Fertigstellung gemessen werden. Zur Beurteilung wird am häufigsten die Rey-O/Taylor/MCG-Methode benutzt, bei der jede der 18 Einheiten der Figur bei korrekter Darstellung mit 2 Punkten benotet wird. Somit kann eine Höchstpunktzahl von 36 erreicht werden (Lezak, 2012).

3.2.3.3.2 Rey Complex Figure Retention

Der Rey Complex Figure Retention Test beurteilt Konstruktion und Gedächtnis. Der Abruf der komplexen Figur erfolgt sofort nach dem Abmalen, nach einer Verzögerung (30 Minuten bis eine Stunde) oder zu beiden Zeitpunkten. Im Normalfall bekommen die Patienten keine Vorwarnung, dass sie die Figur nochmals aus dem Gedächtnis zeichnen sollen. Patienten, die sich beim Abruf vom Groben zu Details vorarbeiten, erinnern sich besser als Patienten, die sofort, wenn auch systematisch, auf Details eingehen (Lezak, 2012). Die Ausrichtung der komplexen Figur hatte keine Auswirkung auf die Erinnerung bei Abruf nach Delay (Ferraro et al., 2002).

3.2.3.4 California Verbal Learning Test

Der California Verbal Learning Test (CVLT) soll den Gebrauch von semantischen Assoziationen als Strategie zum Lernen von Wörtern beurteilen (Lezak, 2012). Dafür werden dem Probanden zwei kategorisierbare Listen vorgelesen, die er wiedergeben soll. Die Produkte werden in einer bestimmten Reihenfolge vorgelesen, die Wiedergabe kann beliebig erfolgen. Den Patienten wird nichts über die Kategorisierung der Liste gesagt, sie sollten diese aber nach einigen Versuchen erkennen und als Erleichterung für die Erinnerung nutzen. Die Objekte auf der Liste werden mit einer Geschwindigkeit von etwas über einer Sekunde vorgelesen. Nach fünf Versuchen für die Liste A wird die Interferenzliste dargeboten. Danach erfolgt ein freier Abruf der Liste A und ein Abruf mit der Hilfestellung der Kategorisierung. Patienten, die semantische Kategorien während des Lernens nutzen, bekommen

durch die Kategorisierung eine Hilfestellung. Nach 20 Minuten werden nochmals zwei Abrufe - frei und mit Hilfestellung - durchgeführt. Anschließend soll der Patient in einer Ja/Nein-Wiedererkennung 48 Wörter richtig zuordnen. 32 dieser 48 Wörter stammen aus den kompletten Listen A und B, 8 aus Kategorien der Liste A und 8 sind ohne Bezug zu den Listen (Lezak, 2012). In dieser Arbeit wurde der für deutsch adaptierte CVLT (Niemann et al., 2008) mit den Kategorien Küchengeräte, Gemüse, Fische und Kleidungsstücke auf Liste A und den Kategorien Spielzeug, Schreibgeräte, Musikinstrumente und Lebensmittel auf Liste B benutzt. Die Summe der wiedergegebenen Objekte nach fünf Durchgängen sowie einer Verzögerung von 30 Minuten wird ausgewertet. Die Verzögerung dient der Überprüfung der Langzeitstabilität der gelernten Inhalte (Hartje and Poeck, 2006).

3.2.3.5 Rey Visual Design Learning Test

Der Rey Visual Design Learning Test (RVDLT), erfunden von Rey (Rey, 1964), dient der Testung des visuellen Gedächtnisses, unabhängig von Bewegung, Farbe und Worten (Begré et al., 2009), sowie der Testung der Merkdauer bei sofortigem Abruf, des Neulernens und der Wiedererkennung von nonverbalem Material (Wilhelm, 2004). Er ist normiert für Probanden zwischen 20 und 84 Jahren (Spreen and Strauss, 1991). Der Übungsleiter präsentiert dem Patienten nacheinander 15 Karten (10 x 7 cm) mit einem bestimmten Muster für zwei Sekunden. Danach soll der Patient alle Muster aufzeichnen, an die er sich noch erinnern kann. Beim ersten Abruf sind 60 Sekunden Zeit, bevor das Arbeitsblatt vom Übungsleiter weggenommen wird. Diese Aufgabe wird mit neuen Blättern noch viermal durchgeführt, wobei dafür je 90 Sekunden zur Verfügung stehen. 45 Minuten nach dem letzten der fünf Versuche soll der Patient aus dem Gedächtnis so viele Figuren als möglich wiedergeben. Eine korrekt gezeichnete Figur bringt 1 Punkt, somit kann eine Höchstpunktzahl von 15 erreicht werden (Begré et al., 2009); nach 5 Durchgängen können also 75 Punkte erreicht werden. Für die Vergabe von Punkten gelten bestimmte Kriterien, wann eine Figur als korrekt oder inkorrekt anzusehen ist (Spreen and Strauss, 1991). Bei der Wiedererkennung soll der Patient aus 30 Figuren (15 bekannten und 15 unbekannt) die ihm bekannten Muster selektieren (Wilhelm, 2004), wobei kein Zeitlimit vorgegeben ist (Spreen and Strauss, 1991).

3.2.3.6 Corsi-Blockspanne-Test

Der Corsi-Blockspanne-Test oder Corsi-Block-Tapping-Test überprüft die Parameter Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis und kann zur Beurteilung der sofortigen visuellen Spanne sowie des visuellräumlichen Lernens benutzt werden. Auf einem schwarzen Brett sind neun schwarze Würfel mit einer Größe von 1,5 Inch (3,81 cm) befestigt. Der Übungsleiter tippt in einer bestimmten Reihenfolge auf die Würfel, die der Patient imitieren soll (Lezak, 2012).

3.2.3.7 Ruff-2&7-Test

Der Ruff-2&7-Test kann an Patienten zwischen 16 und 70 Jahren durchgeführt werden (Lezak, 2012) und dient zur Messung der selektiven Aufmerksamkeit. Hierzu soll der Patient mit einem Stift auf einem Blatt Papier die Zahlen 2 und 7 unter zwei verschiedenen Bedingungen markieren. Im ersten Test finden sich die beiden Ziffern zufällig verteilt zwischen anderen Zahlen zwischen 0 und 9. Bei der zweiten Testung dienen Buchstaben als Störvariable, zwischen welche die Ziffern 2 und 7 eingestreut sind. Die Leistung wird über Geschwindigkeit und Exaktheit bewertet (Ruff et al., 1992). Das Testmaterial besteht aus 20 Dreizeiler-Blöcken, abwechselnd bestehend aus Ziffern oder Buchstaben und Ziffern. Der Proband hat fünf Minuten Zeit; Punkte werden auf das richtige Ausstreichen sowie auf ausgelassene Zahlen bis zur letzten ausgestrichenen Zahl innerhalb des Zeitlimits gegeben. Das Geschlecht hat keine Auswirkungen auf das Ergebnis, wohingegen eine Ausbildung bis zu 15 Jahren die Geschwindigkeit erhöhte (Lezak, 2012).

In dieser Arbeit wurden neben der Auswertung der Störvariablen „Buchstaben“ und „Zahlen“ auch die Fehlerquote und die Gesamtleistung evaluiert.

3.2.3.8 Trail-Making-Test

Der Trail-Making-Test besteht aus den Teilen A und B. Der Patient muss zunächst auf einem Arbeitsblatt aufsteigende Zahlen miteinander verbinden (Teil A) und dann auf einem anderen Blatt die gleiche Anzahl an Zahlen im Wechsel mit Buchstaben verknüpfen. Diese Aufgabe soll so schnell als möglich gelöst werden, ohne den Stift vom Papier zu heben. Ist die benötigte Dauer für Teil A verhältnismäßig viel kürzer als für Teil B, hat der Patient möglicherweise Schwierigkeiten mit komplexen Folgen oder dem Arbeitsgedächtnis (Lezak, 2012). „Die Differenz der Verarbeitungszeit zwischen Form A und B dient als Maß für die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung.“ (Hartje and Poeck, 2006) Die im Test verwendeten Parameter visuelles Abtasten und

Verfolgen zeigen dem Untersucher, wie gut der Patient auf visuelle Anordnungen unterschiedlicher Komplexität antwortet, einer Sequenz geistig folgt, mit mehr als einem Stimulus zur selben Zeit umgeht oder fähig ist, den Verlauf einer stattfindenden Aktivität zu verändern. Mithilfe genauer Beobachtung der Fehlerquellen und Beurteilung der Fehler können Rückschlüsse auf die neuropsychologische Beeinträchtigung gezogen werden (Lezak, 2012).

3.2.3.9 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Alertness bezeichnet die Aufmerksamkeitsaktivierung durch visuelle oder auditive Reaktionstests, die mit oder ohne Warnstimulus durchgeführt werden (Posner and Rafal, 1987). Dem Probanden wird auf einem Bildschirm ein Kreuz dargeboten, auf das er möglichst schnell reagieren soll. Bei der phasischen Testung ertönt vor dem Stimulus ein Warnton. Normiert ist der Test auf eine Altersgruppe von 19 bis 89 (Schellig et al., 2009). Durch den Übungseffekt steigern Probanden ihre Leistung üblicherweise im Laufe der Tests.

3.2.3.10 Controlled-Word-Association-Test

Im Controlled-Word-Association-Test (COWA) wird die lexikalische Wortflüssigkeit untersucht. Der Übungsleiter bittet den Patienten, so viele Worte mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben als möglich zu nennen. Ausgeschlossen sind hierbei Eigennamen, Zahlen und Wörter, bei denen sich nur das Suffix ändert. Bewertet wird die Summe aller akzeptablen Wörter aus den drei einminütigen Durchgängen. Gezählt werden auch Fehler und Wiederholungen, denn Wiederholungen weisen sowohl auf eine Beeinträchtigung der Wortbildung sowie der Fähigkeit, den Überblick über bereits genannte Wörter zu behalten. Normalerweise nimmt die Anzahl der genannten Wörter im Laufe der Versuchszeit ab (Lezak, 2012). Im Deutschen werden die Buchstaben B, K und S benutzt. Ein höheres Bildungsniveau geht einher mit einer besseren Leistung (Strauss et al., 2006) und Bildung hat auf die lexikalische Wortflüssigkeit mehr Einfluss als das Alter; das Geschlecht war nicht signifikant (Tombaugh, 1999). Patienten mit Frontallappenläsionen finden weniger Begriffe (Baldo and Shimamura, 1998).

3.2.3.11 Semantische Wortflüssigkeit

Im direkten Vergleich präsentiert sich die semantische Wortflüssigkeit leichter als die lexikalische. Dafür soll der Patient in einer Minute zu einer bestimmten Kategorie so viele Wörter wie möglich aufzählen. In diesem Test zeigen sich vor allem Störungen

im Temporallappen (Lezak, 2012). In dieser Studie wurden die Kategorien Tiere und Lebensmittel benutzt. Die Kategorie Tiere kann für Patienten zwischen 7 und 95 Jahren verwendet werden (Strauss et al., 2006). Auch bei der semantischen Wortflüssigkeit sorgt ein höheres Bildungsniveau für ein besseres Testergebnis (Strauss et al., 2006). Im Gegensatz zum COWA hatte jedoch bei der semantischen Wortflüssigkeit das Alter mehr Einfluss auf die Leistung als das Bildungsniveau (Tombaugh, 1999). Patienten mit Frontallappenläsionen finden weniger Begriffe bei Testung der semantischen Wortflüssigkeit (Baldo and Shimamura, 1998), besonders stark wirken sich Läsionen im linken Frontallappen aus (Perret, 1974; Milner, 1982).

3.2.3.12 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R)

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R) entspricht der deutschen Version (Wirtz, 2017) der Wechsler Adult Intelligence Scale. Der HAWIE-R hat einen Anwendungsbereich für Erwachsene zwischen 16 und 74 Jahren und besteht aus einem Verbalteil und einem Handlungsteil mit dazugehörigen Subtests (Wirtz, 2017).

In dieser Arbeit wurden 7 Subtests benutzt, die verschiedene Funktionseinheiten überprüfen sollen.

3.2.3.12.1 Verbalteil

3.2.3.12.1.1 Gemeinsamkeiten finden

Der Test "Gemeinsamkeiten finden" ist besonders geeignet für die Beurteilung der generellen mentalen Leistungsfähigkeit. In diesem Test der verbalen Konzeptbildung muss der Patient Gemeinsamkeiten zwischen zwei Begriffen erläutern. Dabei wird die Schwierigkeit von Paar zu Paar gesteigert. Für eine generelle Erklärung erhält der Patient zwei Punkte, für eine spezifisch auf die zwei Begriffe bezogene Erklärung einen Punkt (Lezak, 2012).

3.2.3.12.1.2 Allgemeines Wissen

Dieser Subtest prüft das allgemeine Wissen eines Patienten. Der Schwierigkeitsgrad steigt im Laufe der Fragen an. Es zeigt sich eine Korrelation zwischen dem allgemeinen Wissen und dem Alter sowie der Ausbildung (Lezak, 2012).

3.2.3.12.1.3 Allgemeines Verständnis

Bei Testung des allgemeinen Verständnisses muss der Patient Fragen beantworten, die ein Verständnis für Konzepte und soziale Gepflogenheiten erfordern (Strauss et al., 2006), wie bei praktischen Begründungen oder der Interpretation von Sprichwörtern (Lezak, 2012).

3.2.3.12.1.4 Zahlenspanne

Die Zahlenspanne ist der am häufigsten benutzte Test zur Überprüfung des sofortigen verbalen Abrufs. Sowohl bei der Zahlenspanne vorwärts als auch bei der Zahlenspanne rückwärts wird dem Patienten vom Übungsleiter eine ansteigende Zahl von Ziffernsequenzen laut vorgelesen, wodurch die auditorische Aufmerksamkeit und die kurzfristige Merkfähigkeit in die Tests involviert sind. Patienten mit diffusen Schädigungen (z.B. bei MS), die Schwierigkeiten beim mentalen Nachverfolgen haben, nennen oft die richtigen Ziffern, jedoch in der falschen Reihenfolge (Lezak, 2012).

3.2.3.12.1.4.1 Zahlenspanne vorwärts

Mit einer Geschwindigkeit von einer Zahl pro Sekunde werden dem Patienten willkürliche Zahlenabfolgen mit Ziffern zwischen 0 und 9 vorgelesen. Nun soll der Patient die gegebene Sequenz fehlerfrei wiederholen. Bleibt der Patient fehlerfrei, wird die nächste, um eine Ziffer längere Sequenz vorgelesen, bis zwei falsche Sequenzen aufeinander folgen oder die längste, 8 oder 9 Ziffern enthaltende, Sequenz korrekt wiedergegeben wird. Können zwei falsche Versuche vom Übungsleiter auf Ablenkung, Unaufmerksamkeit oder Ähnliches zurückgeführt werden, kann ein dritter Versuch gemacht werden (Lezak, 2012).

3.2.3.12.1.4.2 Zahlenspanne rückwärts

Die Testung der Zahlenspanne rückwärts erfolgt auf gleiche Art; jedoch muss der Patient nun die präsentierten Zahlen in rückwärtiger Reihenfolge wiedergeben. Ein dritter Versuch ist auch möglich, wenn der Patient rückwärts mehr Sequenzen abrufen kann als vorwärts (Lezak, 2012).

3.2.3.12.2 Handlungsteil

3.2.3.12.2.1 Bilder ergänzen

Dem Patienten werden Bilder vorgelegt, bei denen der Patient den fehlenden Teil benennen oder darauf deuten soll (Strauss et al., 2006), dafür hat er 20 Sekunden

pro Bild Zeit. Die farbigen Bilder zeigen menschliche Eigenschaften und bekannte Objekte oder Szenen; das Schwierigkeitsniveau steigt. Es werden verbale Anteile sowie Anteile aus dem Seh- und Wahrnehmungsbereich geprüft (Lezak, 2012).

3.2.3.12.2.2 Mosaik-Test

In diesem Test soll der Patient zweifarbige Figuren oder Bilder aus Blöcken nachbauen (Strauss et al., 2006), wofür er Würfel mit zwei roten, zwei weißen und zwei diagonal-geteilten rot-weißen Seiten erhält. Das zu replizierende Bild wird auf einem Blatt Papier gezeigt. Die Leichtigkeit und Schnelligkeit, mit der der Patient das Bild in die Blöcke umsetzt, gibt Aufschluss über seine visuellräumliche Konzeptualisierung und dient damit als Maß für die visuellräumliche Organisation. Liegt eine Hirnschädigung vor, tendiert das Testergebnis nach unten (Lezak, 2012).

3.2.3.12.2.3 Zahlen-Symbol-Test

Der Patient hat 120 Sekunden Zeit, Zahlen, die in einer willkürlichen Reihe stehen, mit dem dazugehörigen Symbol zu versehen (Strauss et al., 2006). Damit der Patient weiß, welches Symbol zu welcher Zahl gehört, finden sich in der ersten Reihe des Testblatts die zusammengehörigen Paare. Es werden alle Ziffern von 0 bis 9 benutzt. Die Patienten sollen die Kästchen nacheinander und so schnell und exakt als möglich bearbeiten. Evaluiert werden alle richtig ausgefüllten Kästchen innerhalb der gegebenen Zeitspanne. Dieser Subtest ist besonders sensitiv für Hirnschädigung, da das Ergebnis bereits bei minimaler Schädigung abfällt. Getestet werden die Funktionseinheiten visuelles Erfassen, motorische Ausdauer, anhaltende Aufmerksamkeit, Antwortgeschwindigkeit und visuellmotorische Koordination (Lezak, 2012).

3.3 Statistische Analyse

Statistische Analysen wurden in der vorliegenden Arbeit mit SPSS (Version 23 und 25) durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde in dieser Studie der Wert $p = 0,05$ festgelegt. Das heißt, dass eine Signifikanz vorliegt, wenn $p \leq 0,05$ ist. Als Signifikanzniveau α wird die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, welche bei Ablehnung der Nullhypothese durch einen

Signifikanztest zu einem Fehler 1. Art führt. Ein Fehler 1. Art beschreibt die Verwerfung einer zutreffenden Nullhypothese.

Mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests lässt sich ermitteln, ob kleine Stichproben ($n < 20$) normalverteilt sind (Shapiro and Wilk, 1965). Haben die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests also einen Wert von $> 0,05$, so ist die Variable normalverteilt. Eine Durchführung des Tests auf Normalverteilung erfolgte, um später noch die Signifikanz überprüfen zu können, was nur bei einer Stichprobe mit $n < 30$ wichtig ist (Hemmerich, 2015a). Die Signifikanztestung erfolgte bei normalverteilten Variablen über den gepaarten t-Test, bei nicht-normalverteilten Variablen über den Wilcoxon-Test.

Im Anschluss daran wurde die Korrelation zwischen zwei Variablen untersucht. Hierfür wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient benutzt, da normalverteilte mit nicht-normalverteilten Variablen korreliert wurden. Die Stärke des Zusammenhangs wird mit Zahlen zwischen -1 und +1 gekennzeichnet, wobei -1 perfekter negativer Zusammenhang (Antikorrelation) und +1 perfekter positiver Zusammenhang bedeutet; eine Korrelation von 0 bedeutet, dass kein Zusammenhang vorliegt (Hemmerich, 2015b).

4 Eigene Ergebnisse und longitudinaler Vergleich

Im Folgenden werden nun die Untersuchungsergebnisse der beiden Untersuchungszeitpunkte miteinander verglichen. Hierzu werden die Ergebnisse der 21 Probanden beleuchtet, die zwei Untersuchungen im Abstand von rund einem Jahr bekommen haben. Die Werte, die für die Berechnung des ersten Untersuchungszeitpunkts genutzt werden, wurden von Fr. Dr. med. Eva-Maria Gebel erhoben.

Die Bezeichnung der Tabellen und Abbildungen mit den Ziffern „1“ und „2“ bezieht sich auf den Untersuchungszeitpunkt 1 beziehungsweise den Untersuchungszeitpunkt 2.

Beschriftungen von Tabellen und Abbildungen enthalten die Abkürzung „UZ1“ und „UZ 2“ für die Bezeichnung Untersuchungszeitpunkt 1 und Untersuchungszeitpunkt 2.

Die longitudinale Analyse zieht einen Vergleich zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und Untersuchungszeitpunkt 2. Hierdurch werden Veränderungen gut erkennbar.

4.1 Alter

Das Durchschnittsalter der 21 Probanden lag bei der ersten Untersuchung bei rund 46 Jahren (Minimum: 31 Jahre; Maximum: 75 Jahre; Median: 43 Jahre).

Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung lag das Durchschnittsalter der Studienpopulation bei rund 47 Jahren (Minimum: 32 Jahre; Maximum 76 Jahre; Median: 45 Jahre).

Das Durchschnittsalter der Probanden erhöhte sich vom Untersuchungszeitpunkt 1 zum Untersuchungszeitpunkt 2 von rund 46 Jahre auf rund 47 Jahre. Dies bedeutet, dass alle Teilnehmer durchschnittlich nach 12 Monaten ihre zweite Untersuchung erhielten, wie es auch in der Studienplanung vorgesehen war.

4.2 Geschlecht

An der prozentualen Verteilung der Geschlechter änderte sich nichts, da sich das untersuchte Patientengut nicht änderte. 20 Probanden (95,2%) waren weiblich; ein Proband (4,8%) war männlich.

4.3 Erstmanifestation und Erstdiagnose

Bei allen Erkrankungen muss zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose unterschieden werden. In dieser Studie wurden bei 21 Probanden folgende Ergebnisse im Zeitraum zwischen Erstmanifestation und -diagnose festgestellt: Minimum 0 Jahre, Maximum 30 Jahre, Mittelwert 4 Jahre, Median 0,5 Jahre, 1 Wert fehlend.

4.4 Läsionszahl und Charakteristika im MRT

Von 21 untersuchten Probanden hatten 20 eine MRT erhalten.

4.4.1 Kortikale Läsionen

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 hatten von 20 untersuchten Probanden 12 Probanden (57,1%) keine kortikalen Läsionen. Bei 8 Probanden (38,1%) zeigte sich Folgendes: Minimum: 0; Maximum: 5; Mittelwert: 0,85; Median: 0; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,348. 1 Wert (4,8%) fehlt. Jeweils 3 Probanden (14,3%) hatten 1 oder 2 Läsionen, je 1 Proband (4,8%) hatte 3 oder 5 Läsionen.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich, verglichen mit Untersuchungszeitpunkt 1, keine Veränderungen der kortikalen Läsionszahl.

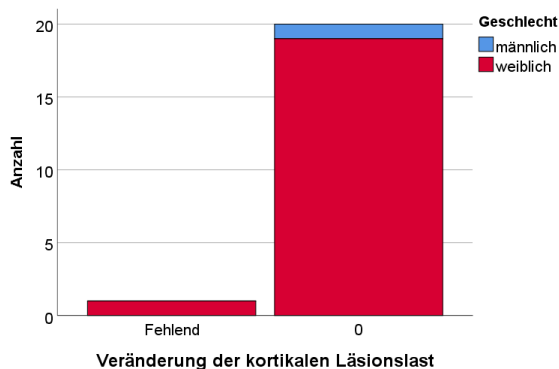


Abbildung 1:

Anzahlsänderung der kortikalen Läsionslast zwischen UZ 1 und UZ 2: „0“ $\hat{=}$ keine Veränderung

4.4.2 Subkortikale Läsionen

Die Auszählung der subkortikalen Läsionen zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab Folgendes: Minimum: 0; Maximum: 68; Mittelwert: 8,50; Median: 4,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 15,049. 1 Wert (4,8%) fehlt.

Die Auswertung der MRT des Untersuchungszeitpunktes 2 zeigte für 20 Probanden (95,2%) folgende Anzahl an subkortikalen Läsionen: Minimum: 0; Maximum: 69; Mittelwert: 8,55; Median: 4,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 15,299. 1 Wert (4,8%) fehlt.

Die Veränderungen der subkortikalen Läsionslast zeigte bei 20 Probanden (95,2%) folgende Werte: Minimum: -1; Maximum: 1; Mittelwert: 0,05; Median: 0,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,394.

Die Probanden zeigten also im Durchschnitt eine Zunahme der subkortikalen Läsionen um 0,05 und somit eine Verschlechterung. 2 Probanden (9,5%) zeigten

eine Zunahme (Verschlechterung) der subkortikalen Läsionslast um jeweils 1 Läsion. Eine Probandin verringerte (Verbesserung) ihre Läsionszahl um 1 Läsion. Bei 17 Probanden (81,0%; davon 1 männlicher Proband) konnte keine Veränderung der Läsionszahl eruiert werden.

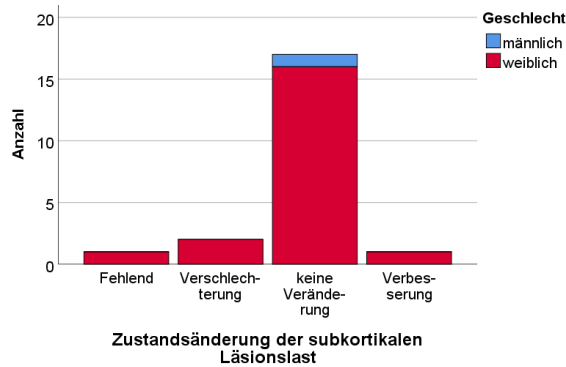


Abbildung 2:

Zustandsänderung der subkortikalen Läsionslast zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

4.4.3 Marklagerläsionen

Die Evaluation der Marklagerläsionen von 20 Probanden (95,2%) zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab eine große Spannweite an Läsionen: Minimum: 1; Maximum: 35; Mittelwert: 17,05; Median: 15,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 9,512. 1 Wert (4,8%) fehlt. Bei dem männlichen Probanden waren 14 Marklagerläsionen erkennbar.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich für 20 Probanden (95,2%) folgende Ergebnisse bei der Auswertung der Marklagerläsionen: Minimum: 1; Maximum: 35; Mittelwert: 17,15; Median: 15,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 9,702. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband hatte 14 Läsionen.

Die Veränderungen der Marklagerläsionen ergaben für 20 Probanden folgende Werte: Minimum: -2; Maximum: 2; Mittelwert: 0,10; Median: 0,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,718. 1 Wert (4,8%) fehlt.

Diese Werte lassen folgern, dass das Patientenkollektiv nach Ablauf eines Jahres durchschnittlich 0,10 Läsionen mehr aufweist. 2 Probandinnen (9,5%) weisen 1 Läsion, 1 Probandin (4,8%) weist 2 Läsionen mehr auf. Bei 16 Probanden (76,2%; davon ein männlicher Proband) hat sich die Anzahl der Marklagerläsionen nicht verändert. 1 Probandin (4,8%) weist 2 Läsionen weniger auf.

3 Probanden (14,3%) zeigten eine Zunahme (Verschlechterung) der Anzahl ihrer Marklagerläsionen, 1 Proband (4,8%) zeigte eine Abnahme (Verbesserung) der

Anzahl. 16 Probanden (76,2%) zeigten keine Änderung der Anzahl der Marklagerläsionen. Der männliche Proband zeigte keine Veränderung.

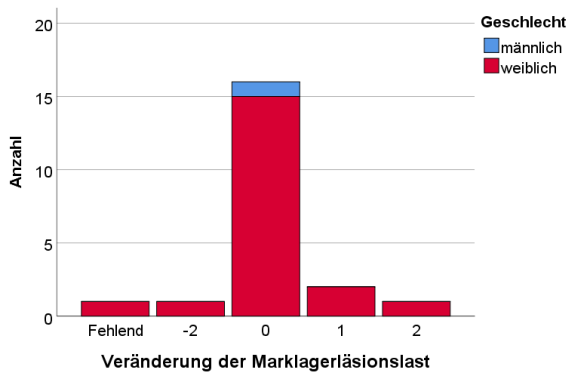


Abbildung 3:

Anzahlsänderung der Marklagerläsionslast zwischen UZ 1 und UZ 2: x-Achse entspricht der numerischen Anzahlsänderung (+1/+2 \triangleq Zunahme der Läsionslast; -1 \triangleq Abnahme der Läsionslast)

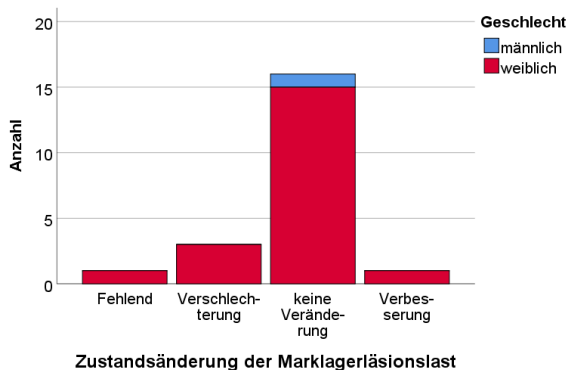


Abbildung 4:

Zustandsänderung der Marklagerläsionslast zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

4.4.4 Läsionen der weißen Substanz

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab die Auswertung der MRT bei 20 Probanden (95,2%) folgende Läsionszahlen der weißen Substanz: Minimum: 2, Maximum: 100; Mittelwert: 25,55; Median: 21,50; Standardabweichung des Mittelwertes: 21,145. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband hatte 18 Läsionen in der weißen Substanz.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 fand sich für 19 Probanden (90,5%) folgendes Ergebnis: Minimum: 2; Maximum: 103; Mittelwert: 25,75; Median: 21,50; Standardabweichung des Mittelwertes: 21,655. Der männliche Proband wies unverändert 18 Läsionen auf.

Die Veränderung der Anzahl der Läsionen der weißen Substanz zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und Untersuchungszeitpunkt 2 wies für 19 Probanden (90,5%) folgende Ergebnisse auf: Minimum: -2; Maximum: 3; Mittelwert: 0,21;

Median: 0,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,918. Der männliche Proband wies keine Veränderung der Anzahl der Läsionen in der weißen Substanz auf.

Es kam damit zu einer durchschnittlichen Läsionszunahme um 0,21 Läsionen innerhalb eines Jahres.

Von 19 Probanden (90,5%) zeigte 1 Proband (4,8%) eine Verbesserung (Abnahme) seiner Läsionsanzahl in der weißen Substanz, 14 Probanden (66,7%) zeigten keine Veränderung und 4 Probanden (19,0%) zeigten eine Verschlechterung (Zunahme). Der männliche Proband zeigte keine Veränderung in der Anzahl der Läsionen der weißen Substanz.

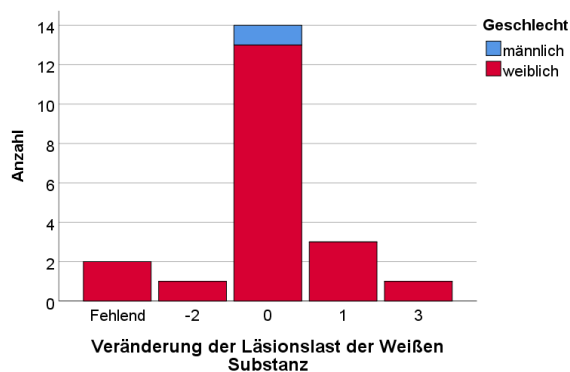


Abbildung 5:
Anzahlsänderung der Läsionslast der Weißen Substanz zwischen UZ 1 und UZ 2: x-Achse entspricht der numerischen Anzahlsänderung (+1/+3 $\hat{=}$ Zunahme der Läsionslast; -2 $\hat{=}$ Abnahme der Läsionslast)

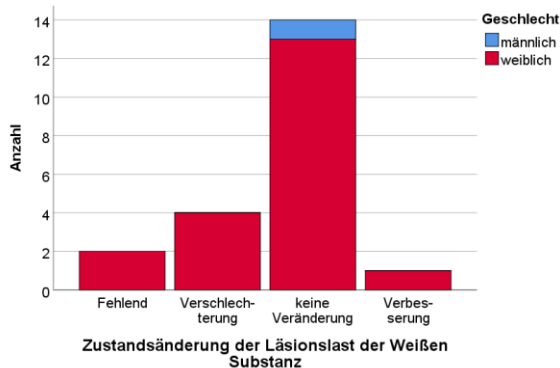


Abbildung 6:
Zustandsänderung der Läsionslast der Weißen Substanz zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

4.5 Klinisch-neurologische Untersuchung

4.5.1 EDSS

Die deskriptive Statistik des EDSS zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab folgende Werte: Minimum 0,0; Maximum 3,0; Mittelwert 1,929; Median 2,0; Standardabweichung des Mittelwertes 0,8106. Der männliche Proband hatte einen EDSS von 3,0.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigte sich in der Verteilung des EDSS Folgendes: Minimum: 0,0; Maximum: 4,5; Mittelwert: 1,976; Median: 2,0; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,2194. Der männliche Proband hatte den EDSS-Wert 3,0.

4 Probanden (19,0%) hatten einen EDSS-Wert über 3,0. Dies entspricht definitionsgemäß keiner benignen MS: 2 Probanden (9,5%) hatten einen EDSS von 3,5; je 1 Proband (je 4,8%) wies einen Wert von 4,0 oder 4,5 auf.

Die Veränderung des EDSS zeigte bei 21 Probanden von Untersuchungszeitpunkt 1 auf Untersuchungszeitpunkt 2 folgende Werte: Minimum: -2,0; Maximum: 2,0; Mittelwert: 0,048; Median: 0,000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,907. Die Probanden zeigten also im Mittel eine Zunahme des EDSS um 0,048 Punkte. Bei dem männlichen Probanden veränderte sich der EDSS nicht.

Der EDSS der 21 Probanden verschlechterte sich im Laufe eines Jahres bei 9 Probanden (42,9%), verbesserte sich bei 7 Probanden (33,3%) und blieb bei 5 Probanden (23,8%) gleich.

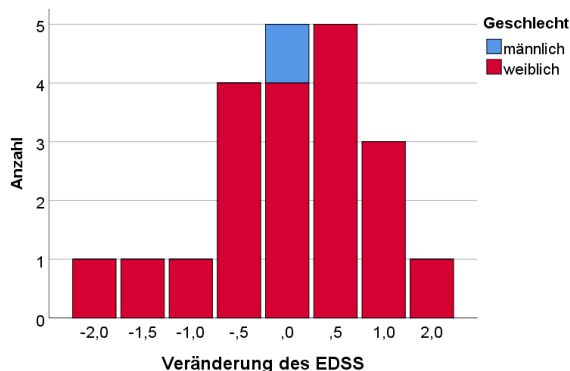


Abbildung 7:
Veränderung des EDSS zwischen UZ 1 und UZ 2: x-Achse entspricht der Score-Änderung (+0,5/+1,0/+2,0 $\hat{=}$ Zunahme des Scores, -0,5/-1,0/-1,5//-2,0 $\hat{=}$ Abnahme des Scores)

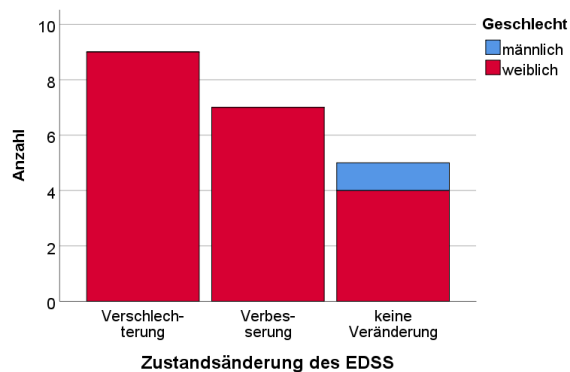


Abbildung 8:
Zustandsänderung des EDSS zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

4.5.2 MSFC

4.5.2.1 T25W-Test

Folgende Ergebnisse zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigten 19 der 21 Probanden im T25W-Test: Minimum 3,5 s; Maximum: 6,4 s; Mittelwert: 4,93 s; Median: 4,95 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,80759 Der männliche Proband brauchte 6,4 s.

Bei einer Durchschnittszeit von Gesunden zwischen 2,8 und 5,2 s (Phan-Ba et al., 2011) ergibt sich daher im Vergleich zu gesunden Probanden eine normale Zeit für 11 Patienten (52,4%) und eine pathologisch verlängerte Zeit für 8 Patienten (38,1%). Die Werte von 2 Patienten (9,5%) fehlen. Der männliche Patient weist eine pathologisch verlängerte Zeit für die Gehstrecke auf.

Im Vergleich zu anderen MS-Patienten mit einem bestimmten EDSS ergibt sich nach (Phan-Ba et al., 2011) folgendes Bild: 17 Probanden (81,0%) hatten keine pathologisch verlängerte Zeit und 2 Probanden (9,5%) hatten eine pathologische Zeit. 2 Werte (9,5%) fehlen. Die Zeit des männlichen Probanden war nicht pathologisch.

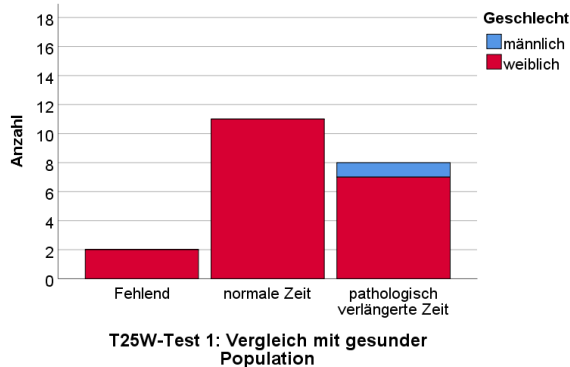


Abbildung 9:

Zeitmessung im T25W-Test zum UZ 1: Relativer Vergleich mit der benötigten Zeit einer gesunden Population („normale Zeit“)

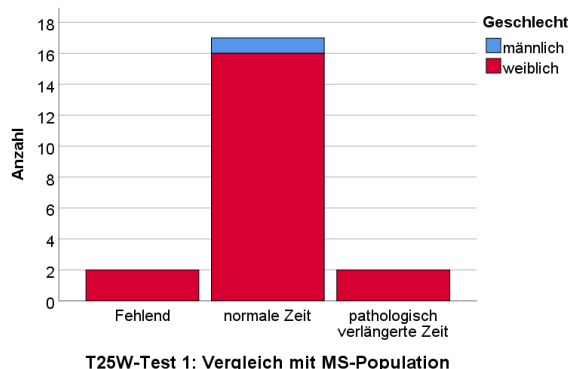


Abbildung 10:

Zeitmessung im T25W-Test zum UZ 1: Relativer Vergleich mit der benötigten Zeit einer an MS erkrankten Population („normale Zeit“)

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab sich folgendes Bild: Minimum: 3,95 s; Maximum: 8,20 s; Mittelwert: 5,39 s; Median: 5,24 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,28334 s. Die Werte von 6 Probanden (28,6%) fehlen. Der männliche Proband brauchte 5,90 s.

Daraus ergibt sich im Vergleich mit Gesunden eine normale Zeit für 7 Probanden (33,3%) und eine pathologisch verlängerte Zeit für 8 Probanden (38,1%). Die Werte von 6 Probanden (28,6%) fehlen. Der männliche Proband weist eine pathologisch verlängerte Zeit für die Gehstrecke auf.

Im Vergleich zu MS-Patienten zeigte sich im T25W-Test bei der zweiten Untersuchung folgendes: 12 Probanden (57,1%) waren im nicht-pathologischen Bereich und 3 Probanden (14,3%) waren pathologisch. 6 Werte (28,6%) fehlen. Die Zeit des männlichen Probanden war nicht pathologisch.

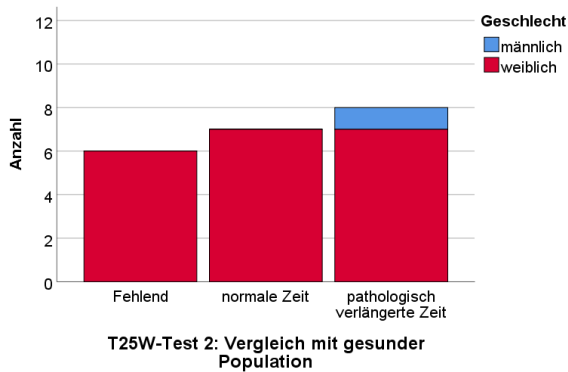


Abbildung 11:
Zeitmessung im T25W-Test zum UZ 2:
Relativer Vergleich mit der benötigten Zeit einer gesunden Population („normale Zeit“)

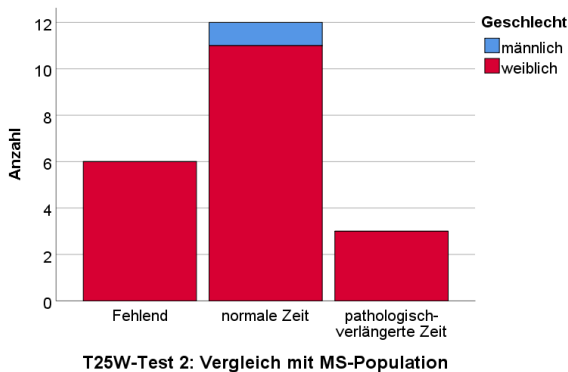


Abbildung 12:
Zeitmessung im T25W-Test zum UZ 2:
Relativer Vergleich mit der benötigten Zeit einer an MS erkrankten Population („normale Zeit“)

13 von 21 Probanden wurden an beiden Untersuchungszeitpunkten gemessen. Hierbei ergaben sich folgende Veränderungen in Sekunden: Minimum: -1,65; Maximum: 2,75; Mittelwert: 0,2227; Median: 0,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,2827. Das Patientenkollektiv hat sich also durchschnittlich um 0,22 Sekunden verschlechtert. Die Zeit, die für eine Gehstrecke von 25 Fuß (entspricht ca.

7,5 m) benötigt wird, hat sich bei 6 Probanden (28,6%) verschlechtert, bei 5 Probanden (23,8%) verbessert und ist bei 2 Probanden (9,5%) gleich geblieben.

In Bezug auf pathologische Werte im Vergleich mit gesunden Probanden zeigten die Probanden folgende Verteilung: 4 Probanden (19,0%) blieben im Nicht-pathologischen, 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich ins Nicht-pathologische, 5 Probanden (23,8%) blieben im Pathologischen und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich ins Pathologische. 8 Werte (38,1%) fehlen.

Der Vergleich mit MS-Patienten ergab dieses Bild: 5 Probanden (23,8%) blieben im nicht-pathologischen Bereich, 5 Probanden (23,8%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) blieben im Pathologischen und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich ins Pathologische. 8 Werte (38,1%) fehlen. Der männliche Proband verbesserte sich in den nicht-pathologischen Bereich.

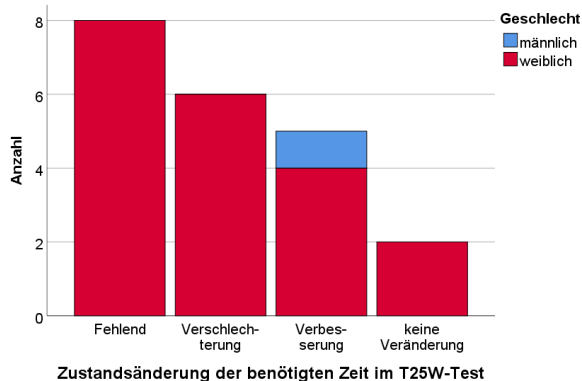


Abbildung 13:

Zustandsänderung der benötigten Zeit im T25W-Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

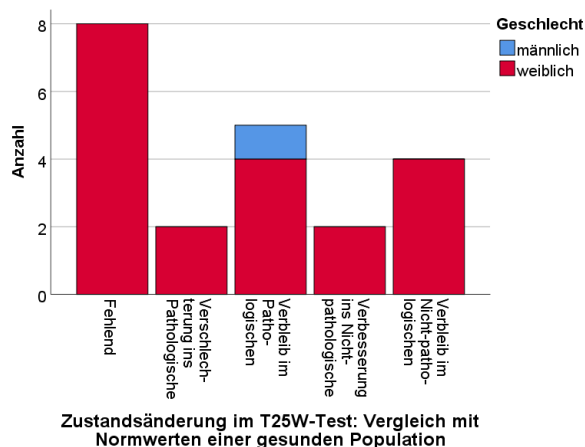


Abbildung 14:

Zustandsänderung der benötigten Zeit im T25W-Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte einer gesunden Population

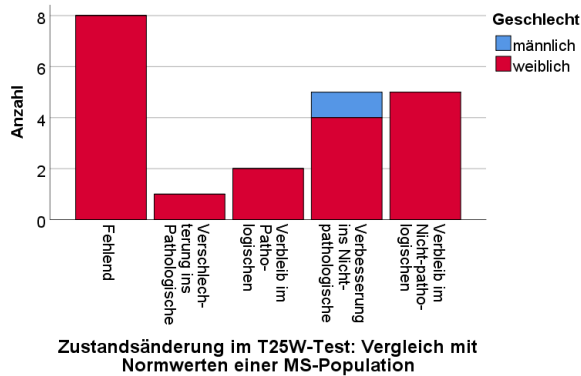


Abbildung 15:
Zustandsänderung der benötigten Zeit im T25W-Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte einer an MS erkrankten Population

4.5.2.2 Nine-Hole-Peg-Test

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich für die rechte Hand folgende Werte: Minimum: 14,00 s; Maximum: 25,75 s; Mittelwert: 18,59 s und Median 18,05 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 3,350. 1 Wert (4,8%) fehlt. Die Zeit des männlichen Probanden (4,8%) beträgt 21,00 s.

Pathologisch waren die Werte von zwei Probandinnen (je 4,8%) mit 24,35 s und 25,75 s. 1 Wert fehlt (4,8%).

Die Testung der linken Hand zum ersten Untersuchungszeitpunkt erfolgte bei 20 von 21 Probanden. Minimum: 13,50 s; Maximum: 25,90 s; Mittelwert: 18,97 s; Median: 18,08 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 3,159 s. Der männliche Proband hatte einen Wert von 16,80 s.

Zwei Werte (9,5%) waren pathologisch. Es fehlt ein Wert (4,8%).

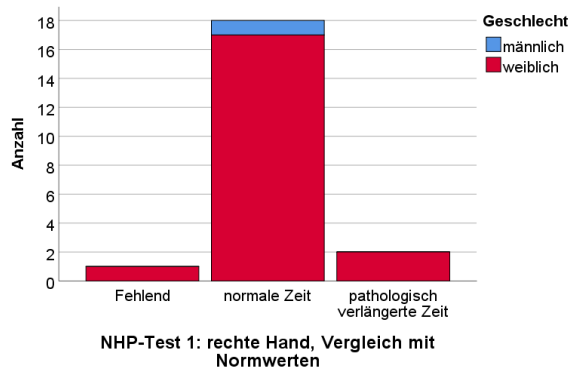


Abbildung 16:
Zeitmessung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der rechten Hand zum UZ 1: Relativer Vergleich mit Normwerten einer gesunden Population („normale Zeit“)

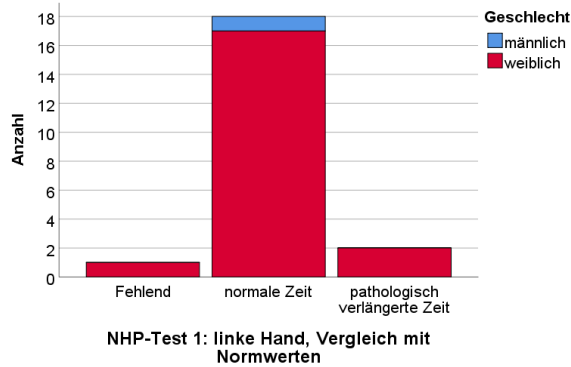


Abbildung 17:

Zeitmessung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der linken Hand zum UZ 1: Relativer Vergleich mit Normwerten einer gesunden Population („normale Zeit“)

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 fanden sich für die rechte Hand folgende Ergebnisse bei 14 Probanden: Minimum: 14,7 s, Maximum: 24,35 s, Mittelwert: 18,49 s, Median: 19,15 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 2,81936 s. Es fehlen sieben Werte (33,3%).

Der Nine-Hole-PegTest mit der linken Hand zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab Folgendes: Minimum: 16,55 s; Maximum: 29,85 s; Mittelwert: 20,38 s; Median: 19,80 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 3,09126 s.

Die Änderung der benötigten Zeit zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 ergab für die rechte Hand folgende Werte: Minimum: -4,25 s; Maximum: 4,85 s; Mittelwert: -0,66 s; Median: -1,15 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 2,43126 s.

Für die linke Hand ergaben sich folgende Änderungen: Minimum: -4,10 s; Maximum: 4,00 s; Mittelwert: 0,46 s; Median: 0,00 s; Standardabweichung des Mittelwertes: 2,05591 s.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten bei Auswertung der Ergebnisse der rechten Hand 13 Probanden (61,9%) keine pathologischen Werte. Ein Wert (4,8%) war mit 24,35 s pathologisch. 7 Werte (33,3%) fehlen.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 waren die Werte für die rechte und linke Hand bei 13 Probanden (61,9%) nicht pathologisch. Pathologisch auffällig war ein Wert (4,8%) mit 29,85 s. Es fehlen sieben Werte (33,3%).

Die relative Verteilung der fehlenden, normwertigen und pathologischen Werte ist somit für die rechte und linke Hand gleich.

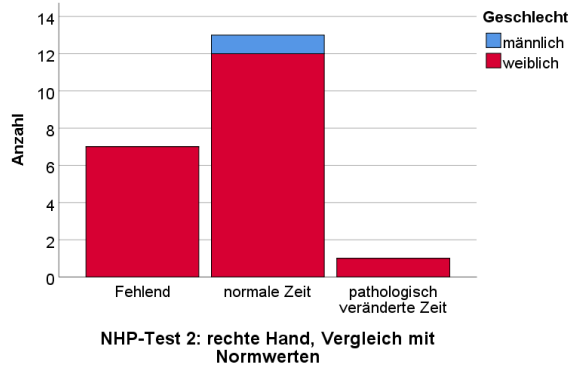


Abbildung 18:
Zeitmessung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der rechten Hand zum UZ 2: Relativer Vergleich mit Normwerten einer gesunden Population („normale Zeit“)

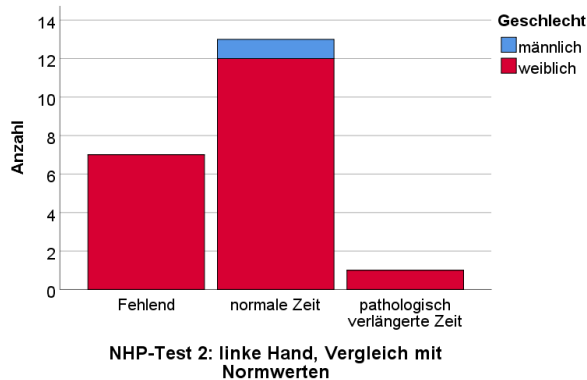


Abbildung 19:
Zeitmessung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der linken Hand zum UZ 2: Relativer Vergleich mit Normwerten einer gesunden Population („normale Zeit“)

Im Nine-Hole-Peg-Test der rechten Hand hat sich im Laufe eines Jahres nur eine Probandin (4,8%) nicht verändert. 4 Probanden (19,0%) verschlechterten sich, das heißt, sie benötigten mehr Zeit für den Nine-Hole-Peg-Test als im Vorjahr. 8 Probanden (28,1%), darunter auch der männliche Proband, zeigten eine Verbesserung, also eine Abnahme der Zeit im Nine-Hole-Peg-Test. 8 Werte (38,1%) fehlen.

Die Ergebnisse für die linke Hand im Nine-Hole-Peg-Test waren folgende: 5 Probanden (23,8%) verbesserten sich, 2 Probanden (9,5%) zeigten keine Veränderung und 6 Probanden (28,6%), darunter auch der männliche Proband, verschlechterten sich. 8 Werte (38,1%) fehlen.

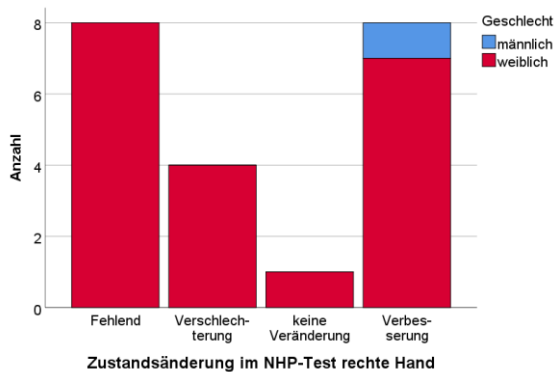


Abbildung 20:
Zustandsänderung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der rechten Hand zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

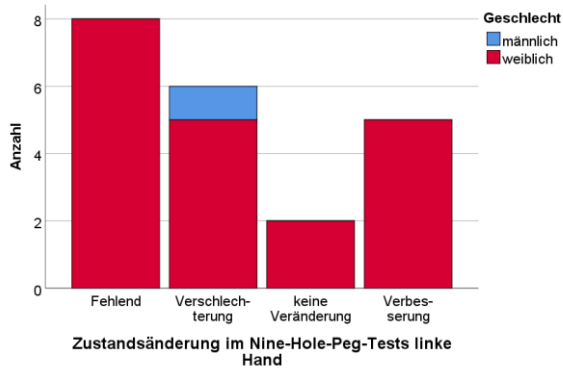


Abbildung 21:
Zustandsänderung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der linken Hand zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

Im Laufe eines Jahres ergaben sich in Bezug auf pathologische Veränderungen im Nine-Hole-Peg-Test der rechten und linken Hand folgende Resultate: 11 Probanden (52,4%) blieben im nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) verbesserte sich in den nicht-pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich. 8 Werte (38,1%) fehlen.

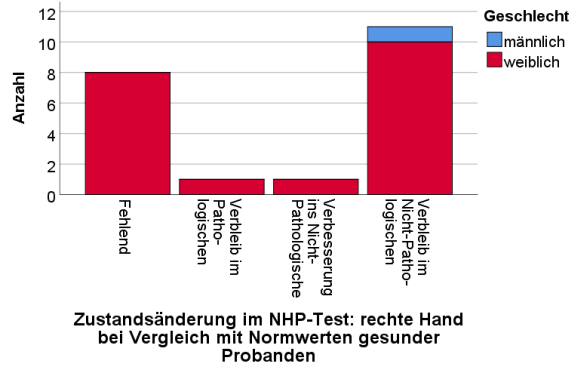


Abbildung 22:
Zustandsänderung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der rechten Hand zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte einer gesunden Population

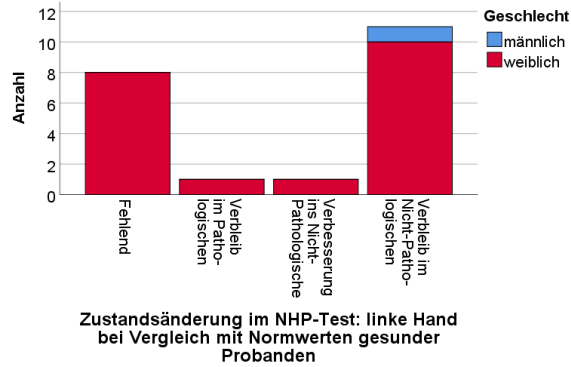


Abbildung 23:
Zustandsänderung der benötigten Zeit im Nine-Hole-Peg-Test der linken Hand zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte einer gesunden Population

4.5.2.3 PASAT3

Den letzten Bestandteil des MSFC stellt Paced Auditory Serial-Addition Task dar. In dieser Studie wurde der PASAT3 benutzt, in dem die Präsentationsrate 3 Sekunden beträgt.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 wurde der PASAT3 von 8 Probanden (38,1%) durchgeführt, 13 Werte (61,9%) fehlen. Es wird jeweils die Anzahl der richtigen Ergebnisse angegeben; maximal können 60 Punkte erreicht werden. Bei der Untersuchung ergaben sich folgende Punktwerte: Minimum: 28; Maximum 58; Mittelwert: 48,63; Median: 53,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 11,326. Der männliche Proband erzielte 50 Punkte.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab sich für 4 Probanden (19,0%) folgendes Bild in Punkten: Minimum: 24; Maximum: 58; Mittelwert: 44,25; Median: 47,50; Standardabweichung: 14,660. 17 Werte (81,0%) fehlen. Der männliche Proband erzielte 44 Punkte.

Zwei Probanden führten zu beiden Untersuchungszeitpunkten den PASAT3 durch, sodass nur deren Ergebnisse verglichen werden können. Die Veränderungen zeigten folgende Ergebnisse: Minimum: -6,00, Maximum: 0,00; Mittelwert: -3,00; Median: -3,00; Standardabweichung: 4,26264. Der männliche Proband verschlechterte sich um 6 Punkte.

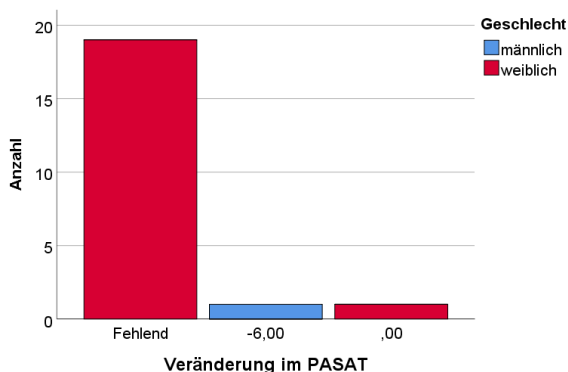


Abbildung 24:

Veränderung der Punktzahl im PASAT3“ zwischen UZ 1 und UZ 2: x-Achse entspricht der Punktzahländerung (0,00 $\hat{=}$ keine Punktzahländerung, -6,00 $\hat{=}$ Abnahme der Punktzahl)

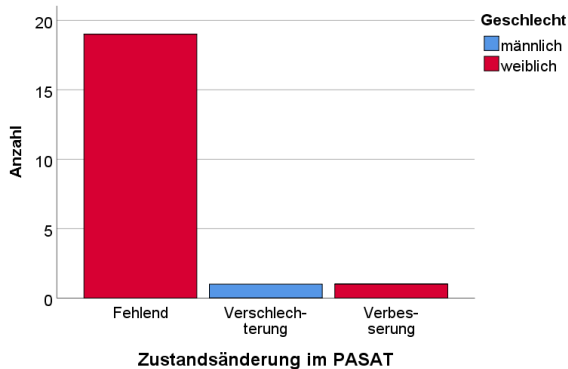


Abbildung 25:

Zustandsänderung der Punktzahl im PASAT3“ zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

4.5.3 Maximale Gehstrecke

Bei der maximalen Gehstrecke wurde untersucht, ob die Patienten mehr oder weniger als 500 m ohne Hilfsmittel gehen können.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab sich für alle Probanden (100%) folgendes: 19 Probanden (90,5%) konnten mehr als 500 m ohne Hilfsmittel gehen; 2 Probanden (9,5%) konnten ohne Hilfsmittel nicht 500 m gehen.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab sich für 14 Probanden (66,7%) folgendes: 5 Probanden (23,8%) konnten mehr als 500 m ohne Hilfsmittel gehen; 9 Probanden (42,9%) konnten ohne Hilfsmittel nicht 500 m gehen. 7 Werte (33,3%) fehlen.

Die maximale Gehstrecke wurde an beiden Untersuchungszeitpunkten bei 14 Probanden (66,7%) getestet. Es fehlen 7 Werte (33,3%). Bei 6 Probanden (28,6%) änderte sich nichts. 8 Probanden (38,1%) zeigten eine Verschlechterung: zum Untersuchungszeitpunkt 1 war eine maximale Gehstrecke über 500 m ohne Hilfsmittel machbar, ein Jahr später nicht mehr. Der männliche Proband zeigte keine Veränderung.

Das bedeutet: Im Laufe eines Jahres blieben 5 Probanden (23,8%) im nicht-pathologischen, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen und 8 Probanden (38,1%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich. 7 Werte (33,3%) fehlen.

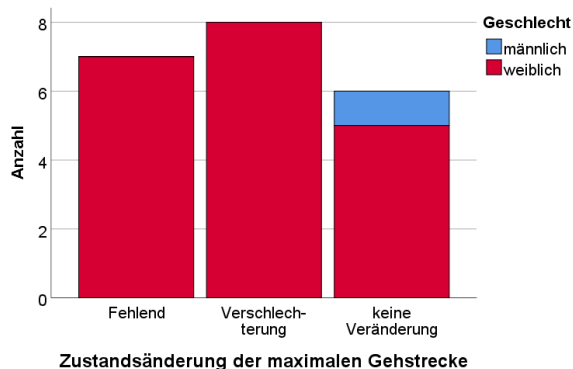


Abbildung 26:
Zustandsänderung der Gehstrecke zwischen UZ 1 und UZ 2: keine Veränderung oder Verschlechterung

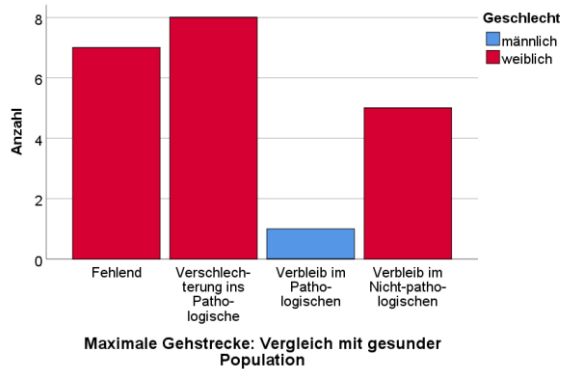


Abbildung 27:
Zustandsänderung der Gehstrecke zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte einer gesunden Population

4.5.4 Neurophysiologische Untersuchung

4.5.4.1 VEPs

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich für das rechte Auge folgende Ergebnisse der P100-Latenz in Millisekunden: Minimum: 106; Maximum: 161; Mittelwert: 127,30; Median: 124,00; Standardabweichung des Mittelwertes: 13,876. Ein Wert fehlt. Drei Probanden (14,3%) hatten den Wert 117 ms; je zwei Probanden (je 9,5%) hatten die Werte 118 ms, 131 ms und 142 ms. Der männliche Proband hatte den Wert 115 ms. Für das linke Auge ergaben sich zum Untersuchungszeitpunkt 1 bei 20 Probanden (95,2%) folgende Werte in Millisekunden: Minimum: 106; Maximum 165; Mittelwert: 130,65; Median: 125,50; Standardabweichung des Mittelwertes: 17,430. Ein Wert (4,8%) fehlt. Die Werte 115 ms, 116 ms, 121 ms und 139 ms waren durch je zwei Probanden (je 9,5%) vertreten. Der männliche Proband hatte den Wert 116 ms.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab sich am rechten Auge bei 17 Probanden (81,0%) Folgendes in Millisekunden: Minimum: 109; Maximum: 157; Mittelwert: 128,12; Median: 123,00; Standardabweichung: 14,534. 4 Werte (19,0%) fehlen. Der Wert 118 ms wurde von zwei Probanden (9,5%) erzielt. Der männliche Proband lag bei 119 ms.

Für das linke Auge ergaben sich zum Untersuchungszeitpunkt 2 bei 17 Probanden (81,0%) folgende Werte in Millisekunden: Minimum: 106; Maximum: 149; Mittelwert: 125,29; Median: 122,00; Standardabweichung: 12,035. 4 Werte (19,0%) fehlen. Die Werte 121 ms und 135 ms waren je zweimal (je 9,5%) vertreten. Der männliche Proband wies den Wert 121 ms auf.

An 16 von 21 Probanden (76,2%) wurde die Untersuchung zu beiden Untersuchungszeitpunkten am rechten Auge durchgeführt. Hierbei ergaben sich

folgende Veränderungen in Millisekunden: Minimum: -3; Maximum: 29; Mittelwert: 4,75; Median: 2,00; Standardabweichung: 8,668. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband veränderte sich um 4 ms.

An 16 von 21 Probanden (76,2%) wurde die Untersuchung zu beiden Untersuchungszeitpunkten am linken Auge durchgeführt. Hierbei ergaben sich folgende Veränderungen in Millisekunden: Minimum: -10; Maximum: 16; Mittelwert: 1,25; Median: 1,00; Standardabweichung: 6,537. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband verschlechterte sich um 5 ms.

Folgende Veränderungen ergaben sich für das rechte Auge: Bei 10 Probanden (47,6%) kam es zu einer Verschlechterung, bei 2 (9,5%) Probanden zu keiner Veränderung und bei 4 (19,0%) Probanden zu einer Verbesserung der P100-Latenz. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband verschlechterte sich.

Am linken Auge kam es bei 9 (42,9%) Probanden zu einer Verschlechterung, bei 1 Probanden (4,8%) zu keiner Veränderung und bei 6 (28,6%) Probanden zu einer Verbesserung der P100-Latenz. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband zeigte eine Verschlechterung.

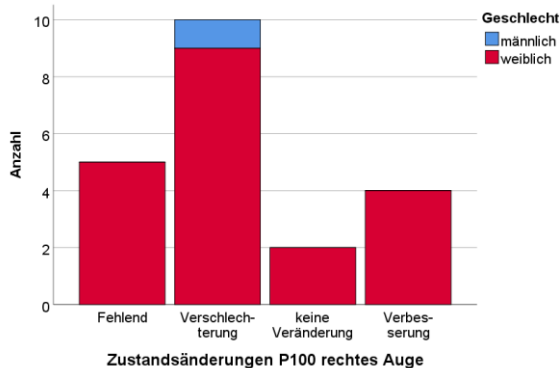


Abbildung 28:

Zustandsänderung der P100-Latenz am rechten Auge zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

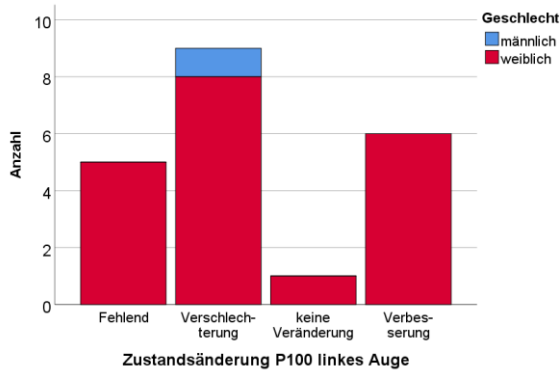


Abbildung 29:

Zustandsänderung der P100-Latenz am linken Auge zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

4.5.4.2 MEPs

Für die Auswertung der MEPs wurde bei der Untersuchung der Central Motor Conduction Time (CMCT) am M. tibialis anterior folgende Tabelle genutzt. Sie besagt, dass für eine Körpergröße bis 160 cm eine Leitungszeit bis zu 16 ms normal sei, für 165 cm bis 17 ms und so fort. Da die CMCT von der Körpergröße abhängig ist, kann keine deskriptive Statistik berechnet werden.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 wurde die Central Motor Conduction Time (CMCT) am rechten M. tibialis anterior bei 18 Probanden (85,7%) ermittelt. Davon zeigten 11 Probanden (52,4%) keine pathologischen Werte; 7 Probanden (33,3%) wiesen pathologische Werte auf. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband zeigte ein nicht-pathologisches Ergebnis.

Am linken M. tibialis anterior zeigten sich für 17 Probanden (81,0%) folgende Ergebnisse: 7 Probanden (33,3%) waren nicht pathologisch; 10 Probanden (47,6%) hatten pathologische Werte. 4 Werte (19,0%) fehlen. Auch hier war der männliche Proband im nicht-pathologischen Bereich.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 waren am rechten M. tibialis anterior von 17 Probanden (81,0%) die Werte von 12 Probanden (57,1%) nicht pathologisch. Die Werte von 5 Probanden (23,8%) waren pathologisch. 4 Werte (19,0%) fehlen. Der männliche Proband war nicht-pathologisch.

Am linken M. tibialis zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt 2 für 17 Probanden (81,0%) folgende Verteilung der Ergebnisse: 9 Probanden (42,9%) wiesen keine pathologischen Werte auf und 8 Probanden (38,1%) wiesen pathologische Werte auf. 4 Werte (19,0%) fehlen. Wieder war der männliche Proband im nicht-pathologischen Bereich.

Ein Vergleich zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 ergab folgende Veränderungen: 10 Probanden (47,6%) verschlechterten sich, 2 Probanden (9,5%) zeigten keine Veränderung und 4 Probanden (19,0%) verbesserten sich. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband verbesserte sich.

Für den linken M. tibialis ant. zeigte der Vergleich Folgendes: 9 Probanden (42,9%) verschlechterten sich, 1 Proband (4,8%) zeigte keine Veränderung und 6 Probanden (28,6%) verbesserten sich. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband verschlechterte sich.

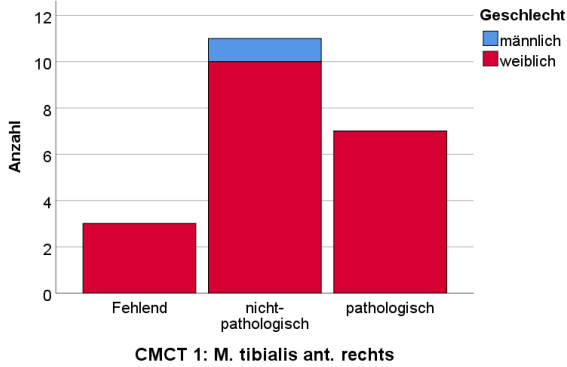


Abbildung 30:

Zeitmessung der CMCT am M. tibialis ant. rechts zum UZ 1 in Bezug auf Normwerte mit einer gesunden Population („nicht-pathologisch“)

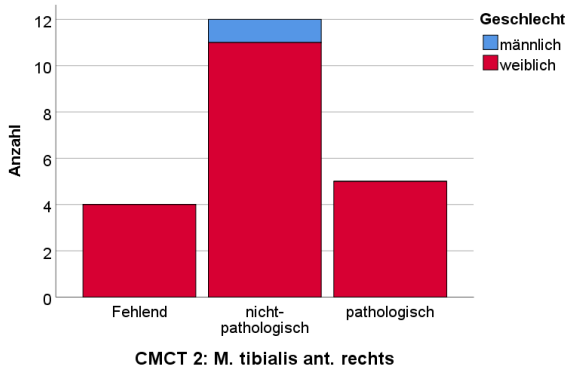


Abbildung 31:

Zeitmessung der CMCT am M. tibialis ant. rechts zum UZ 2 in Bezug auf Normwerte mit einer gesunden Population („nicht-pathologisch“)

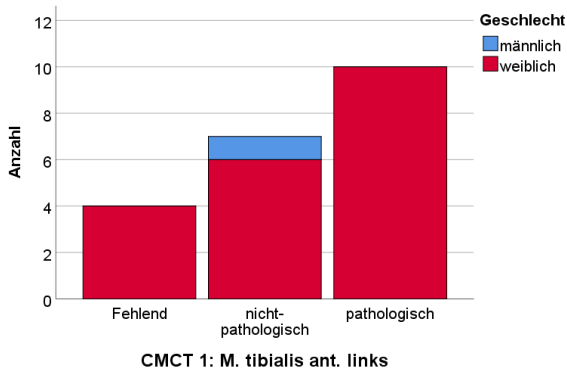


Abbildung 32:

Zeitmessung der CMCT am M. tibialis ant. links zum UZ 1 in Bezug auf Normwerte mit einer gesunden Population („nicht-pathologisch“)

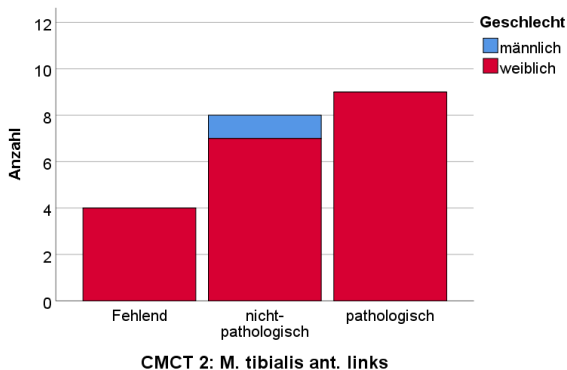


Abbildung 33:

Zeitmessung der CMCT am M. tibialis ant. links zum UZ 2 in Bezug auf Normwerte mit einer gesunden Population („nicht-pathologisch“)

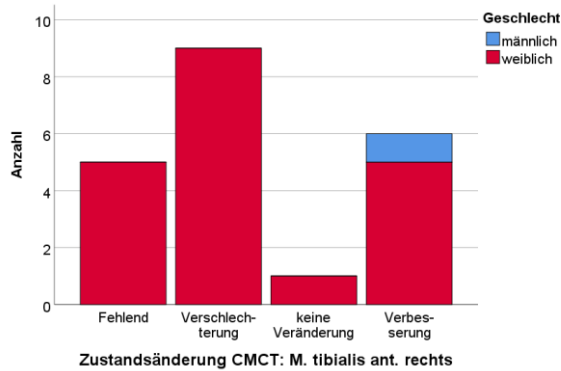


Abbildung 34:

Zustandsänderung der CMCT am M. tibialis ant. rechts zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

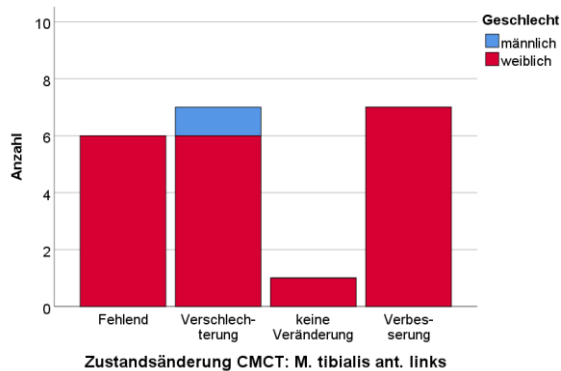


Abbildung 35:

Zustandsänderung der CMCT am M. tibialis ant. links zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

Die Veränderungen der CMCT am rechten M. tibialis anterior zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten für 16 Probanden (76,2%) folgende Werte: 12 Probanden (57,1%) blieben im nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich ins Pathologische und 3 Probanden (14,3%) blieben im pathologischen Bereich. 5 Werte (23,8%) fehlen. Der männliche Proband zeigte am rechten M. tibialis anterior keine Veränderung der CMCT und blieb somit im nicht-pathologischen Bereich.

Die Veränderungen der CMCT am M. tibialis anterior links zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten für 15 Probanden (71,4%) folgende Ergebnisse: 8 Probanden (38,1%) blieben im nicht-pathologischen, 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) blieben im pathologischen und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich. Der männliche Proband zeigte am linken M. tibialis anterior keine Veränderung der CMCT und blieb somit im nicht-pathologischen Bereich.

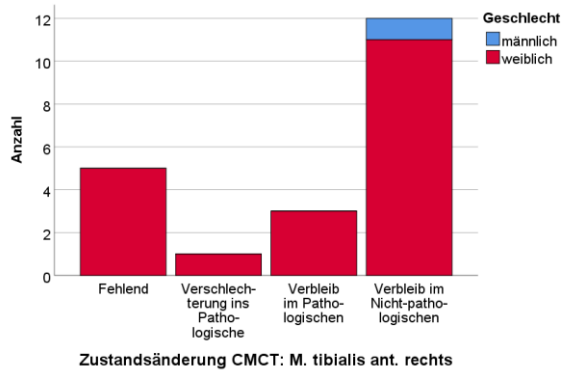


Abbildung 36:
Zustandsänderung der CMCT am M. tibialis ant. rechts zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

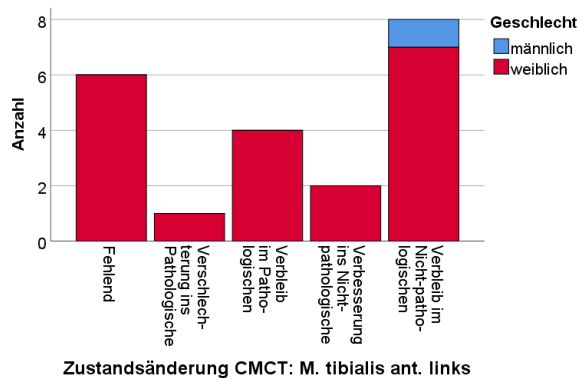


Abbildung 37:
Zustandsänderung der CMCT am M. tibialis ant. links zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6 Neuropsychologische Untersuchung

Im Folgenden werden die neuropsychologischen Tests analysiert. Um sie besser miteinander vergleichen zu können, werden Z-Scores benutzt. In der Tabelle wurden dafür die Anzahl der Fälle (n), das Minimum, das Maximum, der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung benutzt. Die genaue Analyse der neuropsychologischen Tests folgt, ein Überblick findet sich im Tabellenanhang (s. Tabelle 7).

4.6.1 Intelligenzquotient (IQ)

Für den Intelligenzquotienten gelten folgende Normwerte: unter 85 Punkte bedeutet unterdurchschnittlich, 85-114 Punkte bedeuten durchschnittlich und über 114 Punkte bedeutet überdurchschnittlich.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 wurde der IQ bei allen Probanden (100%) erhoben. Hierbei ergaben sich folgende Werte: Minimum: 67; Maximum: 142; Mittelwert: 97,33; Median: 101,00; Standardabweichung: 17,853. Die Werte 101, 104 und 106 waren jeweils zweimal (je 9,5%) vertreten. Der männliche Proband hatte einen IQ-Wert von 118.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 war der IQ von 2 Probanden (9,5%) überdurchschnittlich, von 13 Probanden (61,9%) durchschnittlich und von 6 Probanden (28,6%) unterdurchschnittlich. Der männliche Proband lag im überdurchschnittlichen Bereich.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich nach Auswertung aller 21 Probanden (100%) diese Ergebnisse: Minimum: 79; Maximum: 146; Mittelwert: 108,71; Median: 111,00; Standardabweichung: 19,048. Der männliche Proband hatte einen Wert von 112.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 waren also 8 Probanden (38,1%) überdurchschnittlich, 10 Probanden (47,6%) durchschnittlich und 3 Probanden (14,3%) unterdurchschnittlich. Der männliche Proband lag im Durchschnittsbereich.

Ein longitudinaler Vergleich des IQs über zwei Untersuchungszeitpunkte im Abstand von einem Jahr zeigt folgende Veränderungen: Im Mittel veränderte sich der IQ um 11,38 Punkte mit einem Minimum von -16 und einem Maximum von 42. Der Median liegt bei 12,00, die Standardabweichung bei 12,986 und der Standardfehler des Mittelwertes bei 2,834. Der männliche Proband hatte einen Wert von -6, das bedeutet eine Verschlechterung des IQs um 6 Punkte. Im Gesamten verschlechterten sich 3 Probanden (14,3%); die restlichen 18 Probanden (85,7%) verbesserten ihre Punktzahl.

Hinsichtlich der Bereiche überdurchschnittlich, durchschnittlich und unterdurchschnittlich ergab sich folgende Veränderung: 1 Proband (4,8%) blieb im Überdurchschnittlichen, 7 Probanden (33,3%) verbesserten sich ins Überdurchschnittliche, 6 Probanden (28,6%) blieben im durchschnittlichen Bereich, 3 Probanden (14,3%) verbesserten sich in den durchschnittlichen Bereich, 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den durchschnittlichen Bereich und 3 Probanden (14,3%) blieben im Unterdurchschnittlichen.

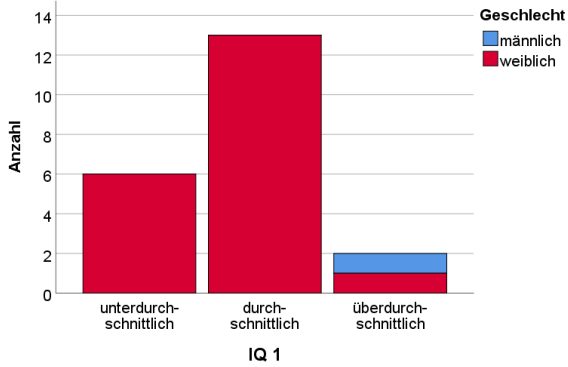


Abbildung 38:

Verteilung des IQs zum UZ 1 in Bezug auf Normwerte

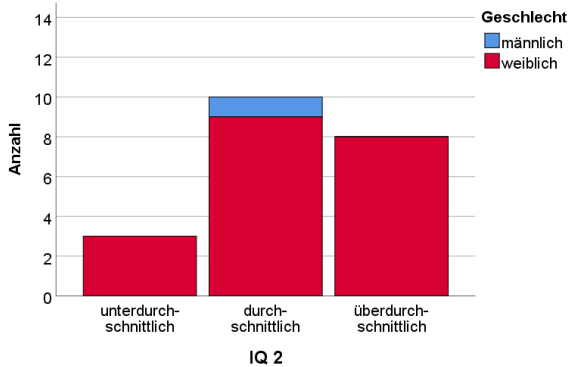


Abbildung 39:

Verteilung des IQs zum UZ 2 in Bezug auf Normwerte

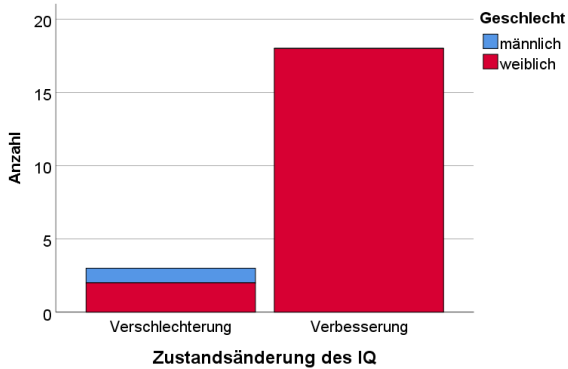


Abbildung 40:

Veränderung des IQs zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

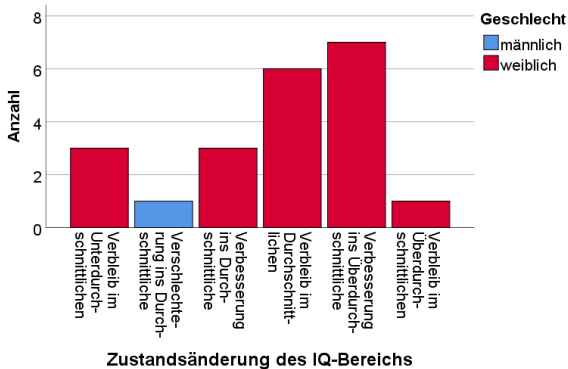


Abbildung 41:

Zustandsänderung des IQs zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.2 Wechsler Logical Memory Test

Die Durchführung des Wechsler Logical Memory Test erfolgte zu beiden Untersuchungszeitpunkten an allen 21 Probanden (100%) sofort, nach 30 Minuten und darauffolgend als Wiedererkennung.

4.6.2.1 Wechsler Logical Memory Test: Sofortiger Abruf

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich beim Wechsler Logical Memory Test nach dem sofortigen Abruf folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 1,70; Mittelwert: -0,8524; Median: -0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,27969. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -2,30.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,8524 Standardabweichungen schlechter war als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband lag um 2,30 Standardabweichungen unter der Norm.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,70; Maximum: 1,00; Mittelwert: -0,7381; Median: -0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,98716. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -1,70.

Im Mittel waren die Probanden also um 0,7381 Standardabweichungen schlechter als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband war um 1,70 Standardabweichungen schlechter.

Die Veränderungen im Wechsler Logical Memory Test beim sofortigen Abruf zeigen folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,00; Maximum: 2,30; Mittelwert: 0,1143; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,96140. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung um 0,60 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserten sich die Probanden von Untersuchungszeitpunkt 1 auf Untersuchungszeitpunkt 2 um 0,1143 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,60 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 9 Probanden (42,9%) eine Verbesserung der Standardabweichung, bei 4 Probanden (19,0%) keine Veränderung und bei 8 Probanden (38,1%) eine Verschlechterung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 8 Probanden (38,1%) innerhalb des nicht-pathologischen Bereichs, 5 Probanden (23,8%) verbesserten sich aus dem Pathologischen in das Nicht-Pathologische, 3 Probanden (14,3%) zeigten eine

Aggravation ins Pathologische und 5 Probanden (23,8%) verblieben im Pathologischen. Der männliche Proband blieb im pathologischen Bereich.

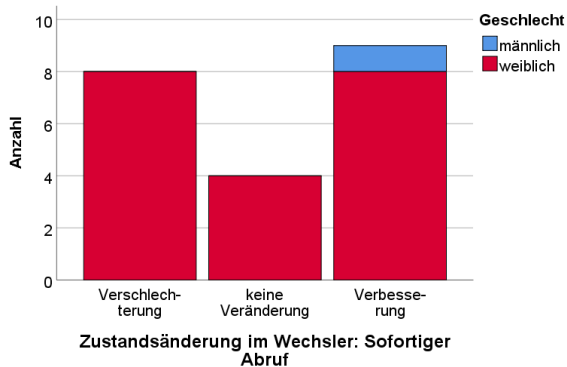


Abbildung 42:

Zustandsänderung im Wechsler-Test:
Sofortiger Abruf zwischen UZ 1 und UZ 2:
Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

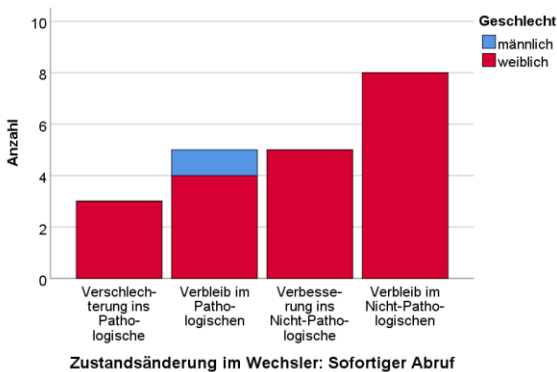


Abbildung 43:

Zustandsänderung im Wechsler-Test:
Sofortiger Abruf zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.2.2 Wechsler Logical Memory Test: Abruf nach 30 Minuten

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 0,30; Mittelwert: -1,4476; Median: -1,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,08241. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -1,30 auf.

Dieses Ergebnis zeigt, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 1,4476 Standardabweichungen schlechter ist als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband lag um 1,30 Standardabweichungen unter dem Normwert.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 0,00; Mittelwert: -0,7714; Median: -0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,92744. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -1,00 auf.

Der Mittelwert zeigt, dass die Patienten im Mittel um 0,7714 Standardabweichungen schlechter sind als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband wich um -1,00 Standardabweichungen von der Norm ab.

Die Veränderungen im Wechsler Logical Memory Test beim Abruf nach 30 Minuten zeigten folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -0,40; Maximum: 3,00; Mittelwert: 0,6762; Median: 0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,93750. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,30 Standardabweichungen. Im Mittel kam es also zu einer Verbesserung um 0,6762 Standardabweichungen. Bei 4 Probanden (19,0%) zeigte sich eine Verschlechterung, bei 4 Probanden (19,0%) zeigte sich keine Veränderung und bei 13 Probanden (61,9%) zeigte sich eine Verbesserung der Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 6 Probanden (28,6%) im nicht-pathologischen Bereich, 9 Probanden (42,9%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 5 Probanden (23,8%) blieben im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

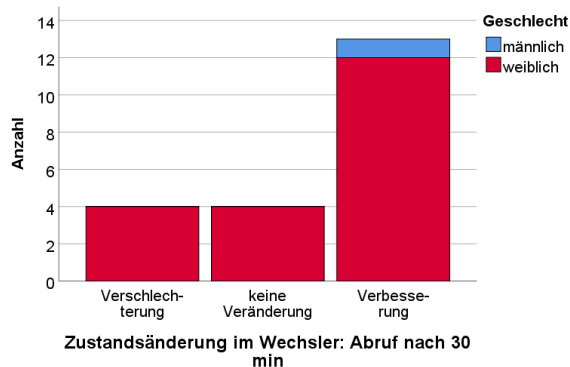


Abbildung 44:
Zustandsänderung im Wechsler-Test: Abruf nach 30 min zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

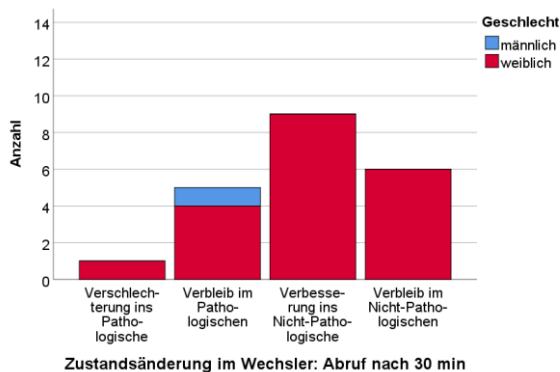


Abbildung 45:
Zustandsänderung im Wechsler-Test: Abruf nach 30 min zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.2.3 Wechsler Logical Memory Test: Wiedererkennung

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich für die Wiedererkennung, die im Anschluss an den Abruf nach 30 Minuten durchgeführt wurde, folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 0,6; Mittelwert: -0,5952; Median: -0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,02004. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -1,30 auf.

Diese Werte zeigen, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,5952 Standardabweichungen schlechter war als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband war um 1,30 Standardabweichungen schlechter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich für die Wiedererkennung folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 0,60; Mittelwert: -0,4429; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,99778. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,70 auf.

Somit hat das Patientenkollektiv im Mittel eine Standardabweichung von -0,4429 im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Differenz des männlichen Probanden zur Normalbevölkerung betrug -0,70 Standardabweichungen.

Die Veränderungen in der Wiedererkennung im Wechsler Logical Memory Test zeigten folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,30; Maximum: 1,80; Mittelwert: 0,1524; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,89477. Der männliche Proband veränderte sich um 0,60 Standardabweichungen.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass sich das Patientenkollektiv im Mittel um 0,1524 Standardabweichungen verbessert hat. Der männliche Proband zeigte eine Verbesserung um 0,60 Standardabweichungen.

Von allen 21 Probanden zeigte sich bei 9 Probanden (42,9%) eine Verbesserung ihres Ergebnisses, bei 5 Probanden (23,8%) zeigte sich keine Veränderung und bei 7 Probanden (33,3%) zeigte sich eine Verschlechterung. Der männliche Proband zeigte eine Verbesserung seines Testergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 12 Probanden (57,1%) im nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) blieben im pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

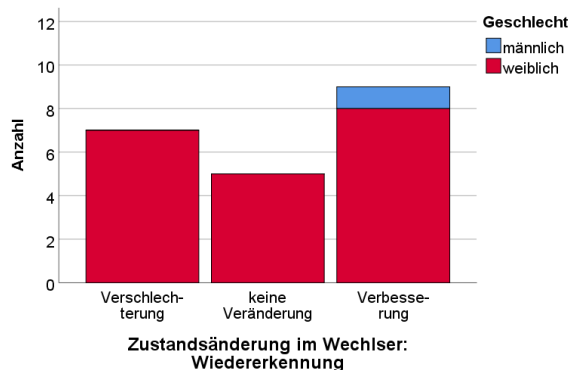


Abbildung 46:

Zustandsänderung im Wechsler-Test:
Wiedererkennung zwischen UZ 1 und UZ 2:
Verbesserung, keine Veränderung oder
Verschlechterung

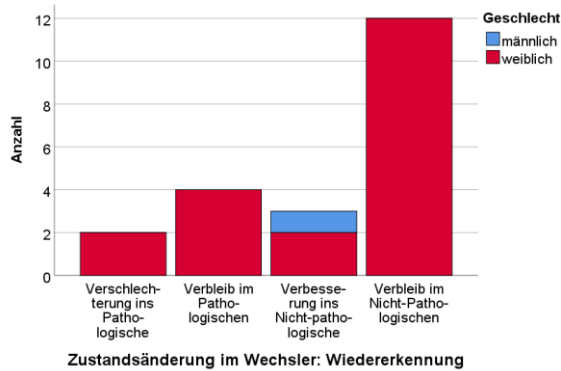


Abbildung 47:

Zustandsänderung im Wechsler-Test:
Wiedererkennung zwischen UZ 1 und UZ 2 in
Bezug auf Normwerte

4.6.3 Rey Complex Figure Test

4.6.3.1 Rey Complex Figure Copy

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich im Rey Complex Figure Copy Test für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: -0,10; Mittelwert: -1,1490; Median: -1,1000; Standardabweichung: 0,91292. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,30 auf.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Mittelwert des Kollektivs um 1,1490 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich für alle 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 0,20; Mittelwert: -1,8000; Median: -1,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,96073. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -2,60 auf.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 liegen die Probanden also um 1,8000 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Normalbevölkerung. Der männliche Proband weicht um -2,60 Standardabweichungen von der Norm ab.

Die Veränderungen im Rey Complex Figure Copy Test weisen folgende Werte in Standardabweichungen auf: Minimum: -2,30; Maximum: 0,80; Mittelwert: -0,6510; Median: -0,6000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,78040. Das Testergebnis des männlichen Probanden veränderte sich um -2,30 Standardabweichungen.

Im Mittel verschlechterte sich das Patientenkollektiv um 0,6510 Standardabweichungen, der männliche Proband um 2,30 Standardabweichungen.

Im Gesamten zeigte sich bei 14 Probanden (66,7%) eine Verschlechterung, bei 4 Probanden (19,0%) keine Veränderung und bei 3 Probanden (14,3%) eine Verbesserung der Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 4 Probanden (19,0%) im nicht-pathologischen Bereich, 11 Probanden (52,4%) blieben im pathologischen Bereich und 6 Probanden (28,6%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

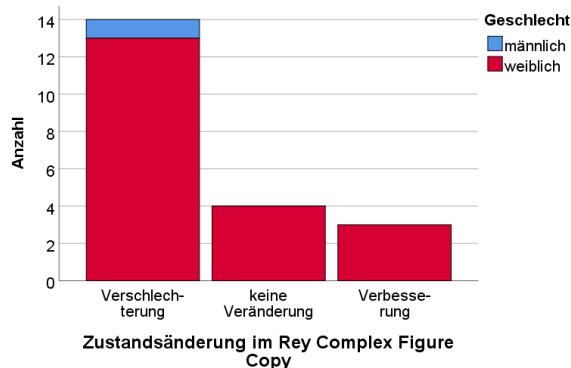


Abbildung 48:

Zustandsänderung im Rex Complex Figure Copy Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

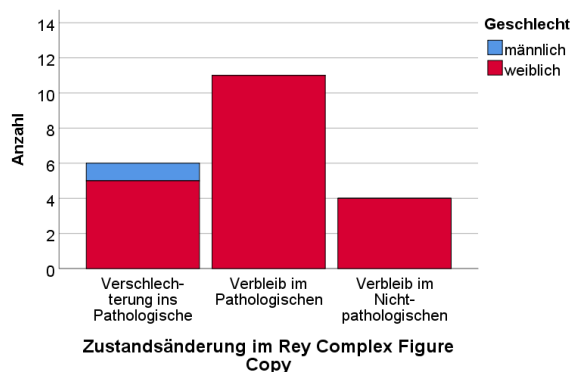


Abbildung 49:

Zustandsänderung im Rex Complex Figure Copy Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.3.2 Rey Complex Figure Retention

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich im Rey Complex Figure Retention Test für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,20; Maximum: 1,10; Mittelwert: -0,0286; Median: -0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,59342. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von 0,30.

Der Mittelwert zeigt, dass das Patientenkollektiv um 0,0286 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband lag um 0,30 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,60; Maximum: 1,40; Mittelwert: 0,0571; Median: 0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,65005. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,30 auf.

Somit zeigt sich, dass die Probanden im Durchschnitt 0,0571 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegen, dieser also ziemlich genau entsprechen. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen unter der Norm.

Die Veränderungen im Rey Complex Figure Retention Test zeigten folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,80; Maximum: 1,90; Mittelwert: 0,0857; Median: 0,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,98605. Der männliche Proband wies eine Veränderung von -0,60 Standardabweichungen auf.

Im Mittel zeigte sich eine Verbesserung des Patientenkollektivs um 0,0857 Standardabweichungen. Der männliche Proband verschlechterte sich um 0,60 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 13 Probanden (61,9%) eine Verbesserung und bei 8 Probanden (38,1%) eine Verschlechterung ihres Testergebnisses und somit ihrer Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 19 Probanden (90,5%) im nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) verbesserte sich in den nicht-pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

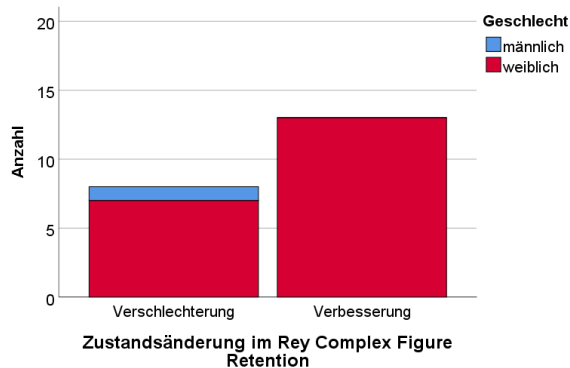


Abbildung 50:

Zustandsänderung im Rex Complex Figure Retention Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

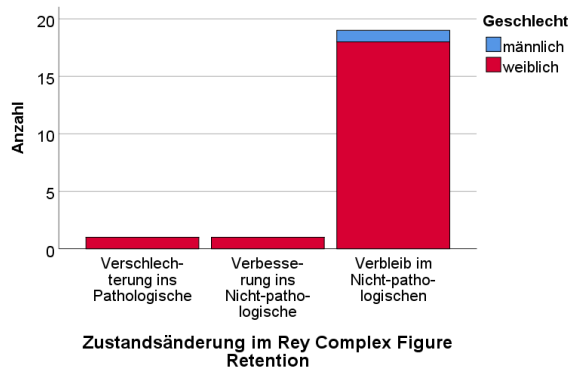


Abbildung 51:

Zustandsänderung im Rex Complex Figure Retention Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

4.6.4 California Verbal Learning Test: Summe aus 5 Durchgängen

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 wurde der California Verbal Learning Test an 18 Probanden (85,7%) durchgeführt mit folgenden Ergebnissen in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 2,60; Mittelwert: -0,3000; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,22138. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband erzielte eine Standardabweichung von -2,10.

Es zeigt sich, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,3000 Standardabweichungen schlechter ist als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband war um 2,10 Standardabweichungen schlechter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab sich bei 18 Probanden (85,7%) folgendes: Minimum: -1,90; Maximum: 2,50; Mittelwert: -0,0056; Median: -0,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,18792. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -1,60.

Im Mittel zeigt sich eine Abweichung des Patientenkollektivs von der Normalbevölkerung um -0,0056 Standardabweichungen. Der männliche Proband liegt um 1,60 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen im California Verbal Learning Test bei Auswertung der Summe nach 5 Durchgängen zeigten bei 17 Probanden (81,0%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,00; Maximum: 2,10; Mittelwert: 0,2944; Median: 0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,81780. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband veränderte sich um 0,50 Standardabweichungen.

Dies bedeutet, dass sich das Patientenkollektiv um durchschnittlich 0,2944 Standardabweichungen verbessert hat. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,50 Standardabweichungen.

Von 18 zweimal untersuchten Probanden (85,7%) zeigte sich bei 12 Probanden (57,1%) eine Verbesserung, bei 1 Probanden (4,8%) keine Veränderung und bei 5 Probanden (23,8%) eine Verschlechterung. Der männliche Proband wies eine Verbesserung um 0,5 Standardabweichungen auf.

Von 18 Probanden (85,7%) blieben 13 Probanden (61,9%) im nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) blieben im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich. 3 Werte (14,3%) fehlen.

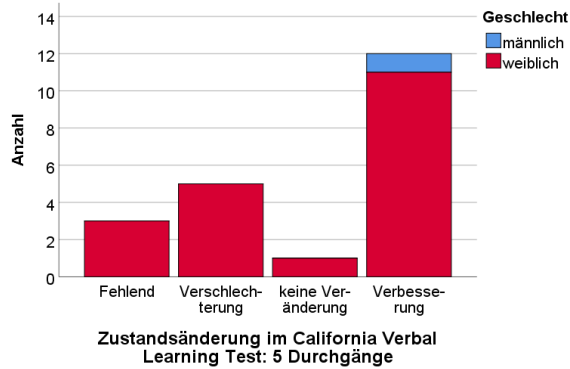


Abbildung 52:

Zustandsänderung im California Verbal Learning Test: 5 Durchgänge zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

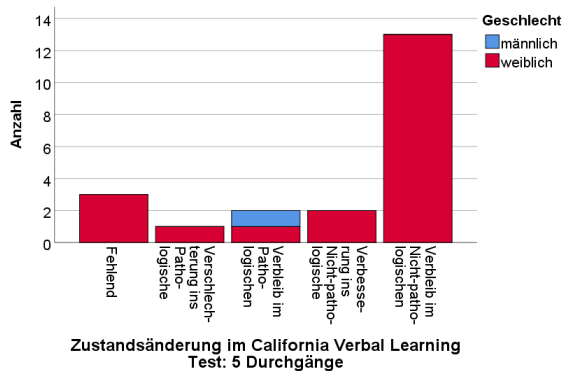


Abbildung 53:

Zustandsänderung im California Verbal Learning Test: 5 Durchgänge zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.5 Rey Visual Design Learning Test

4.6.5.1 Rey Visual Design Learning Test: 5 Durchgänge

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich im Rey Visual Design Learning Test nach 5 Durchgängen für 18 Probanden (85,7%) folgende Werte: Minimum: -2,50; Maximum: 0,6; Mittelwert: -1,0333; Median: -1,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,94433. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von 0,40.

Diese Werte zeigen, dass das Patientenkollektiv im Durchschnitt um 1,0333 Standardabweichungen unter dem Wert der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,40 Standardabweichungen über dem Normwert.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 wurden von denselben 18 Probanden (85,7%) folgende Werte in Standardabweichungen erzielt: Minimum: -2,40; Maximum: 1,50; Mittelwert: -0,2278; Median: -0,1500; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,01969. Der männliche Proband erzielte eine Standardabweichung von 0,10. 3 Werte (14,3%) fehlen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Patienten um 0,2278 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband liegt zum zweiten Untersuchungszeitpunkt um 0,10 Standardabweichungen über der Norm.

Die Veränderung im Rey Visual Design Learning Test wies bei 18 untersuchten Probanden (85,7%) folgende Werte in Standardabweichungen auf: Minimum: -0,40; Maximum: 2,10; Mittelwert: 0,8056; Median: 0,8000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,87614. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung von -0,30 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv um 0,80556 Standardabweichungen. Der männliche Proband hingegen verschlechterte sich um 0,30 Standardabweichungen.

Von den 18 untersuchten Probanden (85,7%) zeigte sich bei 13 Probanden (61,9%) eine Verbesserung und bei 5 Probanden (23,8%) eine Verschlechterung.

Von 18 Probanden (85,7%) blieben 8 Probanden (38,1%) im nicht-pathologischen Bereich, 7 Probanden (33,3%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 3 Probanden (14,3%) blieben im pathologischen Bereich. 3 Werte (14,3%) fehlen.

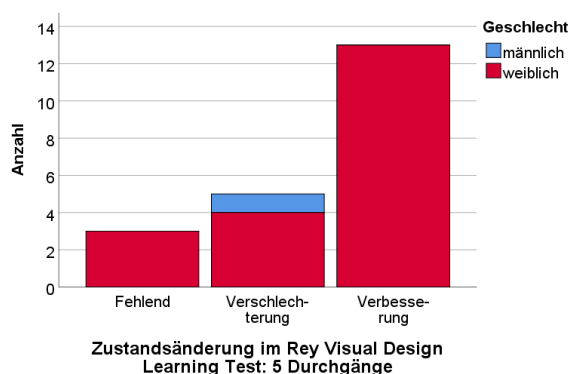


Abbildung 54:

Zustandsänderung im Rey Visual Design Learning Test: 5 Durchgänge zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

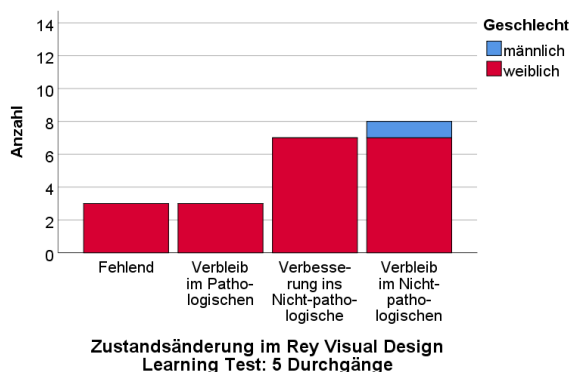


Abbildung 55:

Zustandsänderung im Rey Visual Design Learning Test: 5 Durchgänge zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.5.2 Rey Visual Design Learning Test: Wiedererkennung

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich bei 17 Probanden (81,0%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 1,00; Mittelwert: 0,0588; Median: 0,9000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,42173. 4 Werte (19,0%) fehlen. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von 1,00.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass das Mittel des Patientenkollektivs um 0,0588 Standardabweichungen über dem Mittel der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt eine ganze Standardabweichung über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab die Auswertung der Ergebnisse von 18 Probanden folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 1,00; Mittelwert: 0,2500; Median: 0,8000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,07224. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband erzielte ein Ergebnis von 1,00 Standardabweichung.

Diese Ergebnisse zeigen, dass zum Untersuchungszeitpunkt 2 die Probanden im Mittel um 0,2500 Standardabweichungen über dem Normwert lagen. Der männliche Proband lag um 1,00 Standardabweichung darüber.

Die Veränderung der Standardabweichung bei der Wiedererkennung zeigte für 17 Probanden (81,0%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -3,70; Maximum: 3,40; Mittelwert: 0,1706; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,93867. 4 Werte (19,0%) fehlen. Der männliche Proband zeigte keine Veränderung.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv im Rey Visual Design Learning Test innerhalb eines Jahres um 0,1706 Standardabweichungen.

Von den 17 Probanden (81,0%), die zweimal untersucht wurden, zeigte sich bei 7 Probanden (33,3,%) eine Verbesserung, bei 4 Probanden (19,0%) keine Veränderung und bei 6 Probanden (28,6%) eine Verschlechterung. Der männliche Proband zeigte keine Veränderung.

Von 17 Probanden (81,0%) blieben 11 Probanden (52,4%) im nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

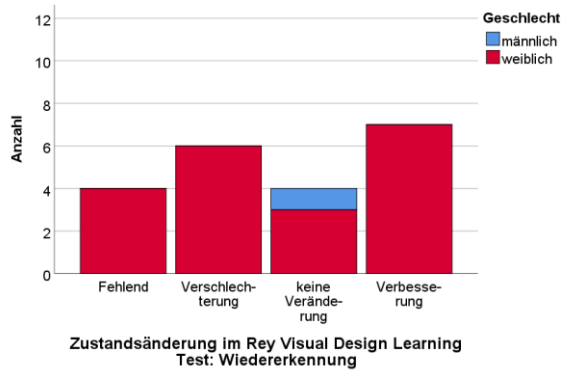


Abbildung 56:

Zustandsänderung im Rey Visual Design Learning Test: Wiedererkennung zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

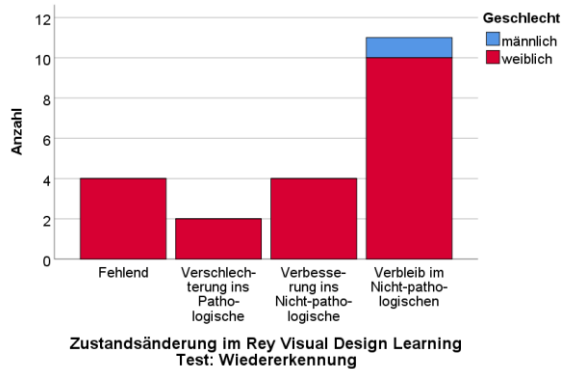


Abbildung 57:

Zustandsänderung im Rey Visual Design Learning Test: Wiedererkennung zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.6 Corsi-Blockspanne-Test

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigte sich im Corsi-Blockspanne-Test bei 21 Probanden (100%) folgendes Ergebnis der Standardabweichungen: Minimum: -2,20; Maximum: 0,80; Mittelwert: -0,4857; Median: -0,4000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,68868. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,40 auf.

Die Werte ergeben, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,4857 Standardabweichungen unter dem Normwert der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,40 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 wurden bei 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen ermittelt: Minimum: -2,20; Maximum: 1,80; Mittelwert: -0,5905; Median: -0,4000; Standardabweichung: 1,01089. Der männliche Proband erzielte einen Wert von -0,40 Standardabweichungen.

Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die Probanden um 0,5905 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung befinden. Der männliche Proband liegt um 0,40 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderung im Corsi-Block-Tapping-Test zeigt, bezogen auf alle 21 Probanden (100%), folgende Ergebnisse: Minimum: -2,00; Maximum: 1,00; Mittelwert: -0,1048; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,82126. Der männliche Proband zeigte keine Veränderung seines Testergebnisses.

Dies bedeutet, dass sich die Probanden im Mittel um 0,1048 Standardabweichungen verschlechtert haben.

Im Gesamten zeigte sich von 21 Probanden (100%) bei 6 Probanden (28,6%) eine Verbesserung, bei 8 Probanden (38,1%) keine Veränderung und bei 7 Probanden (33,3%) eine Verschlechterung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 9 Probanden (42,9%) im nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) verbesserte sich in den nicht-pathologischen Bereich, 5 Probanden (23,8%) blieben im pathologischen Bereich und 6 Probanden (28,6%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

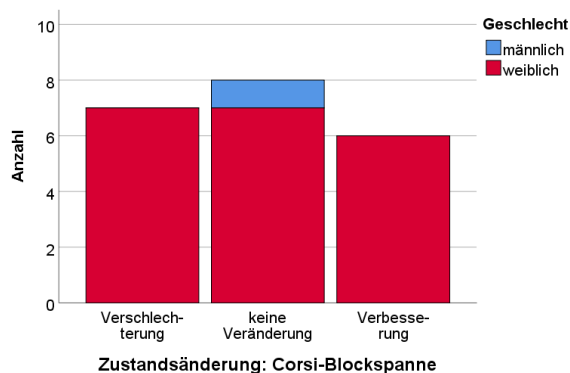


Abbildung 58:

Zustandsänderung im Corsi-Blockspanne-Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

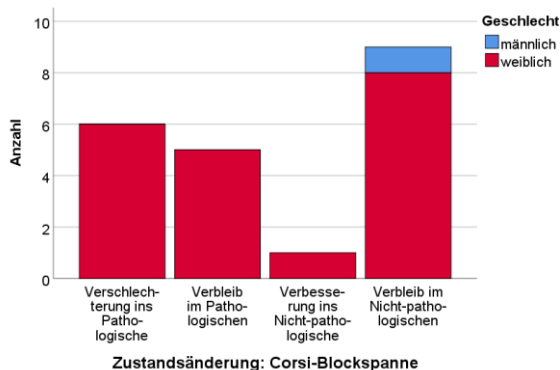


Abbildung 59:

Zustandsänderung im Corsi-Blockspanne-Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.7 Ruff-2&7-Test

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 wurden im Ruff-2&7-Test 21 Probanden (100%) untersucht. Zum Untersuchungszeitpunkt 2 waren es nur noch 20 Probanden (95,2%). Somit wird der longitudinale Vergleich nur mit 20 Probanden (95,2%) gezogen.

4.6.7.1 Ruff-2&7-Test: Buchstaben

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich für den Ruff-2&7-Test mit der Störvariablen Buchstaben folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 2,70; Mittelwert: -0,1190; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,07964. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -0,10.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die untersuchten Patienten im Durchschnitt um 0,1190 Standardabweichungen unter dem Wert von Gesunden liegen. Der männliche Proband liegt um 0,10 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 wurden im Ruff-2&7-Test mit der Störvariablen Buchstaben folgende Ergebnisse in Standardabweichungen erzielt: Minimum: -1,60; Maximum: 3,00; Mittelwert: 0,0800; Median: -0,0500; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,95565. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -0,40.

Aus den Ergebnissen ist zu folgern, dass die Probanden bei der zweiten Untersuchung um 0,0800 Standardabweichungen über dem Normwert der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband liegt 0,40 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen im Ruff-2&7-Test mit der Störvariablen Buchstaben weisen diese Werte auf: Minimum: -0,90; Maximum: 2,00; Mittelwert: 0,1550; Median: 0,0500; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,67860. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband wies eine Veränderung von -0,30 auf.

Die Werte zeigen, dass sich das Patientenkollektiv im Mittel um 0,1550 Standardabweichungen verbessert hat. Der männliche Proband hat sich um 0,30 Standardabweichungen verschlechtert.

Von 20 Probanden zeigte sich bei 10 Probanden (47,6%) eine Verbesserung der Standardabweichung, bei 1 Proband (4,8%) zeigte sich keine Veränderung und bei 9 Probanden (42,9%) zeigte sich eine Verschlechterung.

Von 20 Probanden (95,2%) blieben 15 Probanden (71,4%) im nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich. 1 Wert (4,8%) fehlt.

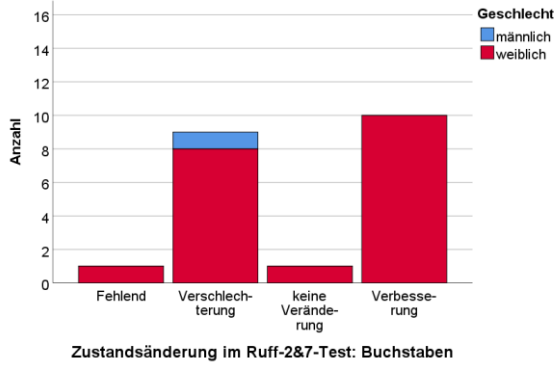


Abbildung 60:

Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test: Buchstaben zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

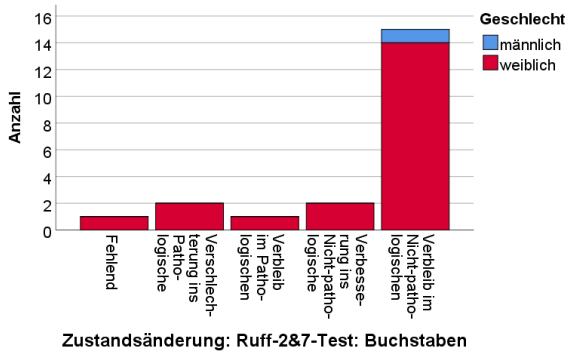


Abbildung 61:

Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test: Buchstaben zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.7.2 Ruff-2&7-Test: Zahlen

Im Ruff-2&7-Test mit der Störvariablen Zahlen ergaben sich bei der ersten Untersuchung für alle Probanden folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -2,00; Maximum: 2,80; Mittelwert: -0,2762; Median: -0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,16615. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,50 auf.

In diesen Ergebnissen ist erkennbar, dass das Patientenkollektiv um 0,2762 Standardabweichungen unter dem Normwert liegt. Der männliche Proband liegt 0,50 Standardabweichung darunter.

Der Untersuchungszeitpunkt 2 lieferte folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -2,00; Maximum: 3,00; Mittelwert: -0,3150; Median: -0,4500; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,95657. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -0,80.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv im Mittel 0,3150 Standardabweichungen schlechter ist als ein gesundes Kollektiv. Der männliche Proband war um 0,80 Standardabweichungen schlechter.

Folgende Veränderungen ergaben sich im Ruff-2&7-Test bei den Zahlen in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 1,10; Mittelwert: -0,0900; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,68280. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung seiner Standardabweichung um -0,30.

Aus diesen Werten wird ersichtlich, dass sich die Probanden im Ruff-2&7-Test bei den Zahlen im Mittel um 0,0900 Standardabweichungen verschlechtert haben. Der männliche Proband verschlechterte sich um 0,30 Standardabweichungen.

Von den 20 Probanden zeigten 9 Probanden (42,9%) eine Verbesserung ihrer Standardabweichung, 2 Probanden (9,5%) zeigten keine Veränderung und 9 Probanden (42,9%) zeigten eine Verschlechterung. Der männliche Proband zeigte eine Verschlechterung seiner Standardabweichung.

Von 20 Probanden (95,2%) blieben 14 Probanden (66,7%) im nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich. 1 Wert (4,8%) fehlt.

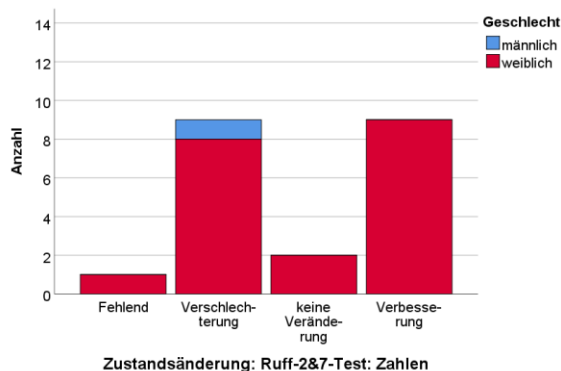


Abbildung 62:
Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test: Zahlen zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

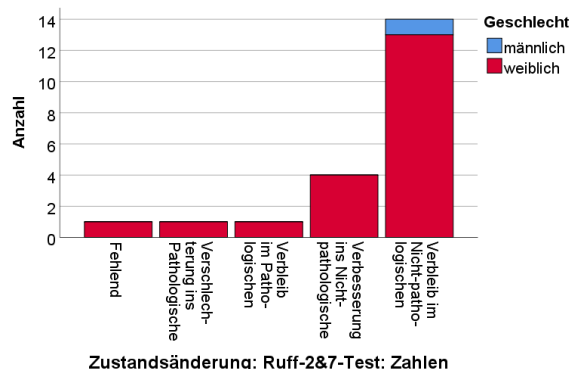


Abbildung 63:
Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test: Zahlen zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.7.3 Ruff-2&7-Test: Gesamtleistung

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich im Ruff-2&7-Test für die Gesamtleistung folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,90; Maximum: 2,80;

Mittelwert: -0,2048; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,09246. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,30 auf.

In der Gesamtleistung zum ersten Untersuchungszeitpunkt liegt das Patientenkollektiv im Mittel um 0,2048 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten die Probanden folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,90; Maximum: 3,00; Mittelwert: -0,0900; Median: -0,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,97705. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband zeigt einen Wert von -0,60 Standardabweichungen.

Daraus lässt sich folgern, dass das Patientenkollektiv bei der zweiten Untersuchung um 0,0900 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt, also fast gleich ist mit der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt um 0,60 Standardabweichungen unterhalb der Norm.

Die Veränderungen im Ruff-2&7-Test in der Gesamtleistung weisen folgende Werte in Standardabweichungen auf: Minimum: -1,00; Maximum: 1,30; Mittelwert: 0,0700; Median: 0,0500; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,51206. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband weist eine Veränderung seiner Standardabweichung von -0,30 auf.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich das Patientenkollektiv im Laufe eines Jahres um 0,700 Standardabweichungen verbessert hat, wohingegen sich der männliche Proband um 0,30 Standardabweichungen verschlechtert hat.

Von 20 Probanden zeigte sich bei 10 Probanden (47,6%) eine Verbesserung der Standardabweichung und bei 10 Probanden (47,6%) eine Verschlechterung. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband verschlechterte sich.

Von 20 Probanden (95,2%) blieben 16 Probanden (76,2%) im nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich. 1 Wert (4,8%) fehlt.

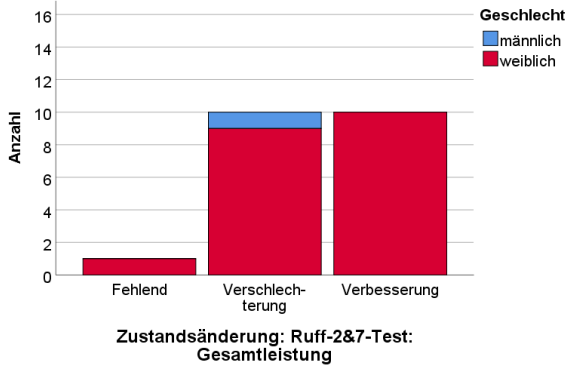


Abbildung 64:

Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test:
Gesamtleistung zwischen UZ 1 und UZ 2:
Verbesserung oder Verschlechterung

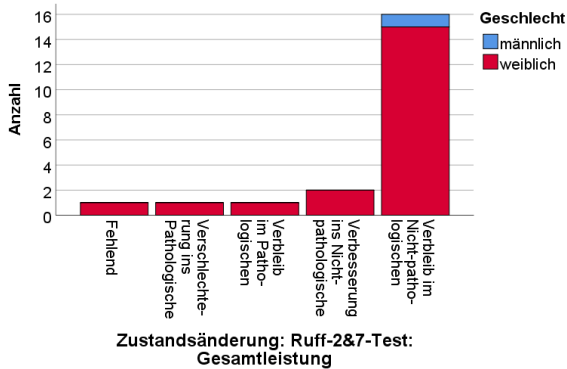


Abbildung 65:

Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test:
Gesamtleistung zwischen UZ 1 und UZ 2 in
Bezug auf Normwerte

4.6.7.4 Ruff-2&7-Test: Fehlerquote

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich im Ruff-2&7-Test in der Auswertung der Fehlerquote folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,50; Maximum: 1,00; Mittelwert: -0,1524; Median: 0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,87728. Der männliche Proband wies einen Wert von 0,80 Standardabweichungen auf.

Aus diesen Werten folgt, dass die Patienten im Durchschnitt um 0,1524 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband liegt um 0,80 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab die Auswertung von 20 Probanden (95,2%) Folgendes in Standardabweichungen: Minimum: -1,50; Maximum: 1,00; Mittelwert: 0,3200; Median: 0,4000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,58544. Der männliche Proband hatte einen Wert von 0,30 Standardabweichungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Probanden bei der zweiten Untersuchung im Ruff-2&7-Test bei Auswertung der Fehlerquote um 0,3200 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband lag um 0,30 Standardabweichungen über der Norm.

Die Veränderungen im Ruff-2&7-Test in der Fehlerquote zeigten folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -0,70; Maximum: 1,80; Mittelwert: 0,4150; Median: 0,1500; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,76246. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung seines Ergebnisses um -0,50 Standardabweichungen.

Das Patientenkollektiv verbesserte sich innerhalb eines Jahres um 0,4150 Standardabweichungen.

Von den 20 Probanden (95,2%), die den Ruff-2&7-Test zu beiden Untersuchungszeitpunkten machten, zeigte sich bei 13 Probanden (61,9%) eine Verbesserung, bei einem Probanden (4,8%) keine Veränderung und bei 6 Probanden (28,6%) eine Verschlechterung. Der männliche Proband verschlechterte sich.

Von 20 Probanden (95,2%) blieben 15 Probanden (71,4%) im nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich. 1 Wert (4,8%) fehlt.

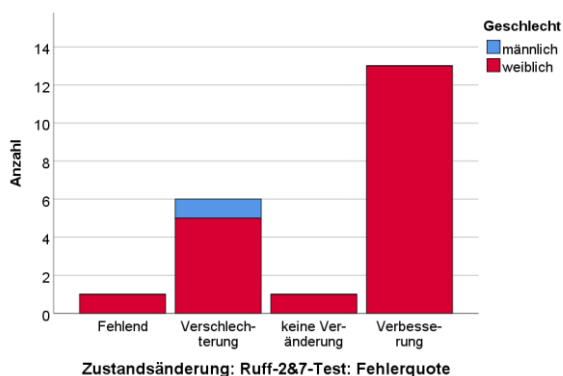


Abbildung 66:

Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test: Fehlerquote zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

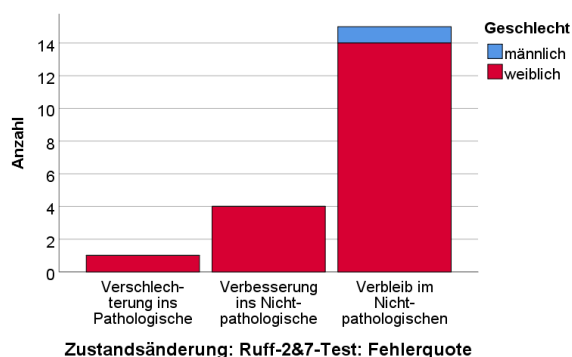


Abbildung 67:

Zustandsänderung im Ruff-2&7-Test: Fehlerquote zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.8 Trail-Making-Test A

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,50; Maximum: 0,90; Mittelwert: -0,1405; Median: 0,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,87373. Der männliche Proband erzielte einen Wert von 0,20 Standardabweichungen.

Diese Werte zeigen, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,1405 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,20 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich im Trail-Making-Test A für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,10; Maximum: 1,60; Mittelwert: 0,5714; Median: 0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,70295. Der männliche Proband wies einen Wert von 0,60 Standardabweichungen auf.

Daraus lässt sich folgern, dass die Probanden im Mittel um 0,5714 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband liegt um 0,60 Standardabweichungen darüber.

Die Veränderungen im Trail-Making-Test A zeigten für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,10; Maximum: 2,60; Mittelwert: 0,7119; Median: 0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,04042. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung seines Wertes um 0,40 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserten sich die Probanden also um 0,7119 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,40 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 16 Probanden (76,2%) eine Verbesserung und bei 5 Probanden (23,8%) eine Verschlechterung ihres Testergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 15 Probanden (71,4%) im nicht-pathologischen Bereich, 5 Probanden (23,8%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

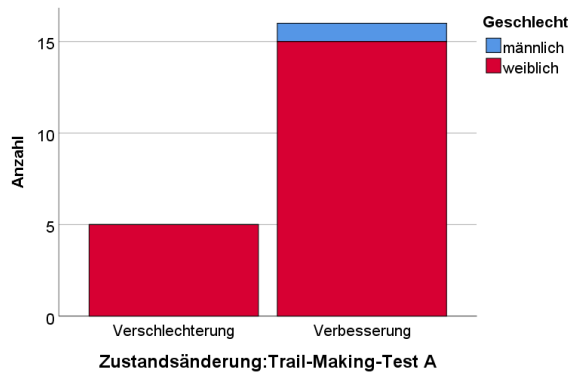


Abbildung 68:

Zustandsänderung im Trail-Making-Test A zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

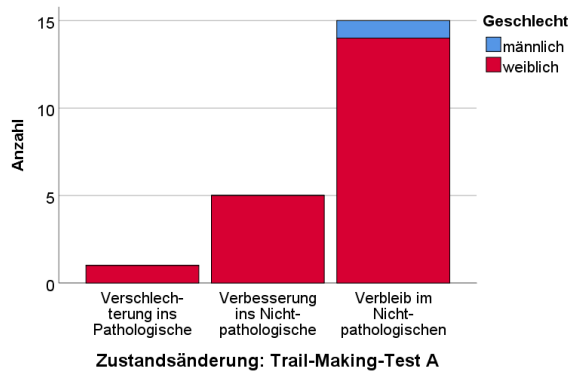


Abbildung 69:

Zustandsänderung im Trail-Making-Test A zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.9 Trail-Making-Test B

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab die Auswertung des Trail-Making-Tests B für 19 Probanden (90,5%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,60; Maximum: 1,70; Mittelwert: 0,1789; Median: 0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,98578. 2 Werte (9,5%) fehlen. Der männliche Proband zeigte einen Wert von -0,10 Standardabweichungen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Probanden im Mittel um 0,1789 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband liegt um -0,10 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich für 20 Probanden (95,2%) folgende Ergebnisse: Minimum: -3,00; Maximum: 1,90; Mittelwert: 0,4250; Median: 0,7500; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,27357. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von 0,10.

Im Trail-Making-Test B liegt das Patientenkollektiv zum Untersuchungszeitpunkt 2 um 0,4250 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt um 0,10 Standardabweichungen darüber.

Die Veränderungen im Trail-Making-Test B zeigen für 18 Probanden (85,7%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,30; Maximum: 3,10; Mittelwert: 0,4833; Median: 0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,21280. 3 Werte (14,3%) fehlen. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung des Testergebnisses um 0,20 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserten sich die Probanden im Trail-Making-Test B um 0,4833 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,20 Standardabweichungen.

Von 18 Probanden (85,7%) zeigte sich bei 12 Probanden (57,1%) eine Verbesserung des Testergebnisses, bei 2 Probanden (9,5%) zeigte sich keine Veränderung und bei 4 Probanden (19,0%) zeigte sich eine Verschlechterung. 3 Werte (14,3%) fehlen.

Von 18 Probanden (85,7%) blieben 14 Probanden (66,7%) im nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich. 3 Werte (14,3%) fehlen.

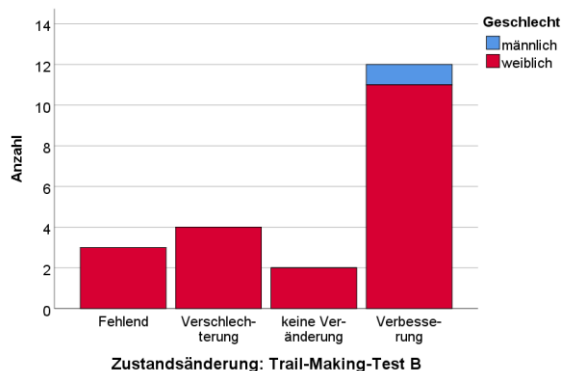


Abbildung 70:
Zustandsänderung im Trail-Making-Test B zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

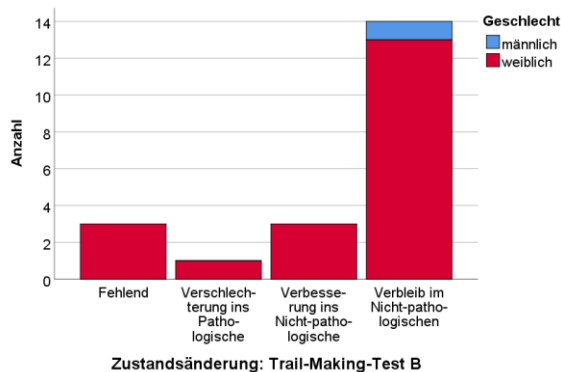


Abbildung 71:
Zustandsänderung im Trail-Making-Test A zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.10 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

4.6.10.1 TAP: Reaktion ohne Vorwarnung

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich in der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung bei Untersuchung der Reaktion ohne Vorwarnung für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,90; Maximum: 1,10; Mittelwert: -0,7190; Median: -0,9000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,68820. Der männliche Proband hatte ein Testergebnis von -1,10 Standardabweichungen.

Im Mittel lagen die Probanden also um 0,7190 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung. Der männliche Proband lag 1,10 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergab die Auswertung der TAP bei Reaktion ohne Vorwarnung für 20 Probanden (95,2%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,00; Maximum: 0,80; Mittelwert: -0,3450; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,52962. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband wies ein Testergebnis von -0,20 Standardabweichungen auf.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 waren die Probanden im Mittel um 0,3450 Standardabweichungen schlechter als die Normalbevölkerung. Der männliche Proband war um 0,20 Standardabweichungen schlechter.

Die Veränderungen in der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung bei der Reaktion ohne Vorwarnung zeigte für 20 Probanden (95,2%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -0,40; Maximum: 2,10; Mittelwert: 0,3550; Median: 0,2500; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,68015. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband veränderte sich um 0,90 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserten sich die Probanden also von Untersuchungszeitpunkt 1 auf Untersuchungszeitpunkt 2 um 0,3550 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,90 Standardabweichungen.

Von 20 Probanden (95,2%) zeigte sich bei 14 Probanden (66,7%) eine Verbesserung des Testergebnisses und bei 6 Probanden (28,6%) eine Verschlechterung. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,90 Standardabweichungen.

Von 20 Probanden (95,2%) blieben 12 Probanden (57,1%) im nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 4 Probanden (19,0%) blieben im pathologischen Bereich. 1 Wert (4,8%) fehlt.

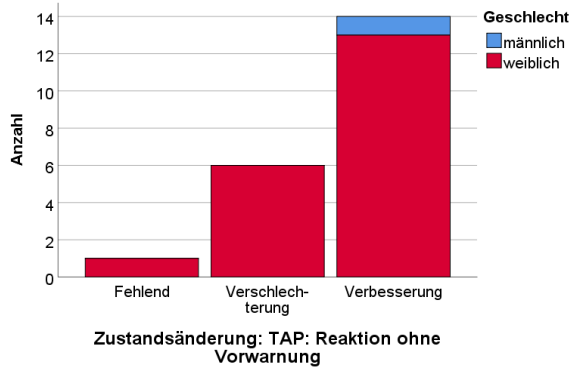


Abbildung 72:

Zustandsänderung im TAP: Reaktion ohne Vorwarnung zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

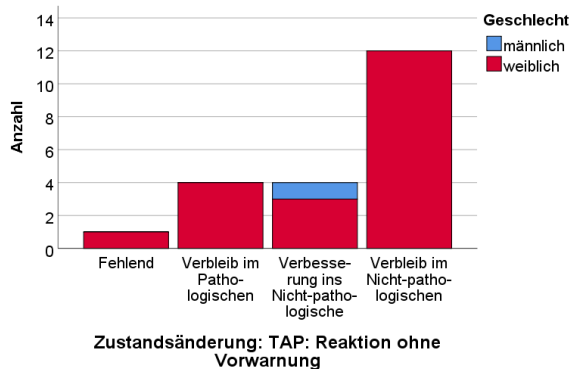


Abbildung 73:

Zustandsänderung im TAP: Reaktion ohne Vorwarnung zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.10.2 TAP: Reaktion mit Vorwarnung

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich in der TAP bei der Reaktionstestung mit Vorwarnung für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -2,10; Maximum: 1,40; Mittelwert: -0,9714; Median: -1,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,77469. Der männliche Proband zeigte ein Testergebnis von -1,10 Standardabweichungen.

Das Ergebnis des Mittelwertes zeigt, dass die Probanden um -0,9714 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegen. Der männliche Proband liegt um 1,10 Standardabweichungen unter dem Normwert.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten 20 Probanden (95,2%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,60; Maximum: 1,20; Mittelwert: -0,5550; Median: -0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,65733. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband zeigte bei der zweiten Untersuchung ein Testergebnis von -0,20 Standardabweichungen.

Aus diesen Ergebnissen wird klar, dass die Probanden zum zweiten Untersuchungszeitpunkt um -0,5550 Standardabweichungen von der Normalbevölkerung differieren. Der männliche Proband liegt um 0,20 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen in der TAP bei der Reaktionstestung mit Vorwarnung zeigten für 20 Probanden (95,2%) folgende Ergebnisse: Minimum: -0,50; Maximum: 2,20; Mittelwert: 0,3800; Median: 0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,73599. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung seines Testergebnisses um 0,90 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserten sich die Probanden von Untersuchungszeitpunkt 1 auf Untersuchungszeitpunkt 2 um 0,73599 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,90 Standardabweichungen.

Von 20 zweimal untersuchten Probanden (95,2%) zeigte sich bei 13 Probanden (61,9%) eine Verbesserung ihres Testergebnisses, 1 Proband (4,8%) zeigte keine Veränderung und bei 6 Probanden (28,6%) zeigte sich eine Verschlechterung.

Von 20 Probanden (95,2%) blieben 8 Probanden (38,1%) im nicht-pathologischen Bereich, 7 Probanden (33,3%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) blieben im pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich. 1 Wert (4,8%) fehlt.

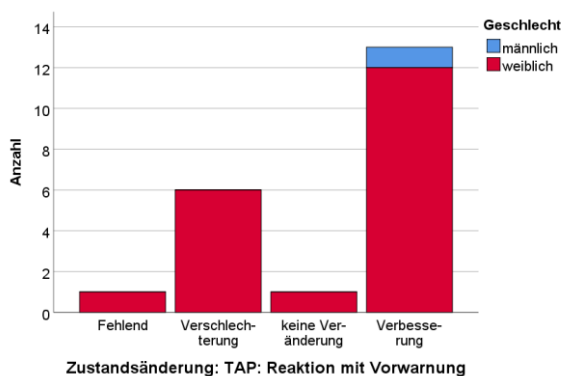


Abbildung 74:

Zustandsänderung im TAP: Reaktion mit Vorwarnung zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

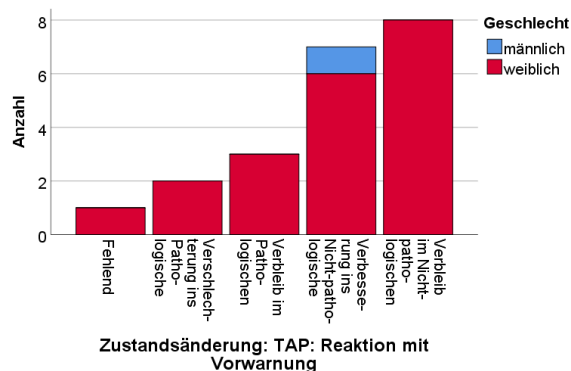


Abbildung 75:

Zustandsänderung im TAP: Reaktion mit Vorwarnung zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.10.3 TAP: Physische Alertness

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich in der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 1,80; Mittelwert: -0,3571; Median: -0,4000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,93412. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband wies in der physischen Alertness ein Testergebnis von -0,40 Standardabweichungen auf.

Die Probanden liegen im Durchschnitt also um 0,3571 Standardabweichungen unter dem Wert der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt um 0,40 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich für 19 Probanden (90,5%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 0,60; Mittelwert: -0,4316; Median: -0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,64382. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,20 auf.

Dieses Ergebnis zeigt eine Differenz des Patientenkollektivs von der Normalbevölkerung um -0,4316 Standardabweichungen. Der männliche Proband differiert um -0,20 Standardabweichungen von der Norm.

Die Auswertung der Veränderungen in der physischen Alertness der TAP zeigt für 19 Probanden (90,2%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,80; Maximum: 2,20; Mittelwert: 0,0263; Median: 0,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,01863. 2 Werte (9,5%) fehlen. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung seines Ergebnisses um 0,20.

Im Mittel verbesserten sich die Patienten im Laufe eines Jahre um 0,0263 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sein Ergebnis um 0,20 Standardabweichungen.

Von 19 Probanden (90,5%) zeigten 10 Probanden (47,6%) eine Verbesserung ihres Testergebnisses und 9 Probanden (42,9%) eine Verschlechterung. 2 Werte (9,5%) fehlen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,20 Standardabweichungen.

Von 19 Probanden (90,5%) blieben 8 Probanden (38,1%) im nicht-pathologischen Bereich, 6 Probanden (28,6%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 5 Probanden (23,8%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich. 2 Werte (9,5%) fehlen.

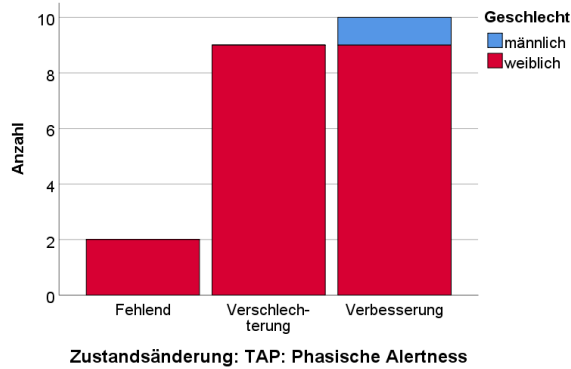


Abbildung 76:

Zustandsänderung im TAP: Phasische Alertness zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

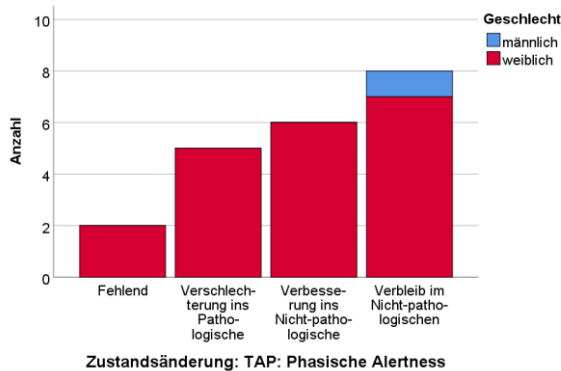


Abbildung 77:

Zustandsänderung im TAP: Phasische Alertness zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

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

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich im Controlled-Oral-Word-Association-Test (COWA) für 20 Probanden (95,2%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,70; Maximum: -0,40; Mittelwert: -1,1762; Median: -1,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,32696. 1 Wert (4,8%) fehlt. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von -1,10.

Im Mittel liegt die Patientenpopulation also um 1,1762 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt um 1,10 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 lieferte die Auswertung für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -3,00; Maximum: 1,30; Mittelwert: -0,6381; Median: -0,6000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,17579. Der männliche Proband hatte ein Testergebnis von -2,10 Standardabweichungen.

Somit zeigt das Patientenkollektiv einen Mittelwert von -0,6381 Standardabweichungen und liegt folglich unter der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt um -2,10 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen im COWA zeigen für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 2,20; Mittelwert: 0,5381; Median: 0,6000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,00522. Der männliche Proband veränderte sein Ergebnis um -1,00 Standardabweichung.

Im Mittel verbesserten sich die Probanden im Laufe eines Jahres um 0,5381 Standardabweichungen. Der männliche Proband verschlechterte sich jedoch um 1,00 Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) zeigten 15 Probanden (71,4%) eine Verbesserung ihres Ergebnisses und 6 Probanden (28,6%) eine Verschlechterung. Der männliche Proband verschlechterte sich um -1,00 Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 3 Probanden (14,3%) im nicht-pathologischen Bereich, 10 Probanden (47,6%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 8 Probanden (38,1%) blieben im pathologischen Bereich.

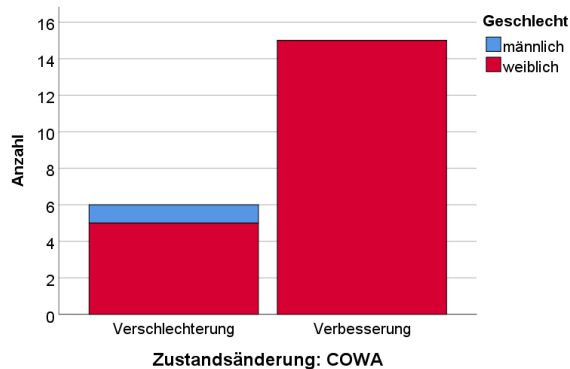


Abbildung 78:

Zustandsänderung im Controlled-Word-Association-Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

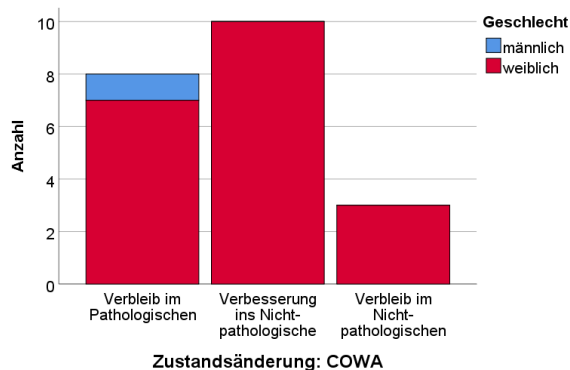


Abbildung 79:

Zustandsänderung im Controlled-Word-Association-Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.12 Semantische Wortflüssigkeit

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich in der semantischen Wortflüssigkeit bei 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,60; Maximum: 0,30; Mittelwert: -0,7381; Median: -0,8000; Standardabweichung des

Mittelwertes: 0,40184. Der männliche Proband zeigte einen Wert von -0,50 Standardabweichungen.

Das Patientenkollektiv liegt also um 0,7750 Standardabweichungen unter dem Normwert. Der männliche Proband liegt um 0,50 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich in der Auswertung der semantischen Wortflüssigkeit für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,50; Maximum: 1,40; Mittelwert: 0,1048; Median: 0,2000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,95576. Der männliche Proband zeigte ein Testergebnis von 1,20 Standardabweichungen.

Die Probanden liegen bei der zweiten Untersuchung um 0,1048 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung. Der männliche Proband liegt 1,20 Standardabweichungen darüber.

Die Veränderungen in der semantischen Wortflüssigkeit zeigten für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -0,80; Maximum: 2,10; Mittelwert: 0,8429; Median: 1,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,88520. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung um 1,70 Standardabweichungen.

Dies bedeutet, dass sich die Probanden von Untersuchung 1 auf Untersuchung 2 im Durchschnitt um 0,8429 Standardabweichungen verbessert haben. Der männliche Proband verbesserte sich um 1,70 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 17 Probanden (81,0%) eine Verbesserung und bei 4 Probanden (19,0%) zeigte sich eine Verschlechterung des Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 15 Probanden (71,4%) im nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

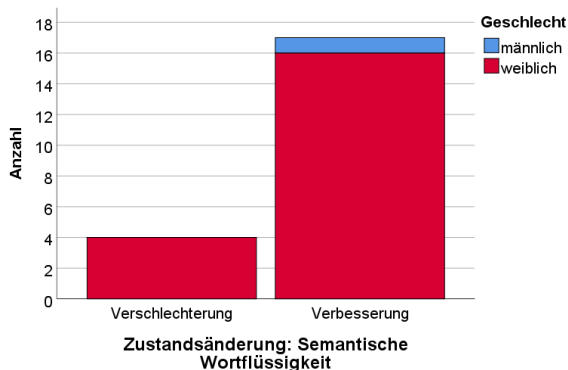


Abbildung 80:

Zustandsänderung im Test der Semantischen Wortflüssigkeit zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung oder Verschlechterung

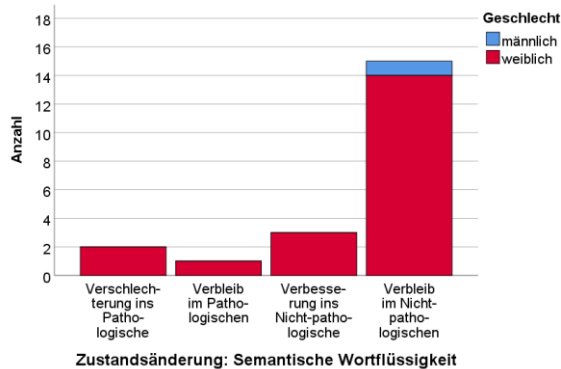


Abbildung 81:

Zustandsänderung im Test der Semantischen Wortflüssigkeit zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13 HAWIE-R

4.6.13.1 *HAWIE-R: Gemeinsamkeiten finden*

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab die Auswertung des HAWIE-R beim Finden von Gemeinsamkeiten für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -2,70; Maximum: 1,70; Mittelwert: -0,5190; Median: -0,7000; Standardabweichungen des Mittelwertes: 1,01962. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von 0,30.

Diese Werte bedeuten, dass das Patientenkollektiv im Durchschnitt um 0,5190 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt hingegen um 0,30 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 lagen für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen vor: Minimum: -2,00; Maximum: 1,30; Mittelwert: 0,0000; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,98691. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 0,70 Standardabweichungen.

Bei der zweiten Untersuchung entsprach der Mittelwert des Patientenkollektivs genau dem Wert der Normalbevölkerung. Im Mittel zeigen sich im HAWIE-R beim Finden von Gemeinsamkeiten also keine Beeinträchtigungen durch MS. Der männliche Proband lag 0,70 Standardabweichungen über dem Normwert.

Die Veränderungen im HAWIE-R beim Finden von Gemeinsamkeiten erbrachten für 21 Probanden (100%) folgende Werte: Minimum: -1,30; Maximum: 2,00; Mittelwert: 0,5190; Median: 0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,79600. Der männliche Proband veränderte sein Ergebnis um 0,40 Standardabweichungen.

Die Probanden verbesserten sich im Laufe eines Jahres um 0,5190 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,40 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 16 Probanden (76,2%) eine Verbesserung ihres Testergebnisses, bei 1 Proband (4,8%) keine Veränderung und bei 4 Probanden (19,0%) eine Verschlechterung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 12 Probanden (57,1%) im nicht-pathologischen Bereich, 5 Probanden (23,8%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) blieben im pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

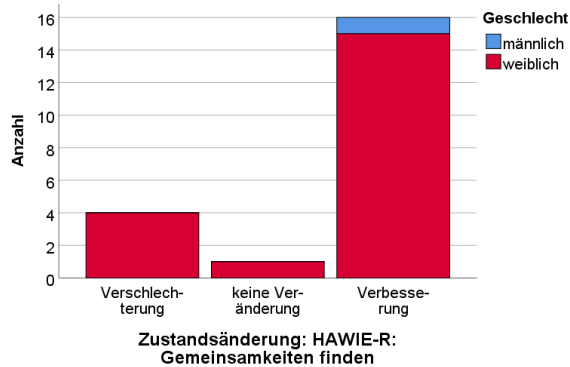


Abbildung 82:
Zustandsänderung im HAWIE-R:
Gemeinsamkeiten finden zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

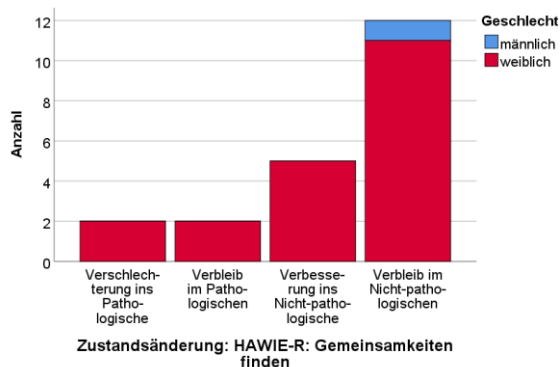


Abbildung 83:
Zustandsänderung im HAWIE-R:
Gemeinsamkeiten finden zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.2 HAWIE-R: Allgemeines Wissen

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich im HAWIE-R beim allgemeinen Wissen für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 1,00; Mittelwert: -0,1667; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,64910. Der männliche Proband zeigte eine Standardabweichung von 0,70.

Das Patientenkollektiv liegt im Mittel um 0,1667 Standardabweichungen unter dem Normwert. Der männliche Proband liegt um 0,70 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich beim allgemeinen Wissen für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 1,00; Mittelwert: -0,1857; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,88842. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 1,00 Standardabweichung.

Der Wert des Patientenkollektivs liegt um 0,1857 Standardabweichungen unter dem Normwert. Der Wert des männlichen Probanden hingegen liegt um 1,00 Standardabweichung darüber.

Die Veränderungen im HAWIE-R beim allgemeinen Wissen zeigten für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 1,00; Mittelwert: -0,0190; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,69182. Der männliche Proband zeigte eine Änderung seines Testergebnisses um 0,30 Standardabweichungen.

Die Analyse dieser Werte besagt, dass sich die Probanden zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten um 0,0190 Standardabweichungen verschlechtert haben. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,30 Standardabweichungen.

Von 21 zweimal untersuchten Probanden zeigten 9 Probanden (42,9%) eine Verbesserung ihres Testergebnisses, 4 Probanden (19,0%) keine Veränderung und 8 Probanden (38,1%) eine Verschlechterung.

Von 21 Probanden (100%) blieben 16 Probanden (76,2%) im nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) blieben im pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verschlechterten sich in den pathologischen Bereich.

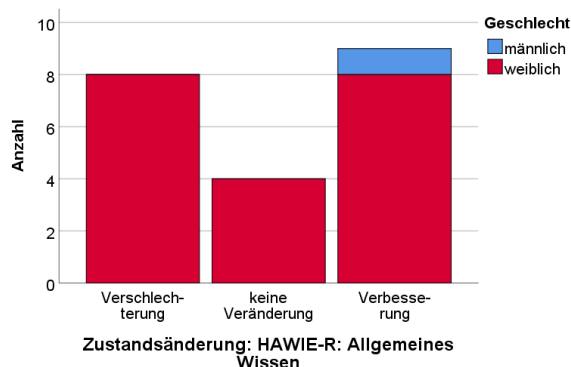


Abbildung 84:
Zustandsänderung im HAWIE-R: Allgemeines Wissen zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

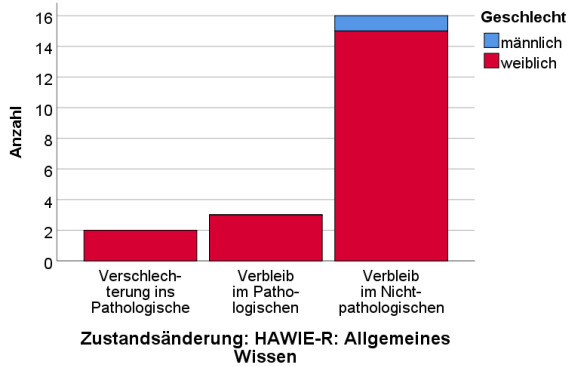


Abbildung 85:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Allgemeines Wissen zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.3 HAWIE-R: Allgemeines Verständnis

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigten sich im allgemeinen Verständnis bei 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,30; Maximum: 0,70; Mittelwert: -0,1857; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,55071. Der männliche Proband hatte eine Standardabweichung von 0,70.

Mit diesen Werten lässt sich zeigen, dass die Probanden im Durchschnitt um 0,1857 Standardabweichungen unter dem Normwert liegen. Der männliche Proband hingegen liegt um 0,70 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,00; Maximum: 1,70; Mittelwert: 0,0762; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,63632. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 0,30 Standardabweichungen.

Das Patientenkollektiv lag um 0,0762 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung, war also in etwa gleich. Der männliche Proband lag um 0,30 Standardabweichungen darüber.

Die Veränderungen im allgemeinen Verständnis zeigten für alle 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,70; Maximum: 1,70; Mittelwert: 0,2619; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,78516. Der männliche Proband zeigte eine Änderung seines Testergebnisses von -0,40 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv im Laufe eines Jahres um 0,2619 Standardabweichungen. Der männliche Proband verschlechterte sich.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 10 Probanden (47,6%) eine Verbesserung, bei 6 Probanden (28,6%) keine Veränderung und bei 5 Probanden (23,8%) eine Verschlechterung ihres Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 16 Probanden (76,2%) im nicht-pathologischen Bereich, 4 Probanden (19,0%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

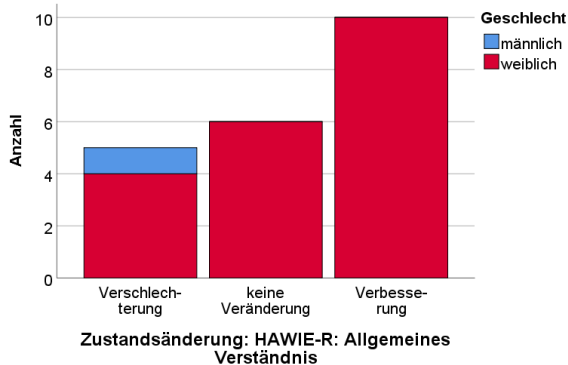


Abbildung 86:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Allgemeines Verständnis zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

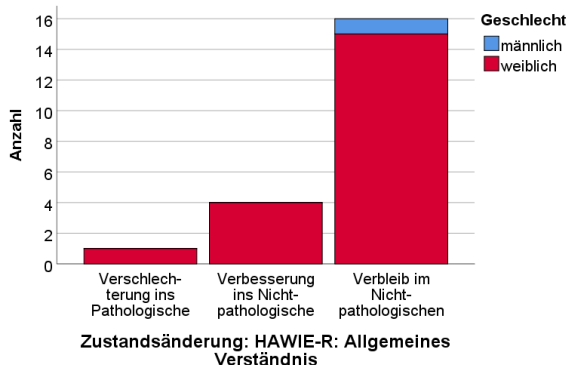


Abbildung 87:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Allgemeines Verständnis zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.4 HAWIE-R: Zahlenspanne vorwärts

Der Untersuchungszeitpunkt 1 ergab für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,30; Maximum: 1,50; Mittelwert: 0,1524; Median: 0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,73866. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 0,80 Standardabweichungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,1524 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,80 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,20; Maximum: 2,50; Mittelwert: 0,4952; Median: 0,5000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,87891. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von -0,10 Standardabweichungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Mittelwert des Patientenkollektivs um 0,4952 Standardabweichungen über dem der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um -0,10 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen im HAWIE-R bei der Zahlenspanne vorwärts zeigten für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -0,90; Maximum: 1,90; Mittelwert: 0,3429; Median: 0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,77690. Der männliche Proband zeigte eine Änderung seines Testergebnisses um -0,90 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv im Laufe eines Jahres um 0,3429 Standardabweichungen. Der männliche Proband verschlechterte sich um -0,90 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 11 Probanden (52,4%) eine Verbesserung, bei 7 Probanden (33,3%) keine Veränderung und bei 3 Probanden (14,3%) eine Verschlechterung ihres Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 19 Probanden (90,5%) im nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) verbesserte sich in den nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich.

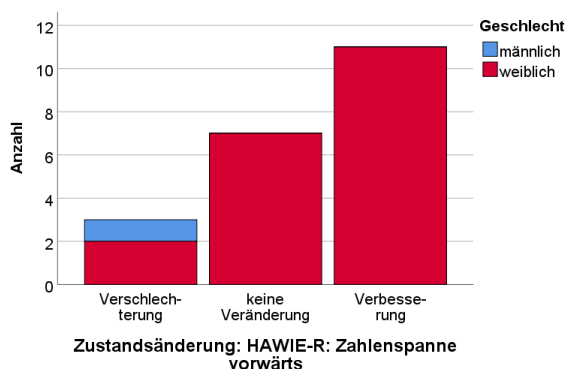


Abbildung 88:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Zahlenspanne vorwärts zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

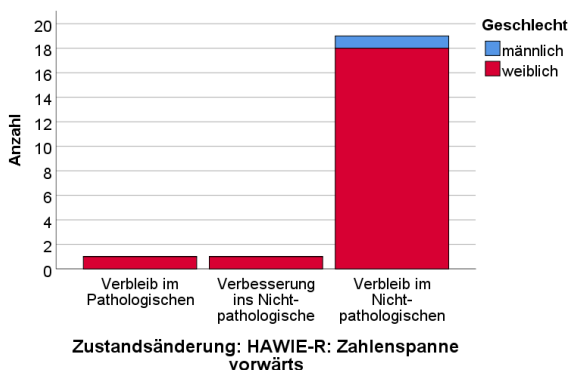


Abbildung 89:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Zahlenspanne vorwärts zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.5 HAWIE-R: Zahlenspanne rückwärts

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich im HAWIE-R bei der Zahlenspanne rückwärts für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,80; Maximum: 0,80; Mittelwert: -0,3238; Median: -0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,69275. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von 0,30 auf.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv in der Zahlenspanne rückwärts um 0,3238 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen: Minimum: -1,20; Maximum: 1,20; Mittelwert: -0,0762; Median: -0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,60573. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 1,20 Standardabweichungen.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ersehen, dass das Patientenkollektiv im Durchschnitt um -0,0762 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt hingegen um 1,20 Standardabweichungen darüber.

Die Veränderungen im HAWIE-R bei der Zahlenspanne rückwärts zeigten für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,20; Maximum: 1,90; Mittelwert: 0,2476; Median: 0,1000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,75935. Der männliche Proband zeigte eine Veränderung seines Ergebnisses um 0,90 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv von der ersten zur zweiten Untersuchung um 0,2476 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,90 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigten 11 Probanden (52,4%) eine Verbesserung ihres Testergebnisses bei der Zahlenspanne rückwärts, 6 Probanden (28,6%) keine Veränderung und 4 Probanden (19,0%) eine Verschlechterung ihres Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 17 Probanden (81,0%) im nicht-pathologischen Bereich, 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 1 Proband (4,8%) blieb im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

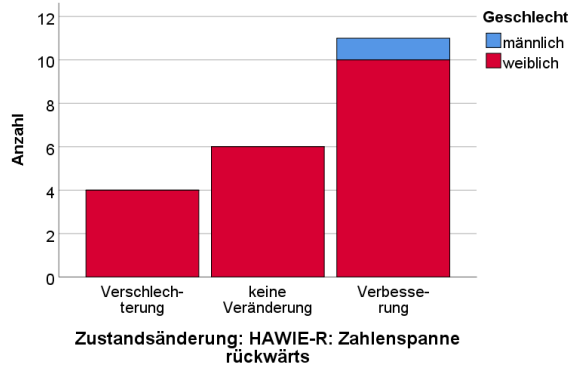


Abbildung 90:

Zustandsänderung im HAWIE-R:
Zahlenspanne rückwärts zwischen UZ 1 und
UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder
Verschlechterung

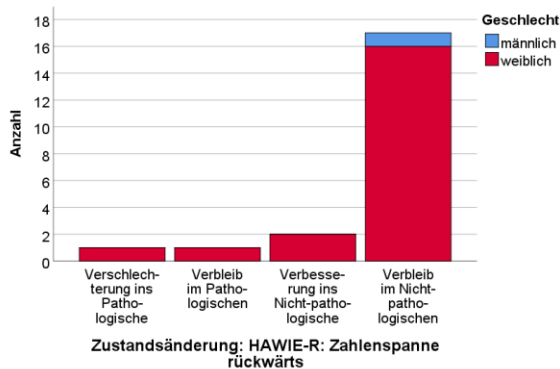


Abbildung 91:

Zustandsänderung im HAWIE-R:
Zahlenspanne rückwärts zwischen UZ 1 und
UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.6 HAWIE-R: Bilder ergänzen

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergab die Auswertung des HAWIE-R beim Ergänzen von Bildern für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,30; Maximum: 0,70; Mittelwert: -1,2190; Median: -1,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,81585. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 0,70 Standardabweichungen.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass das Patientenkollektiv durchschnittlich um -1,2190 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,70 Standardabweichungen darüber.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich beim Ergänzen von Bildern für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,70; Maximum: 0,30; Mittelwert: -0,8571; Median: -1,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,59462. Der männliche Proband zeigte ein Ergebnis von -0,30 Standardabweichungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv um 0,8571 Standardabweichungen unter dem Normwert liegt. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen im HAWIE-R bei der Ergänzung von Bildern zeigten für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -1,00; Maximum: 1,60; Mittelwert: 0,3619; Median: 0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,69388. Der männliche Proband zeigte eine Änderung seines Testergebnisses um -1,00 Standardabweichungen.

Durchschnittlich verbesserte sich das Patientenkollektiv zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten um 0,3619 Standardabweichungen. Der männliche Proband verschlechterte sich um 1,00 Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 14 Probanden (66,7%) eine Verbesserung, bei 2 Probanden (9,5%) keine Veränderung und bei 5 Probanden (23,8%) eine Verschlechterung ihres Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 4 Probanden (19,0%) im nicht-pathologischen Bereich, 5 Probanden (23,8%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 11 Probanden (52,4%) blieben im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

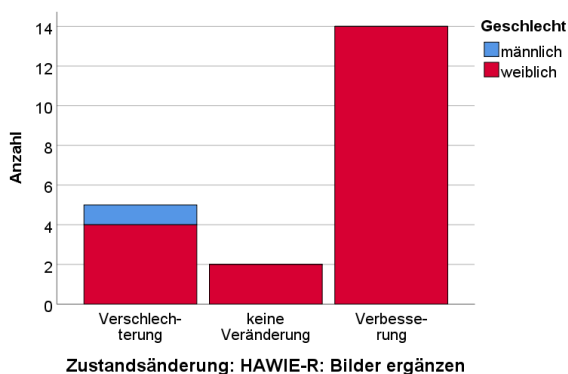


Abbildung 92:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Bilder ergänzen zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

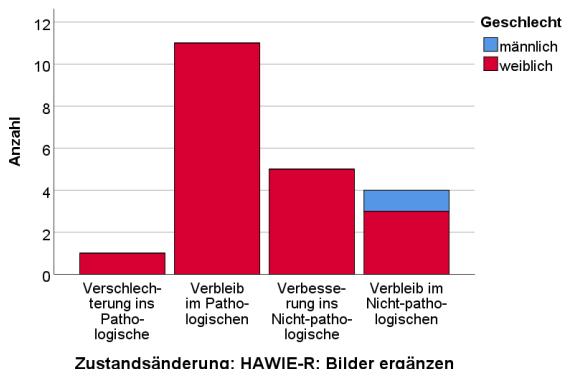


Abbildung 93:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Bilder ergänzen zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.7 HAWIE-R: Mosaik-Test

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 zeigte die Auswertung des HAWIE-R beim Mosaik-Test für 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse in Standardabweichungen:

Minimum: -1,30; Maximum: 1,70; Mittelwert: -0,2190; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,78334. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,30 auf.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv durchschnittlich um 0,2190 Standardabweichungen unter der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen darunter.

Der Untersuchungszeitpunkt 2 ermittelte beim Mosaik-Test für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -1,30; Maximum: 2,30; Mittelwert: 0,0333; Median: -0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,00266. Der männliche Proband hatte ein Ergebnis von 0,70 Standardabweichungen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Patientenkollektiv im Mittel um 0,0333 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,70 Standardabweichungen darüber.

Die Veränderungen im Mosaik-Test des HAWIE-R zeigten bei 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -0,70; Maximum: 2,30; Mittelwert: 0,2524; Median: 0,0000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,74874. Der männliche Proband zeigte eine Änderung seines Testergebnisses von 1,00 Standardabweichung.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv im Zeitraum eines Jahres um 0,2524 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 1,00 Standardabweichung.

Von 21 Probanden (100%) zeigten 10 Probanden (47,6%) eine Verbesserung ihres Ergebnisses, 5 Probanden (23,8%) keine Veränderung und 6 Probanden (28,6%) eine Verschlechterung ihres Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 14 Probanden (66,7%) im nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich, 3 Probanden (14,3%) blieben im pathologischen Bereich und 1 Proband (4,8%) verschlechterte sich in den pathologischen Bereich.

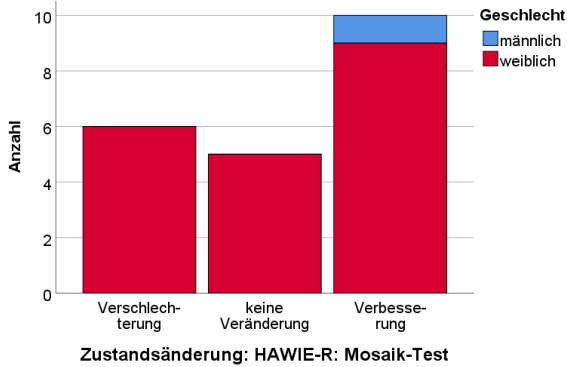


Abbildung 94:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Mosaik-Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

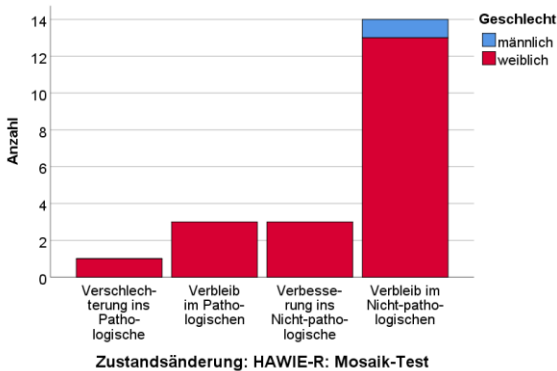


Abbildung 95:

Zustandsänderung im HAWIE-R: Mosaik-Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.6.13.8 HAWIE-R: Zahlen-Symbol-Test

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 ergaben sich im Zahlen-Symbol-Test für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -2,00; Maximum: 2,00; Mittelwert: 0,2810; Median: 0,3000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,08932. Der männliche Proband zeigte ein Ergebnis von -0,70 Standardabweichungen.

Dies zeigt, dass das Patientenkollektiv um 0,2810 Standardabweichungen über der Normalbevölkerung liegt. Der männliche Proband liegt um 0,70 Standardabweichungen darunter.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 ergaben sich im Zahlen-Symbol-Test für 21 Probanden (100%) folgende Werte in Standardabweichungen: Minimum: -0,70; Maximum: 3,00; Mittelwert: 0,8143; Median: 0,7000; Standardabweichung des Mittelwertes: 1,07345. Der männliche Proband wies eine Standardabweichung von -0,30 auf.

Diese Werte zeigen, dass das Patientenkollektiv um 0,8143 Standardabweichungen über der Norm liegt. Der männliche Proband liegt um 0,30 Standardabweichungen darunter.

Die Veränderungen im Zahlen-Symbol-Test zeigten bei 21 Probanden (100%) folgende Ergebnisse: Minimum: -0,40; Maximum: 2,00; Mittelwert: 0,5333; Median: 0,4000; Standardabweichung des Mittelwertes: 0,62236. Der männliche Proband zeigte eine Änderung seines Testergebnisses um 0,40 Standardabweichungen.

Im Mittel verbesserte sich das Patientenkollektiv zwischen den beiden Untersuchungen um 0,5333 Standardabweichungen. Der männliche Proband verbesserte sich um 0,40 Standardabweichungen.

Von 21 Probanden (100%) zeigte sich bei 15 Probanden (71,4%) eine Verbesserung, bei 3 Probanden (14,3%) keine Veränderung und bei 3 Probanden (14,3%) eine Verschlechterung ihres Ergebnisses.

Von 21 Probanden (100%) blieben 19 Probanden (90,5%) im nicht-pathologischen Bereich und 2 Probanden (9,5%) verbesserten sich in den nicht-pathologischen Bereich.

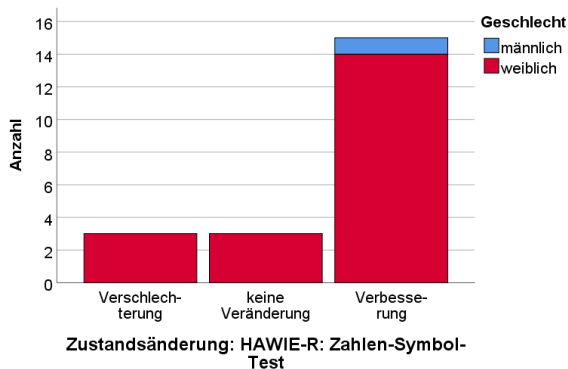


Abbildung 96:
Zustandsänderung im HAWIE-R: Zahlen-Symbol-Test zwischen UZ 1 und UZ 2: Verbesserung, keine Veränderung oder Verschlechterung

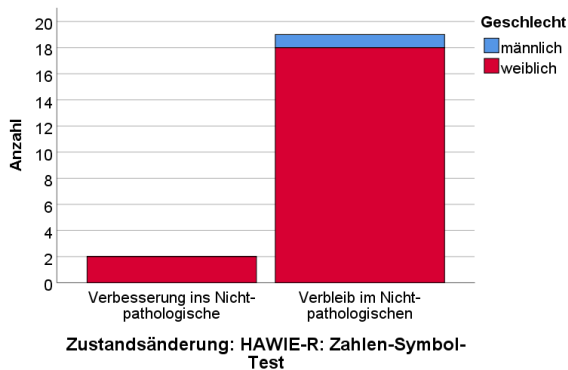


Abbildung 97:
Zustandsänderung im HAWIE-R: Zahlen-Symbol-Test zwischen UZ 1 und UZ 2 in Bezug auf Normwerte

4.7 Statistische Ergebnisse

Die nachstehende Tabelle zeigt die relative Veränderung der Durchschnittswerte der neuropsychologischen Tests zwischen den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2, wobei die Veränderung unabhängig von der Signifikanz dargestellt wird. Es zeigt

sich, dass sich die Ergebnisse bei 4 von 29 Tests verschlechterten und bei 25 Tests verbesserten.

Test	Verschlechterung	Verbesserung
IQ		X
Wechsler: Sofortiger Abruf		X
Wechsler: Abruf nach 30 min		X
Wechsler: Wiedererkennung		X
RCF-Test: RCFCopy	X	
RCF-Test: RCFRetention		X
CVLT: 5 Durchgänge		X
RVDLT: 5 Durchgänge		X
RVDLT: Wiedererkennung		X
Corsi-Blockspanne	X	
Ruff-2&7: Buchstaben		X
Ruff-2&7: Zahlen	X	
Ruff-2&7: Gesamtleistung		X
Ruff-2&7: Fehlerquote		X
Trail-Making-Test A		X
Trail-Making-Test B		X
TAP: Reaktion ohne Vorwarnung		X
TAP: Reaktion mit Vorwarnung		X
TAP: Phasische Alertness		X
COWA		X
Semantische Wortflüssigkeit		X
HAWIE-R: Gemeinsamkeiten finden		X

HAWIE-R: Allgemeines Wissen	X	
HAWIE-R: Allgemeines Verständnis		X
HAWIE-R: Zahlenspanne vorwärts		X
HAWIE-R: Zahlenspanne rückwärts		X
HAWIE-R: Bilder ergänzen		X
HAWIE-R: Mosaik-Test		X
HAWIE-R: Zahlen-Symbol-Test		X

Tabelle 8: Überblick über die relative Zustandsänderung der neuropsychologischen Tests im Verlauf eines Jahres (Vergleich zwischen UZ 1 und UZ2)

Danach erfolgte die Beurteilung der Signifikanz der Veränderung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten bei den neuropsychologischen Tests. Hierfür wurden die Ergebnisse mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Signifikanz der Veränderung zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten bei normalverteilten Tests wurde mit einem gepaarten t-Test und bei nicht normalverteilten Tests mit dem Wilcoxon-Test berechnet.

TEST	Normalverteilung	t-Test (t(df)=x)	Signifikanz P
Kortikale Läsionslast	Nein (p<0,001)		p>0,999
Subkortikale Läsionslast	Nein (p<0,001)		p>0,999
Marklagerläsionslast	Nein (p<0,001)		p=0,750
Läsionen der weißen Substanz	Nein (p<0,001)		p=0,500
EDSS	Ja (p=0,552)	t(20)=0,241	p=0,812
T25W-Test	Ja (p=0,266)	t(12)=0,626	p=0,543
NHP-Test rechte Hand	Ja (p=0,746)	t(12)=-0,984	p=0,344
NHP-Test linke Hand	Ja (p=0,706)	t(12)=0,803	p=0,437
Maximale Gehstrecke	Nein (p<0,001)		p=0,008
VEPs rechtes Auge	Nein (p=0,002)		p=0,028

VEPs linkes Auge	Ja (p=0,808)	t(15)=0,406	p=0,690
MEPs rechtes Bein	Ja (p=0,130)	t(15)=0,517	p=0,613
MEPs linkes Bein	Ja (p=0,092)	t(14)=0,000	p>0,999
Ruff-2&7: Gesamtleistung	Ja (p=0,176)	t(19)=0,611	p=0,548
Ruff-2&7: Fehlerquote	Ja (p=0,196)	t(19)=2,434	p=0,025
Trail-Making-Test A	Ja (p=0,698)	t(20)=3,136	p=0,005
Trail-Making-Test B	Ja (p=0,633)	t(17)=1,691	p=0,109
TAP: Reaktion ohne Vorwarnung	Ja (p=0,097)	t(19)=2,334	p=0,031
TAP: Reaktion mit Vorwarnung	Ja (p=0,346)	t(19)=2,309	p=0,032
TAP: Phasische Alertness	Ja (p=0,889)	t(18)=0,113	p=0,912
COWA	Ja (p=0,883)	t(20)=2,453	p=0,023
Semantische Wortflüssigkeit	Ja (p=0,118)	t(20)=4,363	p<0,001
HAWIE-R: Gemeinsamkeiten finden	Ja (p=0,993)	t(20)=2,988	p=0,007
HAWIE-R: Allgemeines Wissen	Ja (p=0,641)	t(20)=-0,126	p=0,901
HAWIE-R: Allgemeines Verständnis	Ja (p=0,549)	t(20)=1,529	p=0,142
HAWIE-R: Zahlenspanne vorwärts	Ja (p=0,245)	t(20)=2,022	p=0,057
HAWIE-R: Zahlenspanne rückwärts	Ja (p=0,167)	t(20)=1,494	p=0,151
HAWIE-R: Bilder ergänzen	Ja (p=0,725)	t(20)=2,390	p=0,027
HAWIE-R: Mosaik- Test	Nein (p=0,019)		p=0,253
HAWIE-R: Zahlen- Symbol-Test	Ja (p=0,802)	t(20)=3,927	p=0,001

Tabelle 9: Signifikanz der Veränderung der Untersuchungsergebnisse zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2

Signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zeigte in dem Bereich der körperlichen Untersuchung nur die maximale Gehstrecke, wobei sich die Probanden durchschnittlich verschlechterten.

Folgende neuropsychologische Tests zeigten signifikante Veränderungen zwischen Untersuchungszeitpunkt 1 und 2: IQ, Wechsler-Test: Abruf nach 30 Minuten, Rey Complex Figure Copy, Rey Visual Design Learning Test: 5 Durchgänge, Ruff-2&7: Fehlerquote, Trail-Making-Test A, TAP: Reaktion ohne Vorwarnung, TAP: Reaktion mit Vorwarnung, Controlled Oral Word Association Test, Semantische Wortflüssigkeit, HAWIE-R: Gemeinsamkeiten finden, HAWIE-R: Bilder ergänzen, HAWIE-R: Zahlen-Symbol-Test.

Die genauen Korrelationen zwischen den Variablen wurden mit dem Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient berechnet, da normalverteilte mit nicht-normalverteilten Variablen korreliert wurden, und können in den Tabellen 10 (Teil 1-6) und 11 (Teil 1-6) nachgeschlagen werden. Um Doppelungen zu vermeiden, wurden die Zahlen oberhalb der Diagonalen entlang der „1“ entfernt, da die Tabellen entlang dieser Diagonale symmetrisch sind.

Im Hinblick auf die Hypothesen der Arbeit waren die Korrelationen zwischen kortikalen Läsionen und neuropsychologischen Tests interessant. Folgende Korrelationen zeigten sich auf einem Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ zum Untersuchungszeitpunkt 1: Kortikale Läsionen mit Wechsler: Abruf nach 30 min, California Verbal Learning Test: 5 Durchgänge und Zahlenspanne rückwärts.

Zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten sich diese Korrelationen zwischen kortikalen Läsionen und neuropsychologischen Tests: Kortikale Läsionen mit Rey Complex Figure Retention, California Verbal Learning Test: 5 Durchgänge, Rey Visual Design Learning Test, Zahlenspanne rückwärts, Corsi-Blockspanne und Trail-Making-Test B.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Hypothesen

Im Folgenden wird auf die Fragestellung dieser Arbeit eingegangen und die in dieser Studie vorliegende Patientengruppe mit den bisherigen Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

Als erste Hypothese wurde angenommen, dass die Probanden zwischen den Untersuchungszeitpunkten, die ein Jahr auseinander liegen, keine bis geringfügige Veränderungen ihrer klinischen Situation und somit ihres EDSS zeigen. Denn benigne MS zieht sich per definitionem über 10 oder mehr Jahre bei einem EDSS von ≤ 3 . Die Probanden zeigten zum Untersuchungszeitpunkt 2 einen Durchschnitts-EDSS von 1,976 mit einer durchschnittlichen Verschlechterung um 0,048 Punkte im Laufe eines Jahres. 4 Probanden lagen zum Untersuchungszeitpunkt 2 oberhalb des Definitionswertes für benigne MS von 3,0. Diese 4 Patienten erfüllten jedoch die Anforderungen für die Bezeichnung benigne MS, da sich der EDSS zwar innerhalb eines Jahres über die Grenze von EDSS ≤ 3 , insgesamt aber erst nach über zehn Jahren nach Erstdiagnose in den Bereich > 3 verschoben hatte. Diese Patienten sind also ein Beispiel dafür, dass der Begriff "benigne" als relativ und oft temporär begrenzt anzusehen ist (Hawkins and McDonnell, 1999). Des Weiteren sollte das Attribut "benigne" nur als Referenz für den physischen Status angesehen werden (Hegedüs et al., 2019). Denn Veränderungen, die sich auf neurophysiologische und neuropsychologische Untersuchungen sowie die Läsionslast im MRT beziehen, können mithilfe des EDSS nicht beurteilt werden. Daher sollten nicht-motorische Symptome routinemäßig überprüft werden (Hegedüs et al., 2019); diese Kontrolle hat in dieser Studie im Abstand eines Jahres zweimal stattgefunden. Denn eine engmaschige Kontrolle kann Veränderungen im nicht-motorischen, d.h. neurophysiologischen und neuropsychologischen Bereich, und in der Bildgebung mittels MRT genauer anzeigen.

Die zweite Hypothese besagte, dass die kortikale Läsionslast direkt linear zum EDSS ist. Das heißt, dass weniger Läsionen einen niedrigeren EDSS zur Folge haben. Als abhängige Variable dient hier der EDSS: Eine höhere kortikale Läsionslast soll also einen höheren EDSS zur Folge haben.

Die statistische Analyse ergab zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte eine signifikante Korrelation zwischen kortikalen, subkortikalen und Gesamtläsionen mit dem EDSS. Genauer betrachtet zeigte sich keine Änderung der kortikalen Läsionslast zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten; bei den subkortikalen und Marklagerläsionen zeigte sich eine im Mittel geringe Zunahme um 0,05 bzw. 0,10 Läsionen. Die Diffusionstensorbildgebung ist suszeptibel für Läsionen der weißen Substanz, die mit Behinderung und Fortschreiten der MS korrelieren (Ciccarelli et al., 2001). Eine Veränderung in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) tritt zusammen mit einer Pathologie in den Läsionen bei MS auf. Somit können T1-Messungen möglicherweise Beobachter- und Scanner-unabhängige Marker für Pathologien sein, die bei Behinderung durch MS relevant sind (Parry et al., 2002). Mögliche Begründungen für eine fehlende signifikante Korrelation könnten tatsächlich nicht vorhandene Korrelationen oder eine zu kleine Stichprobenanzahl sein. In nachfolgenden Studien könnte daher möglicherweise eine wesentlich höhere Anzahl an Probanden, beispielsweise im Rahmen einer Multi-Center-Studie, zu einer signifikanten Korrelation führen.

Auch die Geschlechterverteilung könnte auf diese Fragestellung eine Auswirkung haben: Das Geschlecht scheint eine wichtige Rolle hinsichtlich Entwicklung, Verlauf und Behandlung bei MS zu haben und sollte daher bei klinischen Versuchen Beachtung finden (Greer and McCombe, 2011). Das hier vorliegende Patientenkollektiv von 21 Patienten besteht aus 20 Frauen (95,2%) und einem Mann (4,8%) und ist in dieser Studie somit stark weiblich dominiert. Auch andere Studien zeigten bei Patienten mit benigner MS eine Dominanz (4,1:1) der Frauen (Hawkins and McDonnell, 1999) und auch bei RRMS überwiegen die Frauen mit etwa 2:1 in der Geschlechterverteilung (Noseworthy et al., 2000). Diese Dominanz in der Prävalenz wächst weiterhin stetig an (Greer and McCombe, 2011). Eine weniger durch Frauen dominierte Geschlechterverteilung könnte somit ebenfalls Auswirkungen auf statistische Ergebnisse haben.

Ausgehend von der dritten Hypothese hängt die kortikale Läsionslast negativ mit dem Ergebnis der Neuropsychologie zusammen. Das bedeutet, je mehr Läsionen der Patient hat, desto schlechter ist sein neuropsychologisches Testergebnis.

Die derzeitige Diagnose "benigne MS" scheint das Vorhandensein klinisch relevanter struktureller Gehirnläsionen, die mit kognitiven Defiziten assoziiert sein können, zu vernachlässigen (Ton et al., 2017). Denn in dieser Einteilung sind kognitive

Beeinträchtigungen nicht aufgenommen. Außerdem zeigte sich, dass nur höhere EDSS-Werte mit einer kognitiven Beeinträchtigung einhergehen. Dabei spielen unterschiedliche Verläufe der Erkrankung eine Rolle.

Kognition bei MS – und somit auch bei benigner MS – ist jedoch ein sehr kontrovers diskutiertes Thema. So ergaben einige andere Studien, dass der Krankheitsverlauf durchaus Auswirkungen auf kognitive Funktionen hat: Eine Studie zu benigner MS, bei der mit Kontrollgruppen aus RRMS-Patienten und gesunden Probanden getestet wurde, ergab, dass die kognitiven Funktionen sowie die Stimmung betroffen waren - unabhängig von Verlaufsform und Therapie (Hegedüs et al., 2019). Da in der vorliegenden Studie die Stimmung der Probanden nicht getestet wurde, kann für das vorliegende Patientenkollektiv keine Aussage zu Korrelationen zwischen Stimmung und kognitiven Funktionen getroffen werden. Zudem wurde festgestellt, dass Abweichungen bei kognitiver Beeinträchtigung bei MS stärker durch Hirnatrophie als durch die Läsionslast begründet werden (Benedict et al., 2004). Gleichzeitig spielt der Läsionsort eine wichtigere Rolle als die Anzahl der Läsionen (Matías-Guiu et al., 2018). Denn abhängig von der MS-Form finden sich die Läsionen an unterschiedlichen Orten des Gehirns. Beispielsweise zeigen sich bei Patienten mit akuten Schüben und schubförmiger MS hauptsächlich demyelinisierende Läsionen der weißen Substanz, wohingegen kortikale Demyelinisierung vor allem bei Patienten mit primär und sekundär progressiver MS zu finden ist (Kutzelnigg et al., 2005). In dieser Arbeit wurde der Läsionsort nicht berücksichtigt, eine folgende Studie könnte dies tun.

MS-Patienten zeigen häufig Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der anhaltenden Aufmerksamkeit, der Wortflüssigkeit, der praktischen Begründung und der visuellräumlichen Wahrnehmung (Rao et al., 1991). Auch in der vorliegenden Studie hatten die Probanden hauptsächlich kognitive Defizite, die das visuelle Gedächtnis und die Aufmerksamkeit betrafen. Mögliche Therapieansätze werden bereits untersucht: Subgruppen von MS-Patienten zeigten unterschiedliche Aufmerksamkeitsdefizite, die durch spezielles Training verbessert werden konnten. Dieser Effekt hielt mindestens neun Wochen an. Dadurch steigerte sich die Lebensqualität der Patienten, weil sie in Alltagssituationen weniger die Aufmerksamkeit betreffende Probleme hatten (Plohmann et al., 1998). Eine andere Studie hingegen ergab, dass Aufmerksamkeitstraining keinen signifikanten Effekt hat, wohingegen Gedächtnistraining kurzzeitig wirksam ist (Mendozzi et al., 1998).

Weitere Studien zu Aufmerksamkeits- und Gedächtnistraining sollten demnach mit großen Patientenzahlen erfolgen und nach Möglichkeit auch Verlaufsform und Therapie einschließen.

5.2 Diskussion der klinischen Ergebnisse (Scoring-Systeme und Neurophysiologie)

Neurophysiologisch ergab der T25W-Test keine statistisch signifikanten Korrelationen mit der kortikalen Läsionslast. Der T25W-Test zeigte, dass im Vergleich zu gesunden Probanden nur 6 Patienten im nicht-pathologischen Bereich waren oder sich von der ersten zur zweiten Untersuchung in diesen Bereich verbessert hatten. Legte man jedoch für einen bestimmten EDSS eine bestimmte Zeit fest (Phan-Ba et al., 2011), so waren 10 (47,6%) von 13 getesteten Probanden (61,9%) mit ihrem jeweiligen EDSS im nicht-pathologischen Bereich oder verbesserten sich dorthin. Dies ist als Indikator dafür zu sehen, dass unsere Patienten – wie bei benigner MS zu erwarten – noch keine bis geringe Funktionseinschränkungen der unteren Extremität aufweisen. Die kortikalen Läsionen haben also bei den untersuchten Patienten mit benigner MS bisher nicht zu relevanten Einschränkungen der unteren Extremität geführt.

Im Nine-Hole-Peg-Test lagen zum Untersuchungszeitpunkt 2 13 Probanden (61,9%) im nicht-pathologischen und nur 1 Proband (4,8%) im pathologischen Bereich. Diese Verteilung legt nahe, dass das diskutierte Patientenkollektiv noch keine starken motorischen Einschränkungen der Arme und Hände hat. Da jedoch 7 Werte (33,3%) fehlen, ist es möglich, dass die Ergebnisse nicht repräsentativ für ein Patientenkollektiv mit benigner MS sind.

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 fand sich eine Korrelation zwischen dem NHPT rechts und dem EDSS. Ebenso zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt 2 eine Korrelation zwischen dem NHPT links und dem EDSS. Da zu beiden Untersuchungszeitpunkten jedoch beide Hände getestet wurden und sich jeweils für die andere Hand keine Korrelation zeigte, kann die geringe Probandenanzahl zu Verzerrungen der Statistik führen. Hierbei kann eine Korrelation sowohl verschleiert als auch verstärkt werden.

Eine Durchführung des PASAT 3' wurde den Probanden freigestellt. Da er zum Untersuchungszeitpunkt 1 mit 8 Probanden, zum Untersuchungszeitpunkt 2 nur noch mit 2 Probanden durchgeführt wurde, stellt sich die Frage nach Gründen für die häufige Ablehnung. Eine Studie ergab, dass eine Ablehnung der Durchführung des PASAT mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für kognitive Beeinträchtigung bei MS assoziiert ist. Patienten, die den PASAT ablehnen, sollten daher weiter mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht werden, um die Möglichkeit einer kognitiven Dysfunktion zu evaluieren (Cortés-Martínez et al., 2019). Da kognitive Defizite auch bei benigner MS auftreten, könnten die ablehnenden Patienten mit anderen neuropsychologischen Tests auf kognitive Beeinträchtigung getestet werden.

Viele klinische Symptome, die für MS typisch sind, sind eng mit einer veränderten Impulsgenerierung und -weiterleitung im ZNS verknüpft, wobei die abnormale Signalausbreitung durch verschiedene Mechanismen wie Demyelinisierung (Hardmeier et al., 2017) oder mitochondriale Dysfunktion verursacht wird (Sadeghian et al., 2016). In den letzten Jahren übernahm die MRT immer mehr Anteile an der Beschreibung der Dynamik von MS, wohingegen die Nutzung von evozierten Potentialen abnahm. Jede Technik hat Vorteile: Die MRT ist den EPs darin überlegen, subklinische Läsionen im Gehirn aufzuzeigen, während EPs mehr Rückenmarks- und Nervus-Optikus-Läsionen enthüllen. Bei der Überwachung der Krankheitsentwicklung ist die MRT den EPs überlegen, doch dafür können EPs den Schaden von sensorischen und motorischen Leitungsbahnen quantifizieren. Leider gehen EPs mit fortschreitendem Nervenschaden verloren, sodass sie ungeeignet sind, schwere Stadien der Erkrankung zu überwachen (Comi et al., 1999). In dieser Studie wurden beide Untersuchungsmethoden genutzt, um sowohl die Läsionsentwicklung als auch die Nervenschädigung bestmöglich zu überwachen. Zudem zeigen verschiedene Studien eine Korrelation zwischen dem Wert aus multimodalen evozierten Potentialen (mmEP) und dem EDSS (Hardmeier et al., 2017). Anders als Parameter wie Amplituden oder Konfiguration sind Latenzen gut quantifizierbar (Hardmeier et al., 2017) und dienen somit als nützliche Messinstrumente für therapeutische Versuche (Nuwer et al., 1987), solange verlässliche EP-Komponenten genutzt werden, wie die P100-Musterumkehr beim VEP (Comi et al., 1999). Dieser Parameter wurde auch in der vorliegenden Arbeit

getestet, wobei kein statistischer Zusammenhang zwischen dem EDSS und der P100-Musterumkehr nachgewiesen werden konnte.

5.3 Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse

Mögliche Gründe für die Korrelationen zwischen kortikaler Läsionsanzahl und den neuropsychologischen Tests zum Untersuchungszeitpunkt 1 wurden bereits von Dr. Eva-Maria Gebel in ihrer Dissertation dargelegt.

Die signifikanten Korrelationen zwischen kortikaler Läsionslast und California Verbal Learning Test, Wechsler Logical Memory Test, Rey Visual Design Learning Test, Trail-Making-Test B und Rey Complex Figure Test zum Untersuchungszeitpunkt 2 zeigten, dass nur Tests mit der kortikalen Läsionszahl korrelierten, die Gedächtnis und Lernen sowie Aufmerksamkeit betrafen (Luerding et al., 2016).

Kognitive Beeinträchtigungen sind Thema verschiedener Forschungsarbeiten (Calabrese et al., 2009; Langdon et al., 2012). Denn auch wenn kognitive Defizite sehr gering ausgeprägt sein können (Langdon et al., 2012), betreffen sie etwa 45-60% der Patienten (Strober et al., 2009). Allgemein lässt sich sagen, dass weniger kognitive Beeinträchtigungen mit geringer körperlicher Behinderung assoziiert sind (Harel et al., 2019). Zudem kann kognitive Beeinträchtigung die Krankheitsprogression vorhersagen, was die Wichtigkeit einer kognitiven Beurteilung bei Diagnosestellung hervorhebt (Moccia et al., 2016).

Der California Verbal Learning Test (CVLT) prüft hauptsächlich das verbale Gedächtnis und korreliert mit Messungen des Läsionsvolumens und dem Verlust von grauer Substanz (Barcellos et al., 2018). Da die Ergebnisse dieses Tests zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit der kortikalen Läsionslast korrelieren, kann hier entweder von einer tatsächlichen Auswirkung der kortikalen Läsionen auf das verbale Gedächtnis oder von einer statistisch auffälligen Korrelation ausgegangen werden. Weil jedoch manche Probanden keine kortikale Läsionen aufweisen, ihr Testergebnis gleichzeitig aber unter dem Durchschnittswert liegt, sind vermutlich die kortikalen Läsionen nicht oder nicht der einzige Grund für Veränderungen in diesem neuropsychologischen Test.

Der Wechsler Logical Memory Test dient zur Prüfung des auditiven und visuellen Arbeitsgedächtnisses (Strauss et al., 2006). Eine Korrelation mit der kortikalen Läsionslast ergab sich, wie schon zum Untersuchungszeitpunkt 1, nur bei der verzögerten Testung nach 30 min. Dies weist auf ein Defizit im Arbeitsgedächtnis hin. Wie beim CVLT können demnach, bei fehlender Veränderung der kortikalen Läsionsanzahl, die kortikalen Läsionen nicht allein für eine Veränderung ausschlaggebend sein.

Durch den RVDLT ist das visuelle Gedächtnis messbar. Die Leistung im RVDLT korreliert mit den physiologischen Eigenschaften der Struktur der weißen Substanz, was vermuten lässt, dass interindividuelle Leistungsunterschiede im RVDLT auf Unterschiede in der Vernetzung der weißen Substanz zurückzuführen sind (Begré et al., 2009). In dieser Studie zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine statistische Korrelation zwischen der Läsionsanzahl in der weißen Substanz und dem RVDLT, weshalb in dieser Arbeit die Studie von Begré et al., 2009 nicht bestätigt werden kann. In dieser Arbeit zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt 2 eine Korrelation mit der Anzahl der kortikalen Läsionen, nicht aber zum Untersuchungszeitpunkt 1. Nachfolgende Studien könnten daher untersuchen, ob die Korrelation durch die Stichprobenanzahl, den Läsionsort, die Läsionszahl oder Hirnatrophie bedingt ist.

Der Trail-Making-Test B dient der Prüfung der Aufmerksamkeit (Luerding et al., 2016) und liefert Informationen zu visueller Aufgabenbewältigung, Verarbeitungsgeschwindigkeit, geistiger Flexibilität und Exekutivfunktionen (Tombaugh, 2004). Der Begriff Exekutivfunktionen bezieht sich auf Fähigkeiten, die vor allem für die Bereiche Informationsstrukturierung, Planung, Verwaltung und Problemlösung benötigt werden. Dazu gehören auch Initiierung und Inhibition von Antworten, strategisches Denken, kognitive Flexibilität, das Arbeitsgedächtnis, konzeptionelle Fähigkeiten und Veränderung des Benehmens (Cerezo García et al., 2015). Wie im RVDLT zeigte sich die Korrelation nur zum Untersuchungszeitpunkt 2. Mögliche Gründe dafür könnten in anderen Studien erforscht werden.

Der Rey Complex Figure Retention Test bezieht sich ebenfalls insbesondere auf das visuelle Gedächtnis und ist Teil des Rey Complex Figure Tests. Dieser dient der Analyse der Integrität des non-verbalen Gedächtnisses, visuellräumlicher Fähigkeiten, Planung, Organisations- und Problemlösungsstrategien (Caffarra et al.,

2002). Ebenso wie der RVDLT und der Trail-Making-Test B weist der Rey Complex Figure Retention Test keine Korrelation mit der kortikalen Läsionsanzahl zum Untersuchungszeitpunkt 1 auf.

Für diese drei neuropsychologischen Tests (Rey Visual Design Learning Test, Trail-Making-Test B, Rey Complex Figure Retention), die nur zum Untersuchungszeitpunkt 2 eine Korrelation mit der kortikalen Läsionslast zeigten, gilt: Da sich die Anzahl der kortikalen Läsionen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten nicht verändert hat, muss von einem anderen Grund für das Auftreten einer Korrelation ausgegangen werden.

Eine erstaunliche Veränderung zeigte sich bei der Auswertung der Zustandsänderung des IQs. Während sich zum Untersuchungszeitpunkt 1 nur 2 Patienten im überdurchschnittlichen Bereich befanden, waren es zum Untersuchungszeitpunkt 2 8 Probanden. Gleichzeitig zeigten von allen 21 Probanden 18 eine Verbesserung ihres Verlaufswerts und nur 3 eine Verschlechterung.

Patienten, die auch nach langer Krankheit ihre kognitiven Fähigkeiten bewahrt haben, werden als "kognitiv resiliente Patienten" bezeichnet. Darunter versteht man die Fähigkeit des Gehirns, sich verschlechternden Prozessen zu widersetzen (Harel et al., 2019). In der Studie von Harel et al., 2019 zeigte ein Teil der Patienten eine hohe kognitive Leistung bei gleichzeitig niedriger körperlicher Behinderung. Dieser Verlauf kann somit als benigne MS betrachtet werden. Gleichzeitig bedeutet die kognitive Resilienz vielleicht auch eine Resilienz gegen die pathogenetischen Mechanismen von MS und kann bei gutem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie über viele Jahre anhalten (Harel et al., 2019). Der Resilienz-Effekt kann auch bei den Patienten in der vorliegenden Studie eine wichtige Rolle spielen, insbesondere für die Veränderung des IQs im Laufe eines Jahres, da nur Patienten mit benigner MS untersucht wurden. Eine andere denkbare Ursache für die Verbesserung ist, dass die Patienten der Studie die erste neuropsychologische Testung in einer Akutphase der Erkrankung bekommen haben. Gezieltes Training verstärkt die Neuroplastizität (Prosperini et al., 2015); außerdem kann man wohl davon ausgehen, dass eine medikamentöse Langzeittherapie einen positiven Effekt auf die Gehirnfunktion hat (Harel et al., 2019). Durch diese Maßnahmen kann nach der Akutphase ein prämorbidem Niveau der Kognition erreicht werden, was zu einer starken Veränderung des IQs im Laufe eines Jahres führt, die sich bei der geringen

Anzahl an Probanden nicht ausmittelt. Zudem wird die Entwicklung des IQs auch durch das Alter der Probanden bestimmt. Die Probanden dieser Studie sind zum zweiten Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 47 Jahre alt, wodurch sich der IQ-Verlauf von anderen neurologischen Erkrankungen, deren Patientenkollektiv im Durchschnitt wesentlich älter ist, unterscheiden kann.

Zukünftige Studien könnten den Schulabschluss und die Medikation über den gesamten Krankheitsverlauf (Effekt auf Kognitionsleistung) in die Beurteilung einschließen, wodurch Rückschlüsse auf das prämorbid Kognitionsniveau gezogen werden können. beeinflussbare Faktoren, z.B. die Zufuhr von Koffein, könnten in weiteren Studien einheitlich gestaltet werden. Faktoren, die extern nicht moduliert werden können, sollten für vergleichbare Studienergebnisse dokumentiert und verglichen werden; hierzu zählt beispielsweise das Wetter.

6 Zusammenfassung

MS ist die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener (Sadovnick et al., 1988) und stellt eine autoimmune Erkrankung des ZNS dar mit einer großen Spannweite an physischen, psychischen und sozialen Aspekten (Amato et al., 2006). MS kann als Krankheit mit unterschiedlichen Phänotypen angesehen werden, wodurch die Komplexität dieser Erkrankung betont und die starke Variabilität der individuellen Krankheitsverläufe verdeutlicht wird (Confavreux and Vukusic, 2014). Heutzutage beruht die Definition von benigner MS noch hauptsächlich auf motorischen und Gehfähigkeiten, ohne Berücksichtigung weiterer Dimensionen (Amato et al., 2006), wie Kognitivfunktionen.

In der vorliegenden Studie erhielten 21 Patienten (20 Probandinnen, 1 Proband) mit benigner MS im Abstand eines Jahres zweimal eine Untersuchung, die sowohl motorische Fähigkeiten als auch die neuropsychologische Entwicklung und in der Bildgebung nachweisbare Veränderungen betrachtete. Hierzu wurden eine körperliche Untersuchung, eine 3T-MRT-Untersuchung mit mehreren Sequenzen sowie eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Es wurden nur die Daten der Patienten ausgewertet, die an beiden Untersuchungszeitpunkten teilgenommen hatten.

In der Bildgebung zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Anzahl der kortikalen, subkortikalen, Marklagerläsionen oder der Läsionen der Weißen Substanz, sodass Veränderungen in der körperlichen und neuropsychologischen Untersuchung hierauf nicht zurückzuführen sind.

Im Bereich der körperlichen Untersuchung zeigte die maximale Gehstrecke eine signifikante Veränderung im Sinne einer Verschlechterung.

Die neuropsychologische Untersuchung zeigte signifikante Veränderungen, vorwiegend Verbesserungen, in den Tests IQ, Wechsler-Test: Abruf nach 30 Minuten, Rey Complex Figure Copy, Rey Visual Design Learning Test: 5 Durchgänge, Ruff-2&7: Fehlerquote, Trail-Making-Test A, TAP: Reaktion ohne Vorwarnung, TAP: Reaktion mit Vorwarnung, Controlled Oral Word Association Test, Semantische Wortflüssigkeit, HAWIE-R: Gemeinsamkeiten finden, HAWIE-R: Bilder ergänzen, HAWIE-R: Zahlen-Symbol-Test. Die genannten Tests bilden stark unterschiedliche Funktionen ab, sodass bei fehlender signifikanter Änderung der Läsionszahl von weiteren Einflussfaktoren ausgegangen werden muss. Hierbei können interne Ursachen wie besseres Verständnis bei Testwiederholung, Stimmung, Motivation, sozialer Kontakt, Wohlbefinden und externe Einflüsse wie Wetter, Umgebung oder Ernährung das neuropsychologische Testergebnis beeinflussen.

Im Hinblick auf noch offenstehende Aspekte der Ätiologie und Pathogenese sowie der noch nicht erforschten Therapiemöglichkeiten, aber auch im Hinblick auf die Lebensqualität ist MS eine Erkrankung, deren weitere Erforschung viel für die Patienten bewirken wird.

7 Tabellenanhang

Tabelle 1–3, 5, 6, 8 und 9 finden sich im Fließtext. Die Tabellen 4, 7, 10 und 11 folgen nachstehend.

EDSS	Grad der betroffenen FS	Beschreibung der Einschränkung
0	Grad 0 in allen FS (Grad 1 bei zerebralem FS möglich)	Normale neurologische Untersuchung
1	Grad 1 in einem FS (außer zerebrales FS)	Keine Behinderung, minimale Auffälligkeit in einem FS
1,5	Mehr als einmal Grad 1 (außer zerebrales FS)	Keine Behinderung, minimale Auffälligkeit in mehr als einem FS
2,0	Ein FS Grad 2, andere FS Grad 0/1	Minimale Behinderung in einem FS
2,5	Zwei FS Grad 2, andere FS Grad 0/1	Minimale Behinderung in zwei FS
3,0	Ein FS Grad 3, andere FS Grad 0/1; oder drei/vier FS Grad 2, andere FS Grad 0/1	Mäßige Behinderung in einem FS oder geringe Behinderung in drei oder vier FS, aber voll gehfähig
3,5	Ein FS Grad 3, ein/zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2, andere FS Grad 0/1	Volle Gehfähigkeit bei mäßiger Behinderung in einem FS und ein oder 2 FS Grad 2 oder fünf FS mit Grad 2
4,0	Ein FS Grad 4, andere FS Grad 0/1; oder Kombinationen geringerer Grade, die vorhergehende Stufen überschreiten	Volle Gehfähigkeit ohne Hilfe für ca. zwölf Stunden am Tag trotz relativ starker Behinderung; Fähigkeit ohne Hilfe und Pause ca. 500 m zu gehen
4,5	Ein FS Grad 4, andere FS Grad 0/1; oder Kombinationen geringerer Grade, die vorhergehende Stufen überschreiten	Volle Gehfähigkeit ohne Hilfe für den Großteil des Tages und ohne Hilfe und Pause über ca. 300 m; ganztägige Arbeitsfähigkeit, mögliche Einschränkung voller Aktivität oder Notwendigkeit minimaler Hilfe; relative starke Behinderung
5,0	Ein FS Grad 5, andere FS Grad 0/1; oder Kombinationen geringerer Grade, die EDSS 4,0 überschreiten	Gehfähigkeit ohne Hilfe oder Pause über ca. 200 m; Behinderung stark genug, tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen (z.B. ganztägige Arbeit ohne spezielle Vorkehrungen)

5,5	Ein FS Grad 5, andere FS Grad 0/1; oder Kombinationen geringerer Grade, die EDSS 4,0 überschreiten	Gehfähigkeit ohne Hilfe oder Pause über ca. 100 m; Behinderung stark genug, tägliche Aktivitäten auszuschließen
6,0	Kombination aus mehr als zwei FS mit Grad 3+	Intermittierender oder konstanter unilateraler Unterstützungsbedarf (z.B. Stock oder Krücke), um 100 m mit oder ohne Pause zu gehen
6,5	Kombination aus mehr als zwei FS mit Grad 3+	Konstanter bilateraler Unterstützungsbedarf, um 20 m ohne Pause zu gehen
7,0	Kombination aus mehr als einem FS mit Grad 4+; sehr selten nur pyramidales FS Grad 5	Unfähigkeit, mehr als 5 m, selbst mit Hilfe, zu gehen; hauptsächlich auf den Rollstuhl angewiesen; selbstständige Fortbewegung des Rollstuhls und eigenständige Transferierung
7,5	Kombination aus mehr als einem FS mit Grad 4+	Unfähigkeit, mehr als wenige Schritte zu gehen; auf den Rollstuhl angewiesen, Hilfe zur Transferierung möglicherweise benötigt, selbstständige Fortbewegung des Rollstuhls möglich, ganzer Tag im Rollstuhl nicht möglich, möglicherweise auf motorisierten Rollstuhl angewiesen
8,0	Kombination aus mehreren FS mit Grad 4+	Hauptsächlich auf Bett oder Stuhl oder Bewegung durch andere im Rollstuhl beschränkt, aber Verbringen des Großteils des Tages außerhalb des Bettes möglich; Bestehen vieler Funktionen zur Selbstversorgung; wirksame Nutzung der Arme
8,5	Kombination aus mehreren FS mit Grad 4+	Großteil des Tages auf Bett beschränkt; Bestehen einiger Funktionen zur Selbstversorgung; gewisse Nutzung eines Arms/der Arme möglich
9,0	Kombination aus mehreren FS, meist mit Grad 4+	Hilfloser bettlägeriger Patient; Kommunikation und Essen möglich
9,5	Kombination aus fast allen FS mit Grad 4+	Komplett hilfloser bettlägeriger Patient; Unfähigkeit, effektiv zu kommunizieren oder zu essen
10		Tod infolge von MS

Tabelle 4: EDSS mit Beschreibung des physischen Zustands (Kurtzke, 1983)

Neuro-psycho-logischer Test	Anzahl der Fälle (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
IQ 1	21	67	142	97,33	101,0	17,853
IQ 2	21	79	146	108,71	111,0	19,048
Wechsler Logical						

Neuropsychologischer Test	Anzahl der Fälle (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Memory						
- sofortiger Abruf 1	21	-3,00	1,70	-0,8524	-0,7000	1,27969
- sofortiger Abruf 2	21	-2,70	1,00	-0,7381	-0,7000	0,98716
- Abruf nach 30 Minuten 1	21	-3,00	0,30	-1,4476	-1,3000	1,08241
- Abruf nach 30 Minuten 2	21	-3,00	0,00	-0,7714	-0,7000	0,92744
- Wiedererkennung 1	21	-3,00	0,6	-0,5952	-0,7000	1,02004
- Wiedererkennung 2						
Rey Complex Figure Retention 1	21	-1,10	1,20	-0,0286	-0,1000	0,59342
Rey Complex Figure Retention 2						
Rey Complex Figure Copy 1	21	-3,00	-0,10	-1,1490	-1,1000	0,91292
Rey Complex Figure Copy 2	21	-3,00	0,20	-1,8000	-1,7000	0,96073
California Verbal Learning Test: 5 Durchgänge 1	18	-3,00	2,60	-0,3000	-0,3000	1,22138
California Verbal Learning	17	-1,90	2,50	0,0353	-0,2000	1,21137

Neuropsychologischer Test	Anzahl der Fälle (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Test: 5 Durchgänge 2						
Rey Visual Design Learning Test						
- 5 Durchgänge 1	18	-2,50	0,60	-1,0333	-1,2000	0,94433
- 5 Durchgänge 2	18	-2,40	1,50	-0,2278	-0,1500	1,01969
- Wiedererkennung 1	17	-3,00	1,00	0,0588	0,9000	1,42173
- Wiedererkennung 2	18	-3,00	1,00	0,2500	0,8000	1,07224
Corsi-Block-Tapping-Test 1	21	-2,20	0,80	-0,4857	-0,4000	0,68868
Corsi-Block-Tapping-Test 2	21	-2,20	1,80	-0,5905	-0,4000	1,01089
Ruff-2&7-Test						
- Zahlen 1	21	-2,00	2,80	-0,2762	-0,5000	1,16615
- Zahlen 2	20	-2,00	3,00	-0,3150	-0,4500	0,95657
- Buchstaben 1	21	-1,70	2,70	-0,1190	-0,3000	1,07964
- Buchstaben 2	20	-1,60	3,00	0,0800	-0,0500	0,95565
- Gesamtleistung 1	21	-1,90	2,80	-0,2048	-0,3000	1,09246
- Gesamtleistung 2	20	-1,90	3,00	-0,0900	-0,2000	0,97705
- Fehlerquote 1	21	-1,50	1,00	-0,1524	0,1000	0,87728
- Fehlerquote 2	20	-1,50	1,00	0,3200	0,4000	0,58544
Trail Making Test A 1	21	-2,50	0,90	-0,1405	0,2000	0,87373
Trail	21	-1,10	1,60	0,5714	0,7000	0,70295

Neuro- psycho- logischer Test	Anzahl der Fälle (n)	Minimum	Maximum	Mittel- wert	Median	Standard- ab- weichung
Making Test A 2						
Trail Making Test B 1	19	-1,60	1,70	0,1789	0,5000	0,98578
Trail Making Test B 2	20	-3,00	1,90	0,4250	0,7500	1,27357
Testbat- terie zur Aufmerk- samkeits- prüfung (TAP)						
- Reaktion ohne Vor- warnung 1	21	-1,90	1,10	-0,7190	-0,9000	0,68820
- Reaktion ohne Vor- warnung 2	20	-1,00	0,80	-0,3450	-0,3000	0,52962
- Reaktion mit Vor- warnung 1	21	-2,10	1,40	-0,9714	-1,1000	0,77469
- Reaktion mit Vor- warnung 2	20	-1,60	1,20	-0,5550	-0,5000	0,65733
- phasi- sche Alertness 1	21	-1,70	1,80	-0,3571	-0,4000	0,93412
- phasi- sche Alertness 2	19	-1,70	0,60	-0,4316	-0,5000	0,64382
Controlled -Oral- Word- Associa- tion Test (COWA) 1	21	-1,70	-0,40	-1,1762	-1,2000	0,32696
Controlled -Oral- Word- Associa- tion Test (COWA) 2	21	-3,00	1,30	-0,6381	-0,6000	1,17579

Neuro- psycho- logischer Test	Anzahl der Fälle (n)	Minimum	Maximum	Mittel- wert	Median	Standard- ab- weichung
Seman- tische Wortflüs- sigkeit 1	21	-1,60	0,30	-0,7381	-0,8000	0,40184
Seman- tische Wortflüs- sigkeit 2	21	-1,50	1,40	0,1048	0,2000	0,95576
HAWIE-R						
- Gemein- samkeiten finden 1	21	-2,70	1,70	-0,5190	-0,7000	1,01962
- Gemein- samkeiten finden 2	21	-2,00	1,30	0,0000	0,0000	0,98691
- All- gemeines Wissen 1	21	-1,70	1,00	-0,1667	0,0000	0,64910
- All- gemeines Wissen 2	21	-1,70	1,00	-0,1857	-0,3000	0,88842
- All- gemeines Verständ- nis 1	21	-1,30	0,70	-0,1857	0,0000	0,55071
- All- gemeines Verständ- nis 2	21	-1,00	1,70	0,0762	0,0000	0,63632
- Zahlen- spanne vorwärts 1	21	-1,30	1,50	0,1524	0,5000	0,73866
- Zahlen- spanne vorwärts 2	21	-1,20	1,50	0,4952	0,5000	0,87891
- Zahlen- spanne rückwärts 1	21	-1,80	0,80	-0,3238	-0,1000	0,69275
- Zahlen- spanne rückwärts 2	21	-1,20	1,20	-0,0762	-0,1000	0,60573
- Bilder ergänzen 1	21	-2,30	0,70	-1,2190	-1,3000	0,81585

Neuropsychologischer Test	Anzahl der Fälle (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
- Bilder ergänzen 2	21	-1,70	0,30	-0,8571	-1,0000	0,59462
- Mosaik-Test 1	21	-1,30	1,70	-0,2190	-0,3000	0,78334
- Mosaik-Test 2	21	-1,30	2,30	0,0333	-0,3000	1,00266
- Zahlen-Symbol-Test 1	21	-2,00	2,00	0,2810	0,3000	1,08932
- Zahlen-Symbol-Test 2	21	-0,70	3,00	0,8143	0,7000	1,07345

Tabelle 7: Übersichtstabelle über die neuropsychologischen Tests mit deskriptiver Statistik (Untersuchungszeitpunkt 1 und 2)

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Marklager-Läs.	Weiß-Subst.-Läs.	Gesamt-läs.	P100 rechts
EDSS	1						
Kort. Läs.	-0,161	1					
Subkort. Läs.	-0,233	0,626**	1				
Marklager-Läs.	0,063	0,584**	0,458*	1			
Weiß-Subst.-Läs.	-0,086	0,765**	0,739**	0,906**	1		
Gesamt-läs.	-0,091	0,777**	0,737**	0,905**	0,998**	1	
P100 rechts	0,228	0,105	-0,026	0,403	0,320	0,291	1
P100 links	0,133	0,242	0,246	0,253	0,369	0,340	0,727**

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Mark- lager- Läs.	Weiß- Subst.- Läs.	Gesamt- läs.	P100 rechts
CMCT rechts	0,278	0,278	0,112	-0,098	0,137	0,065	0,072
CMCT links	0,411	0,133	-0,035	0,483*	0,367	0,355	0,496*
NHPT rechts	0,562**	-0,009	-0,290	0,209	0,053	0,043	0,646**
NHPT links	0,145	0,243	-0,108	0,440	0,335	0,327	0,685**
T25W	0,453	0,195	0,057	0,401	0,297	0,295	0,417
Max. Gehstr.	-0,123	-0,180	-,0263	0,116	-0,058	-0,058	0,348
PASAT	-0,201	0,069	-0,248	-0,596	-0,494	-0,494	0,163
IQ	-0,389	-0,327	-0,078	-0,054	-0,092	-0,096	-0,223
Wechs- ler: Sofort	-0,405	-0,306	-0,373	-0,101	-0,194	-0,186	0,047
Wechs- ler: 30 min	-0,238	-0,619**	-0,361	-0,210	-0,338	-0,343	0,099
Wechs- ler: Wie- dererk.	-0,424	-0,186	-0,236	-0,113	-0,115	-0,096	-0,236
RCFR	-0,268	-0,361	-0,165	-0,227	-0,199	-0,204	-0,192
CVLT: 5 Durch- gänge	0,023	-0,528*	-0,403	-0,525*	-0,557*	-0,557*	-0,140
RVDLT	-0,081	-0,075	-0,175	-0,197	-0,251	-0,248	-0,017
Zahlen- spanne vorw.	-0,224	-0,167	0,258	-0,337	-0,173	-0,165	-0,680**
Zahlen-	-0,152	-0,504*	-0,214	-0,385	-0,446*	-0,444*	-0,467*

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Mark- lager- Läs.	Weiß- Subst.- Läs.	Gesamt- läs.	P100 rechts
spanne rückw.							
Corsi- Block- spanne	0,029	-0,410	-0,186	-0,500*	-0,452*	-0,460*	-0,173
Ruff: Zahlen	-0,229	-0,042	0,169	-0,150	-0,054	-0,063	-0,399
Ruff: Buch- staben	-0,320	-0,054	0,193	-0,130	-0,069	-0,061	-0,419
Ruff: Gesamt- leistung	-0,299	-0,045	,249	-0,221	-0,091	-0,089	-0,506*
Ruff: Fehler- quote	0,429	-0,285	-0,062	-0,587**	-0,473*	-0,467*	-0,295
Trail- Making- Test B	0,164	-0,067	-0,042	-0,353	-0,171	-0,165	-0,287
Zahlen- Symbol- Test	-0,593**	-0,125	-0,035	-0,409	-0,261	-0,252	-0,344
TAP ohne Vorw.	-0,041	0,125	0,023	0,140	0,155	0,162	-0,058
TAP mit Vorw.	0,063	0,140	0,076	0,350	0,330	0,334	0,056
TAP: phas. Alertn.	0,382	0,029	-0,120	0,320	0,176	0,179	0,330
RCFC	0,020	-0,179	0,194	0,341	0,240	0,225	0,165
Mosaik- Test	-0,241	-0,004	0,273	-0,321	-0,089	-0,092	-0,466*
Bilder ergän- zen	-0,190	-0,246	-0,180	-0,075	-0,121	-0,129	-0,133
Trail- Making- Test A	-0,048	-0,073	0,317	0,052	0,203	0,190	-0,006
Gemein- samk. finden	-0,315	0,064	0,169	0,160	0,176	0,180	-0,035

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Mark-lager-Läs.	Weiß-Subst.-Läs.	Gesamt-läs.	P100 rechts
COWA	-0,453*	0,224	0,188	0,130	0,190	0,208	-0,204
Semant. Wort-flüssigk.	-0,209	-0,103	0,134	-0,195	-0,128	-0,124	-0,303
Allg. Wissen	-0,092	0,144	-0,009	0,410	0,258	0,264	-0,037
Allg. Ver-ständnis	-0,327	-0,009	0,237	0,030	0,120	0,115	-0,363

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 10: Korrelationstabelle Teil 1 (Untersuchungszeitpunkt 1)

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Geh-strecke
P100 links	1						
CMCT rechts	0,484*	1					
CMCT links	0,540*	0,650**	1				
NHPT rechts	0,704**	0,545*	0,674**	1			
NHPT links	0,671**	0,520*	0,399	0,539*	1		
T25W	0,400	0,300	0,553*	0,604**	0,389	1	
Max. Geh-strecke	-0,043	-0,136	-0,075	-0,145	0,173	-0,283	1

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Gehstrecke
PASAT	0,434	0,419	-0,036	-0,096	0,395	-0,518	-0,190
IQ	-0,356	-0,471*	-0,378	-0,253	-0,337	0,009	-0,188
Wechsler: Sofort	-0,249	-0,304	-0,295	-0,291	-0,150	-0,483*	0,377
Wechsler: 30 min	-0,099	0,016	-0,141	-0,037	-0,037	-0,036	0,136
Wechsler: Wiedererk.	-0,355	-0,377	-0,413	-0,480*	-0,219	-0,509*	0,178
RCFR	-0,265	-0,400	-0,387	-0,265	-0,259	-0,194	-0,202
CVLT: 5 Durchgänge	-0,341	-0,136	-0,373	-0,327	-0,292	-0,237	0,410
RVDLT	-0,208	-0,461	-0,486	-0,094	-0,381	0,084	-0,068
Zahlen-spanne vorw.	-0,468*	-0,417	-0,401	-0,496*	-0,466*	-0,160	-0,521*
Zahlen-spanne rückw.	-0,256	-0,179	-0,350	-0,018	-0,320	-0,150	-0,041
Corsi-Block-spanne	0,063	-0,070	-0,145	-0,004	0,095	-0,115	-0,070
Ruff: Zahlen	-0,458*	-0,586*	-0,390	-0,569**	-0,578**	-0,511*	-0,040
Ruff: Buchstaben	-0,307	-0,454	-0,477	-0,443	-0,420	-0,281	-0,040
Ruff: Gesamtleistung	-0,363	-0,493*	-0,517*	-0,524*	-0,557*	-0,386	-0,081
Ruff: Fehlerquote	-0,019	0,105	-0,123	0,001	-0,360	-0,004	-0,309
Trail-Making-	-0,264	-0,234	-0,101	-0,316	-0,413	-0,222	-0,188

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Gehstrecke
Test B							
Zahlen-Symbol-Test	-0,249	-0,303	-0,589*	-0,534*	-0,343	-0,524*	0,027
TAP ohne Vorw.	-0,203	-0,507*	-0,038	-0,200	-0,300	-0,143	0,188
TAP mit Vorw.	-0,076	-0,479*	-0,073	-0,112	-0,037	0,119	0,121
TAP: phas. Alertn.	0,162	0,204	0,181	0,351	0,626**	0,563*	0,121
RCFC	0,108	0,360	0,376	0,127	0,096	0,119	-0,081
Mosaik-Test	-0,374	-0,490*	-0,519*	-0,610**	-0,622**	-0,479*	-0,231
Bilder ergänzen	-0,063	0,101	0,206	0,037	-0,248	0,193	-0,393
Trail-Making-Test A	0,141	-0,326	-0,124	0,076	-0,296	0,073	-0,202
Gemeinsamk. finden	-0,220	-0,328	-0,452	-0,151	-0,215	0,113	-0,135
COWA	-0,264	-0,585*	-0,440	-0,347	-0,282	0,037	-0,108
Semant. Wortflüssigk.	-0,162	-0,213	-0,131	-0,206	-0,524*	-0,155	-0,177
Allg. Wissen	-0,328	-0,281	-0,066	-0,136	-0,169	0,423	0,041
Allg. Verständnis	-0,298	-0,379	-0,388	-0,254	-0,066	0,109	-0,522*

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 10: Korrelationstabelle Teil 2 (Untersuchungszeitpunkt 1)

	PASAT	IQ	Wechs- ler: Sofort	Wechs- ler: 30 min	Wechs- ler: Wie- dererk.	RCFR	CVLT: 5 Durch- gänge
PASAT	1						
IQ	-0,566	1					
Wechs- ler: Sofort	0,398	0,379	1				
Wechs- ler: 30 min	0,036	0,522*	0,691**	1			
Wechs- ler: Wie- dererk.	0,424	0,427	0,830**	0,508*	1		
RCFR	0,181	0,607**	0,618**	0,638**	0,568**	1	
CVLT: 5 Durch- gänge	0,180	0,177	0,330	0,394	0,302	0,120	1
RVDLT	0,108	0,411	0,364	0,325	0,380	0,341	0,205
Zahlen- spanne vorw.	-0,049	0,374	-0,105	-0,011	0,082	0,315	-0,013
Zahlen- spanne rückw.	-0,802*	0,448*	0,007	0,232	0,084	0,224	0,226
Corsi- Block- spanne	0,204	-0,098	-0,137	0,024	0,037	-0,214	0,023
Ruff: Zahlen	0,295	0,194	0,323	-0,010	0,341	0,252	0,235
Ruff: Buch- staben	0,133	0,188	0,337	0,149	0,363	0,104	0,079
Ruff: Gesamt- leistung	0,164	0,262	0,244	0,030	0,336	0,101	0,203
Ruff: Fehler- quote	0,420	-0,213	-0,242	-0,106	-0,115	-0,022	0,439

	PASAT	IQ	Wechs- ler: Sofort	Wechs- ler: 30 min	Wechs- ler: Wie- dererk.	RCFR	CVLT: 5 Durch- gänge
Trail- Making- Test B	0,548	-0,064	0,305	0,064	0,283	0,409	0,322
Zahlen- Symbol- Test	0,839**	0,433*	0,616**	0,388	0,671**	0,406	0,426
TAP ohne Vorw.	-0,584	0,038	0,149	-0,171	0,406	0,043	-0,128
TAP mit Vorw.	-0,807*	0,078	0,089	-0,133	0,284	0,178	-0,398
TAP: phas. Alertn.	-0,892**	-0,138	-0,307	-0,056	-0,308	-0,117	-0,232
RCFC	-0,285	0,071	0,031	0,445*	-0,166	0,160	-0,277
Mosaik- Test	0,278	0,437*	-0,020	-0,129	0,200	0,258	0,349
Bilder ergän- zen	-0,048	0,635**	0,109	0,413	0,091	0,410	0,054
Trail- Making- Test A	-0,467	0,461*	0,061	0,135	0,118	0,235	0,099
Gemein- samk. finden	-0,716*	0,809**	0,269	0,345	0,260	0,480*	0,216
COWA	-0,317	0,523*	0,357	0,071	0,480*	0,300	0,082
Semant. Wort- flüssigk.	-0,323	0,407	-0,154	-0,162	0,053	-0,204	0,185
Allg. Wissen	-0,819*	0,469*	0,101	0,193	0,078	0,304	-0,072
Allg. Ver- ständnis	-0,287	0,613**	0,107	0,306	0,282	0,634**	-0,221

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 10: Korrelationstabelle Teil 3 (Untersuchungszeitpunkt 1)

	RVDLT	Zahlen- spanne vorw.	Zahlen- spanne rückw.	Corsi- Block- spanne	Ruff: Zahlen	Ruff: Buch- staben	Ruff: Gesamt- leistung
RVDLT	1						
Zahlen- spanne vorw.	-0,101	1					
Zahlen- spanne rückw.	0,098	0,327	1				
Corsi- Block- spanne	-0,154	0,353	0,240	1			
Ruff: Zahlen	0,131	0,316	-0,072	-0,048	1		
Ruff: Buch- staben	0,270	0,366	0,033	0,300	0,673**	1	
Ruff: Gesamt- leistung	0,195	0,414	0,097	0,266	0,797**	0,931**	1
Ruff: Fehler- quote	0,169	0,248	0,093	0,170	0,135	0,120	0,209
Trail- Making- Test B	0,030	0,384	-0,309	0,069	0,438	0,323	0,356
Zahlen- Symbol- Test	0,275	0,224	0,096	0,107	0,564**	0,648**	0,715**
TAP ohne Vorw.	0,199	-0,103	0,020	0,032	0,175	0,025	0,100
TAP mit Vorw.	0,125	-0,078	-0,170	-0,054	-0,046	-0,007	-0,010
TAP: phas. Alertn.	-0,386	-0,119	-0,147	0,004	-0,695**	-0,542*	-0,609**
RCFC	-0,075	-0,031	0,044	-0,052	-0,210	-0,118	-0,287
Mosaik-	0,208	0,490*	0,295	0,080	0,441*	0,141	0,373

	RVDLT	Zahlen- spanne vorw.	Zahlen- spanne rückw.	Corsi- Block- spanne	Ruff: Zahlen	Ruff: Buch- staben	Ruff: Gesamt- leistung
Test							
Bilder ergän- zen	0,287	0,182	0,411	-0,060	-0,100	-0,041	-0,069
Trail- Making- Test A	-0,047	0,320	0,303	0,122	0,153	0,166	0,279
Gemein- samk. finden	0,443	0,167	0,268	-0,455*	0,079	-0,012	0,088
COWA	0,536*	0,314	-0,016	-0,213	0,322	0,493*	0,461*
Semant. Wort- flüssigk.	0,296	0,274	0,464*	0,092	0,235	0,188	0,341
Allg. Wissen	0,497*	-0,109	0,002	-0,480*	-0,072	-0,011	-0,065
Allg. Ver- ständnis	0,142	0,649**	0,267	0,111	0,107	0,101	0,087

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 10: Korrelationstabelle Teil 4 (Untersuchungszeitpunkt 1)

	Ruff: Fehler- quote	Trail- Making- Test B	Zahlen- Symbol- Test	TAP ohne Vorw.	TAP mit Vorw.	TAP: phas. Alertn.	RCFC
Ruff: Fehler- quote	1						
Trail- Making- Test B	0,453	1					
Zahlen- Symbol- Test	0,104	0,385	1				
TAP ohne Vorw.	-0,220	-0,014	-0,041	1			

	Ruff: Fehler- quote	Trail- Making- Test B	Zahlen- Symbol- Test	TAP ohne Vorw.	TAP mit Vorw.	TAP: phas. Alertn.	RCFC
TAP mit Vorw.	-0,295	0,055	-0,171	0,770**	1		
TAP: phas. Alertn.	-0,219	-0,198	-0,565**	-0,089	0,325	1	
RCFC	-0,308	-0,205	-0,342	-0,241	-0,123	0,043	1
Mosaik- Test	0,199	0,285	0,382	0,144	-0,063	-0,466*	-0,144
Bilder ergän- zen	-0,168	-0,037	0,106	-0,171	-0,173	-0,197	0,421
Trail- Making- Test A	0,077	0,235	0,172	0,134	0,100	-0,197	0,048
Gemein- samk. finden	-0,142	-0,146	0,333	-0,080	-0,030	-0,041	-0,047
COWA	0,004	0,159	0,508*	0,129	0,199	-0,238	-0,407
Semant. Wort- flüssigk.	0,212	-0,358	0,239	0,105	-0,256	-0,526*	-0,231
Allg. Wissen	-0,380	-0,123	-0,107	0,272	0,514*	0,256	0,147
Allg. Ver- ständnis	-0,222	0,095	0,150	0,036	0,149	0,079	0,242

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 10: Korrelationstabelle Teil 5 (Untersuchungszeitpunkt 1)

	Mosaik- Test	Bilder ergän- zen	Trail- Making -Test A	Gemein- samk. finden	COWA	Sem. Wort- flüs.	Allg. Wissen	Allg. Ver- ständn.
Mosaik- Test	1							

	Mosa- ik-Test	Bilder ergän- zen	Trail- Making -Test A	Gemei- samk. finden	COWA	Sem. Wort- flüs.	Allg. Wissen	Allg. Ver- ständn.
Bilder ergän- zen	0,315	1						
Trail- Making- Test A	0,407	0,283	1					
Gemein- samk. finden	0,354	0,358	0,416	1				
COWA	0,180	0,060	0,246	0,582**	1			
Sem. Wort- flüs.	0,516*	0,279	0,293	0,313	0,339	1		
Allg. Wissen	-0,051	0,358	-0,037	0,456*	0,339	-0,131	1	
Allg. Ver- ständn.	0,341	0,425	0,290	0,474*	0,313	-0,021	0,280	1

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 10: Korrelationstabelle Teil 6 (Untersuchungszeitpunkt 1)

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Mark- lager- Läs.	Weiß- Subst.- Läs.	Gesamt- läs.	P100 rechts
EDSS	1						
Kort. Läs.	0,182	1					
Subkort. Läs.	0,062	0,640**	1				
Mark- lager- Läs.	0,201	0,538*	0,439	1			
Weiß- -	0,162	0,760**	0,741**	0,888**	1		

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Mark- lager- Läs.	Weiß- Subst.- Läs.	Gesamt- läs.	P100 rechts
Subst.- Läs.							
Gesamt- läs.	0,148	0,778**	0,762**	0,864**	0,997**	1	
P100 rechts	0,433	0,518*	0,287	0,595*	0,688**	0,687**	1
P100 links	0,480	0,594*	0,379	0,583*	0,709**	0,710**	0,954**
CMCT rechts	0,382	0,512*	0,077	0,150	0,235	0,227	0,399
CMCT links	0,704**	0,453	0,305	0,541*	0,552*	0,534*	0,747**
NHPT rechts	0,388	-0,190	-0,202	0,124	-0,118	-0,165	-0,282
NHPT links	0,637*	0,433	-0,100	0,287	0,157	0,181	0,445
T25W	0,466	0,230	0,153	0,291	0,276	0,220	0,064
Max. Gehstr.	-0,266	0,652*	0,192	0,465	0,446	0,487	-0,284
PASAT	-0,949	0,632	1,000**	-0,800	0,000	0,6000	0,800
IQ	-0,683**	-0,240	0,066	-0,198	-0,150	-0,144	-0,297
Wechs- ler: Sofort	-0,453*	-0,204	-0,287	-0,020	-0,136	-0,140	0,155
Wechs- ler: 30 min	-0,595**	-0,171	-0,275	-0,041	-0,145	-0,133	0,058
Wechs- ler: Wie- dererk.	-0,386	-0,261	-0,192	-0,121	-0,232	-0,233	-0,211
RCFR	-0,044	-0,573**	-0,529*	-0,428	-0,581**	-0,585**	-0,515*

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Mark- lager- Läs.	Weiß- Subst.- Läs.	Gesamt- läs.	P100 rechts
CVLT: 5 Durch- gänge	-0,393	-0,628**	-0,304	-0,408	-0,421	-0,432	-0,495
RVDLT	-0,119	-0,542*	-0,298	-0,327	-0,402	-0,403	-0,428
Zahlen- spanne vorw.	-0,385	-0,041	-0,040	-0,508*	-0,338	-0,312	-0,270
Zahlen- spanne rückw.	0,202	-0,505*	-0,266	-0,426	-0,515*	-0,530*	-0,400
Corsi- Block- spanne	0,122	-0,477*	-0,284	-0,440	-0,513*	-0,531*	-0,707**
Ruff: Zahlen	-0,193	-0,037	-0,036	-0,385	-0,279	-0,286	-0,224
Ruff: Buch- staben	-0,611**	-0,168	0,116	-0,284	-0,249	-0,233	-0,653**
Ruff: Gesamt- leistung	-0,446*	-0,129	0,059	-0,239	-0,199	-0,196	-0,486
Ruff: Fehler- quote	-0,109	-0,395	-0,026	-0,445	-0,333	-0,298	-0,109
Trail- Making- Test B	-0,570**	-0,549*	-0,267	-0,467*	-0,483*	-0,485*	-0,708**
Zahlen- Symbol- Test	-0,634**	-0,043	-0,060	-0,519*	-0,317	-0,290	-0,434
TAP ohne Vorw.	-0,266	-0,254	-0,470*	-0,126	-0,319	-0,353	-0,249
TAP mit Vorw.	-0,380	-0,323	-0,358	-0,068	-0,241	-0,268	-0,120
TAP: phas. Alertn.	-0,344	-0,139	-0,045	0,021	0,014	0,011	0,134
RCFC	-0,190	-0,070	0,238	0,099	0,135	0,113	-0,088
Mosaik- Test	-0,315	-0,130	0,276	-0,238	-0,045	-0,030	-0,007

	EDSS	Kort. Läs.	Subkort. Läs.	Marklager-Läs.	Weiß-Subst.-Läs.	Gesamt-läs.	P100 rechts
Bilder ergänzen	-0,115	-0,400	0,004	-0,105	-0,110	-0,104	0,104
Trail-Making-Test A	-0,323	-0,159	-0,253	-0,186	-0,203	-0,219	-0,116
Gemeinsamk. finden	-0,504*	-0,073	0,234	-0,045	0,014	0,013	-0,115
COWA	-0,541*	0,063	-,084	-0,023	0,006	0,032	-0,001
Semant. Wortflüssigk.	-0,221	-0,378	-0,177	-0,063	-0,191	-0,192	-0,249
Allg. Wissen	-0,358	-0,061	0,078	0,292	0,135	0,114	0,041
Allg. Verständnis	-0,486*	-0,196	-0,091	0,049	-0,066	-0,082	-0,279

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 11: Korrelationstabelle Teil 1 (Untersuchungszeitpunkt 2)

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Gehstrecke
P100 links	1						
CMCT rechts	0,463	1					
CMCT links	0,727**	0,554*	1				
NHPT rechts	-0,233	-0,027	0,005	1			
NHPT	0,566	0,673*	0,510	0,402	1		

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Geh- strecke
links							
T25W	0,183	0,036	-0,032	0,679**	0,279	1	
Max. Geh- strecke	-0,215	0,284	-0,143	-0,338	0,000	-0,240	1
PASAT	0,800	-0,200	-0,400	-0,800	0,600	-0,800	0,000
IQ	-0,417	-0,382	-0,222	-0,363	-0,793**	-0,475	-0,166
Wechs- ler: Sofort	0,148	-0,326	-0,217	-0,197	-0,141	-0,445	-0,261
Wechs- ler: 30 min	-0,058	-0,236	-0,235	-0,307	-0,159	-0,533*	-0,038
Wechs- ler: Wie- dererk.	-0,288	-0,116	-0,363	0,289	-0,179	-0,177	-0,171
RCFR	-0,579*	-0,206	-0,291	0,004	-0,075	-0,214	-0,316
CVLT: 5 Durch- gänge	-0,617*	-0,227	-0,504	-0,161	-0,688*	-0,372	-0,028
RVDLT	-0,468	-0,370	-0,233	-0,119	-0,407	-0,309	0,112
Zahlen- spanne vorw.	-0,276	-0,141	-0,552*	0,289	-0,024	0,242	-0,372
Zahlen- spanne rückw.	-0,256	-0,193	-0,137	0,047	-0,004	0,197	-0,524
Corsi- Block- spanne	-0,648**	-0,113	-0,397	0,086	0,345	-0,153	-0,894
Ruff: Zahlen	-0,277	0,025	-0,171	0,221	-0,144	0,124	-0,362
Ruff: Buch- staben	-0,677**	-0,230	-0,535*	0,028	-0,425	-0,238	0,085

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Gehstrecke
Ruff: Gesamtleistung	-0,552*	-0,130	-0,364	-0,061	-0,491	-0,263	0,021
Ruff: Fehlerquote	-0,080	-0,530*	-0,425	-0,215	-0,190	-0,155	-0,594*
Trail-Making-Test B	-0,741**	-0,498*	-0,670**	-0,139	-0,488	-0,320	-0,130
Zahlen-Symbol-Test	-0,478	-0,079	-0,444	-0,613*	-0,648*	-0,567*	0,243
TAP ohne Vorw.	-0,446	-0,209	-0,304	0,356	-0,320	0,060	0,042
TAP mit Vorw.	-0,311	-0,338	-0,239	0,119	-0,598*	-0,117	-0,149
TAP: phas. Alertn.	0,027	-0,378	-0,096	-0,245	-0,865**	-0,248	-0,196
RCFC	0,001	-0,083	-0,264	-0,020	-0,181	0,261	0,019
Mosaik-Test	-0,091	-0,252	0,068	-0,469	-0,478	-0,266	-0,224
Bilder ergänzen	-0,029	-0,367	-0,042	0,241	-0,250	0,071	-0,322
Trail-Making-Test A	-0,243	-0,009	-0,239	-0,040	-0,442	0,118	-0,019
Gemeinsamk. finden	-0,199	-0,223	-0,009	0,035	-0,450	-0,234	-0,131
COWA	-0,176	-0,213	-0,234	-0,423	-0,397	-0,466	0,259
Semant. Wortflüssigk.	-0,445	-0,470	-0,171	-0,163	-0,433	-0,134	-0,019
Allg. Wissen	-0,110	-0,232	0,081	0,262	-0,306	0,025	-0,037
Allg. Ver-	-0,344	-0,319	-0,139	-0,259	-0,481	-0,176	0,019

	P100 links	CMCT rechts	CMCT links	NHPT rechts	NHPT links	T25W	Max. Gehstrecke
ständnis							

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 11: Korrelationstabelle Teil 2 (Untersuchungszeitpunkt 2)

	PASAT	IQ	Wechsler: Sofort	Wechsler: 30 min	Wechsler: Wiedererk.	RCFR	CVLT: 5 Durchgänge
PASAT	1						
IQ	0,200	1					
Wechsler: Sofort	0,400	0,447*	1				
Wechsler: 30 min	0,400	0,622**	0,828**	1			
Wechsler: Wiedererk.	0,316	0,312	0,396	0,523*	1		
RCFR	-0,949	0,092	0,114	0,125	0,069	1	
CVLT: 5 Durchgänge	-1,000**	0,412	0,069	0,242	0,322	0,416	1
RVDLT	-1,000**	0,540*	0,228	0,426	0,289	0,186	0,517*
Zahlen-spanne vorw.	0,400	0,223	0,055	0,187	0,499*	-0,025	0,203
Zahlen-spanne rückw.	-0,316	0,030	0,132	-0,027	-0,050	0,222	0,065
Corsi-Block-spanne	-0,894	-0,028	-0,275	-0,238	-0,233	0,317	0,422
Ruff:	1,000**	0,438	0,210	0,290	0,500*	0,042	0,506*

	PASAT	IQ	Wechs- ler: Sofort	Wechs- ler: 30 min	Wechs- ler: Wie- dererk.	RCFR	CVLT: 5 Durch- gänge
Zahlen							
Ruff: Buch- staben	0,400	0,662**	0,068	0,369	0,502*	0,257	0,570*
Ruff: Gesamt- leistung	0,800	0,581**	0,025	0,270	0,549*	0,145	0,621**
Ruff: Fehler- quote	0,949	0,132	0,343	0,239	0,064	0,158	0,362
Trail- Making- Test B	0,200	0,541*	0,399	0,523*	0,562**	0,415	0,617**
Zahlen- Symbol- Test	0,800	0,599**	0,196	0,348	0,234	0,121	0,474*
TAP ohne Vorw.	-1,000**	0,117	0,002	0,056	0,128	-0,024	0,377
TAP mit Vorw.	-0,600	0,237	0,050	0,103	0,246	-0,073	0,352
TAP: phas. Alertn.	0,400	0,126	-0,003	0,029	0,177	0,039	0,229
RCFC	0,200	-0,135	-0,046	-0,143	-0,156	-0,087	-0,036
Mosaik- Test	0,400	0,676**	0,175	0,302	-0,163	-0,010	0,310
Bilder ergän- zen	-0,105	0,359	0,124	0,283	0,189	-0,053	0,360
Trail- Making- Test A	-0,400	0,095	-0,184	0,036	0,201	-0,042	0,529*
Gemein- samk. finden	0,400	0,801**	0,350	0,365	0,248	-0,179	0,276
COWA	0,000	0,575**	0,392	0,626**	0,265	0,016	0,456
Semant. Wort- flüssigk.	-0,800	0,594**	0,114	0,411	0,174	0,101	0,395

	PASAT	IQ	Wechs- ler: Sofort	Wechs- ler: 30 min	Wechs- ler: Wie- dererk.	RCFR	CVLT: 5 Durch- gänge
Allg. Wissen	-0,800	0,554**	0,250	0,457*	0,525*	-0,238	-0,007
Allg. Ver- ständnis	-0,632	0,787**	0,452*	0,592**	0,259	0,088	0,153

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 11: Korrelationstabelle Teil 3 (Untersuchungszeitpunkt 2)

	RVDLT	Zahlen- spanne vorw.	Zahlen- spanne rückw.	Corsi- Block- spanne	Ruff: Zahlen	Ruff: Buch- staben	Ruff: Gesamt- leistung
RVDLT	1						
Zahlen- spanne vorw.	-0,182	1					
Zahlen- spanne rückw.	0,371	-0,048	1				
Corsi- Block- spanne	0,210	0,098	0,627**	1			
Ruff: Zahlen	0,341	0,617*	0,137	0,231	1		
Ruff: Buch- staben	0,335	0,539*	-0,068	0,222	0,479*	1	
Ruff: Gesamt- leistung	0,292	0,521*	-0,040	0,275	0,716*	0,839*	1
Ruff: Fehler- quote	0,267	0,255	0,447*	0,157	0,110	0,023	-0,078
Trail- Making- Test B	0,525*	0,296	0,297	0,274	0,491*	0,674**	0,683**
Zahlen- Symbol-	0,271	0,456*	-0,138	0,030	0,411	0,533*	0,576**

	RVDLT	Zahlen- spanne vorw.	Zahlen- spanne rückw.	Corsi- Block- spanne	Ruff: Zahlen	Ruff: Buch- staben	Ruff: Gesamt- leistung
Test							
TAP ohne Vorw.	0,043	0,069	-0,107	0,129	0,299	0,110	0,290
TAP mit Vorw.	-0,023	0,101	-0,125	-0,016	0,149	0,181	0,358
TAP: phas. Alertn.	-0,172	0,086	-0,239	-0,365	-0,145	0,093	0,159
RCFC	-0,236	-0,080	0,118	0,166	-0,254	0,153	-0,016
Mosaik- Test	0,433	0,007	0,273	0,161	0,346	0,229	0,232
Bilder ergän- zen	0,577*	0,072	0,030	-0,109	0,052	0,087	-0,095
Trail- Making- Test A	-0,099	0,407	-0,159	0,239	0,209	0,256	0,368
Gemein- samk. finden	0,278	0,169	-0,051	-0,115	0,471*	0,409	0,400
COWA	0,272	0,322	-0,346	-0,138	0,379	0,410	0,402
Semant. Wort- flüssigk.	0,581*	0,027	0,059	0,238	0,225	0,486*	0,491*
Allg. Wissen	0,287	0,073	-0,089	-0,282	0,306	0,403	0,398
Allg. Ver- ständnis	0,418	0,025	0,140	0,112	0,274	0,492*	0,473*

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 11: Korrelationstabelle Teil 4 (Untersuchungszeitpunkt 2)

	Ruff: Fehler- quote	Trail- Making- Test B	Zahlen- Symbol- Test	TAP ohne Vorw.	TAP mit Vorw.	TAP: phas. Alertn.	RCFC
Ruff: Fehler- quote	1						
Trail- Making- Test B	0,272	1					
Zahlen- Symbol- Test	0,126	0,610**	1				
TAP ohne Vorw.	-0,216	0,013	0,085	1			
TAP mit Vorw.	-0,143	0,094	0,206	0,846**	1		
TAP: phas. Alertn.	0,094	0,141	0,276	0,357	0,720**	1	
RCFC	-0,020	0,077	-0,180	-0,076	0,018	0,111	1
Mosaik- Test	0,356	0,280	0,278	0,004	-0,056	-0,113	-0,027
Bilder ergän- zen	0,446*	0,045	-0,149	0,048	0,053	0,018	-0,082
Trail- Making- Test A	-0,096	0,189	0,369	0,572**	0,709**	0,536*	0,079
Gemein- samk. finden	0,035	0,200	0,330	0,265	0,252	-0,032	-0,217
COWA	0,297	0,216	0,560**	0,267	0,292	0,164	-0,461*
Semant. Wort- flüssigk.	0,025	0,313	0,223	0,282	0,398	0,109	-0,137
Allg. Wissen	-0,301	0,175	-0,069	0,374	0,433	0,158	-0,027
Allg. Ver- ständnis	-0,174	0,535*	0,377	0,026	0,184	-0,005	-0,037

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 11: Korrelationstabelle Teil 5 (Untersuchungszeitpunkt 2)

	Mosaik-Test	Bilder ergänzen	Trail-Making-Test A	Gemeinsamk. finden	COWA	Sem. Wortflüs.	Allg. Wissen	Allg. Verständn.
Mosaik-Test	1							
Bilder ergänzen	0,422	1						
Trail-Making-Test A	-0,115	-0,005	1					
Gemeinsamk. finden	0,616*	0,352	-0,021	1				
COWA	0,280	0,268	0,318	0,439*	1			
Sem. Wortflüs.	0,333	0,456*	0,280	0,284	0,450*	1		
Allg. Wissen	0,274	0,394	0,125	0,569**	0,208	0,493*	1	
Allg. Verständn.	0,371	0,092	0,108	0,488*	0,348	0,692**	0,556**	1

* Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,05 Niveau signifikant (in der Tabelle grün markiert).

** Die Korrelation ist zweiseitig auf dem 0,01 Niveau signifikant (in der Tabelle rot markiert).

Tabelle 11: Korrelationstabelle Teil 6 (Untersuchungszeitpunkt 2)

8 Literaturverzeichnis

Al-Salama, Z.T. (2019). Siponimod: First Global Approval. *Drugs* 79(9), 1009-1015.

Aly, L., Hemmer, B., and Korn, T. (2017). From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol* 15(6), 874-891.

Amato, M.P., Zipoli, V., Goretti, B., Portaccio, E., Caro, M.F. de, Ricchiuti, L., Siracusa, G., Masini, M., Sorbi, S., and Trojano, M. (2006). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 253(8), 1054-1059.

Andersen, O. (2017). MS and infections - Abandoned and surviving hypotheses. *Acta Neurol. Scand.* 136(S201), 4-9.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2014). Tecfidera® (Dimethylfumarat).

Baker, L.D., Frank, L.L., Foster-Schubert, K., Green, P.S., Wilkinson, C.W., McTiernan, A., Plymate, S.R., Fishel, M.A., Watson, G.S., and Cholerton, B.A., et al. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology* 67(1), 71-79.

Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis. Diagnosis, impact and management. *Mult. Scler. J.* 9(3), 219-227.

Baldo, J.V., and Shimamura, A.P. (1998). Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology* 12(2), 259-267.

Barcellos, L.F., Bellesis, K.H., Shen, L., Shao, X., Chinn, T., Frndak, S., Drake, A., Bakshi, N., Marcus, J., and Schaefer, C., et al. (2018). Remote assessment of verbal memory in MS patients using the California Verbal Learning Test. *Mult. Scler. J.* 24(3), 354-357.

Bar-Or, A., Pachner, A., Menguy-Vacheron, F., Kaplan, J., and Wiendl, H. (2014). Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 74(6), 659-674.

Bayas, A., Baum, K., Bitsch, A., Haas, J., Hellwig, K., Lang, M., Lee, D.-H., Rosenkranz, T., Schreiber, M., and Ulzheimer, J., et al. (2015). Ein Jahr

Alemtuzumab – was haben wir in der Praxis gelernt? Experten-Erfahrungsaustausch zur Therapie der Multiplen Sklerose. *Akt Neurol* 42(09), 535-541.

Begré, S., Kiefer, C., Känel, R. von, Frommer, A., and Federspiel, A. (2009). Rey Visual Design Learning Test performance correlates with white matter structure. *Acta Neuropsychiatr* 21(2), 67-74.

Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P.A., and Tzoulaki, I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis. An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 14(3), 263-273.

Benedict, R.H.B., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C.W., and Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 61(2), 226-230.

Berger, T., Rubner, P., Schautzer, F., Egg, R., Ulmer, H., Mayringer, I., Dilitz, E., Deisenhammer, F., and Reindl, M. (2003). Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 349(2), 139-145.

Berry, D.T.R., and Carpenter, G.S. (1992). Effect of four different delay periods on recall of the Rey-Osterrieth complex figure by older persons. *Clin. Neuropsychol.* 6(1), 80-84.

Beutler, E. (1992). Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet* 340(8825), 952-956.

Bielekova, B. (2013). Daclizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 10(1), 55-67.

Billiau, A., Kieseier, B.C., and Hartung, H.-P. (2004). Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. *J Neurol* 251 *Suppl* 2, II10-14.

Buttmann, M. (2010). Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2010 update. *Expert Rev Neurother* 10(5), 791-809.

Cada, D.J., Levien, T.L., and Baker, D.E. (2013). Dimethyl fumarate. *Hosp Pharm* 48(8), 668-679.

Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., and Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure. Normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 22(6), 443-447.

Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., and Rinaldi, L., et al. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66(9), 1144-1150.

Cerezo García, M., Martín Plasencia, P., and Aladro Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 131(5), 313-320.

Chataway, J., and Miller, D.H. (2013). Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 10(1), 19-28.

Chun, J., and Hartung, H.-P. (2010). Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 33(2), 91-101.

Ciccarelli, O., Werring, D.J., Wheeler-Kingshott, C.A., Barker, G.J., Parker, G.J., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2001). Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 56(7), 926-933.

Comi, G., Leocani, L., Medaglini, S., Locatelli, T., Martinelli, V., Santuccio, G., and Rossi, P. (1999). Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 5(4), 263-267.

Confavreux, C., and Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis. A unifying concept. *Brain* 129(Pt 3), 606-616.

Confavreux, C., and Vukusic, S. (2014). The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 122, 343-369.

Confavreux, C., Vukusic, S., and Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis. An amnesic process. *Brain* 126(Pt 4), 770-782.

Cook, S.D., Troiano R, Rohowsky-Kochan, C., Jotkowitz, A., Bielory, L., Mehta, P.D., Oleske, J., Bansil, S., and Dowling, P.C. (1992). Intravenous gamma globulin in progressive MS. *Acta Neurol. Scand.* 86(2), 171-175.

Corfield, F., and Langdon, D. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurology and therapy* 7(2), 287-306.

Correale, J., Ysrraelit, M.C., and Fiol, M.P. (2012). Benign multiple sclerosis: does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep* 12(5), 601-609.

Cortés-Martínez, A., Matias-Guiu, J.A., Pytel, V., Montero, P., Moreno-Ramos, T., and Matías-Guiu, J. (2019). What is the meaning of PASAT rejection in multiple sclerosis? *Acta Neurol. Scand.* 139(6), 559-562.

Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A.R., Elliott, R., and Drake, R.J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 87(16), 1727-1736.

Cutter, G.R. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122(5), 871-882.

DGN - Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012). Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, 1-52.

Di Stadio, A., Dipietro, L., Ralli, M., Greco, A., Ricci, G., Messineo, D., and Bernitsas, E. (2019). Clinical and radiological findings of facial paralysis in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 37, 101456.

Disanto, G., Morahan, J.M., and Ramagopalan, S.V. (2012). Multiple sclerosis. Risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 11(5), 545-555.

Dixit, A., Tanaka, A., Greer, J.M., and Donnelly, S. (2017). Novel Therapeutics for Multiple Sclerosis Designed by Parasitic Worms. *Int J Mol Sci* 18(10), 2141.

dmsg Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. (2016). Multiple Sklerose - MS behandeln - Einleitung. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/ms-behandeln/einleitung/>. 16.01.2020.

Dumitrescu, L., Constantinescu, C.S., and Tanasescu, R. (2019). Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 20(2), 143-150.

Farina, G., Magliozzi, R., Pitteri, M., Reynolds, R., Rossi, S., Gajofatto, A., Benedetti, M.D., Facchiano, F., Monaco, S., and Calabrese, M. (2017). Increased cortical lesion load and intrathecal inflammation is associated with oligoclonal bands in multiple sclerosis patients. A combined CSF and MRI study. *J Neuroinflammation* 14(1), 40.

Fazekas, F., Lublin, F.D., Li, D., Freedman, M.S., Hartung, H.P., Rieckmann, P., Sørensen, P.S., Maas-Enriquez, M., Sommerauer, B., and Hanna, K. (2008).

Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 71(4), 265-271.

Fernandez, O. (2013). Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 331(1-2), 10-13.

Ferraro, D., Annovazzi, P., Moccia, M., Lanzillo, R., Luca, G.D., Nociti, V., Fantozzi, R., Paolicelli, D., Ragonese, P., and Gajofatto, A., et al. (2020). Characteristics and treatment of Multiple Sclerosis-related trigeminal neuralgia. An Italian multi-centre study. *Mult Scler Relat Disord* 37, 101461.

Ferraro, F.R., Grossman, J., Bren, A., and Hoverson, A. (2002). Effects of orientation on Rey complex figure performance. *Brain Cogn.* 50(1), 139-144.

Fierz, W. (2017). Multiple sclerosis. An example of pathogenic viral interaction? *Virology* 14(1), 42.

Filippini, G., Del Giovane, C., Vacchi, L., D'Amico, R., Di Pietrantonj, C., Beecher, D., and Salanti, G. (2013). Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 6(6), CD008933.

Fischer, J.S., et al. (2001). ADMINISTRATION AND SCORING MANUAL. Revised, October 2001, 1-44.

Fischer, J.S., Rudick, R.A., Cutter, G.R., and Reingold, S.C. (1999). The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult. Scler. J.* 5(4), 244-250.

Fox, E.J. (2004). Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 63(12), 15-18.

Frampton, J.E. (2017). Ocrelizumab: First Global Approval. *Drugs* 77(9), 1035-1041.

Gale, C.R., and Martyn, C.N. (1995). Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 47(4-5), 425-448.

Ghareghani, M., Reiter, R.J., Zibara, K., and Farhadi, N. (2018). Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis. A New Mechanistic Pathway. *Front Immunol* 9, 2484.

Ghasemi, N., Razavi, S., and Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis. Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J* 19(1), 1-10.

Giovannoni, G. (2017). Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 14(4), 874-887.

Gold, R., and Wolinsky, J.S. (2011). Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol. Scand.* 124(2), 75-84.

Goodkin, D.E., Hertsgaard, D., and Seminary, J. (1988). Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil* 69(10), 850-854.

Grecescu, M. (2014). Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *J Med Life* 7(4), 538-541.

Greer, J.M., and McCombe, P.A. (2011). Role of gender in multiple sclerosis. Clinical effects and potential molecular mechanisms. *J. Neuroimmunol.* 234(1-2), 7-18.

Grzegorski, T., and Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the neurosciences* 28(8), 845-860.

Hachim, M.Y., Elemam, N.M., and Maghazachi, A.A. (2019). The Beneficial and Debilitating Effects of Environmental and Microbial Toxins, Drugs, Organic Solvents and Heavy Metals on the Onset and Progression of Multiple Sclerosis. *Toxins* 11(3), 147.

Hafler, D.A. (2004). Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 113(6), 788-794.

Halliday, A.M., McDonald, W.I., and Mushin, J. (1973). Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 4(5893), 661-664.

Hardmeier, M., Leocani, L., and Fuhr, P. (2017). A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult. Scler. J.* 23(10), 1309-1319.

Harel, Y., Kalron, A., Menascu, S., Magalashvili, D., Dolev, M., Doniger, G., Simon, E., and Achiron, A. (2019). Cognitive function in multiple sclerosis: A long-term look on the bright side. *PLoS one* 14(8), e0221784.

Hart, F.M., and Bainbridge, J. (2016). Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 22(6 Suppl), 159-70.

Hartje, W., and Poeck, K. (2006). *Klinische Neuropsychologie. 29 Tabellen* (Stuttgart u.a.: Thieme).

Häusser-Kinzel, S., and Weber, M.S. (2019). The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol* 10, 201.

Hawkins, S.A., and McDonnell, G.V. (1999). Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(2), 148-152.

He, D., Zhang, C., Zhao, X., Zhang, Y., Dai, Q., Li, Y., and Chu, L. (2016). Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD009882.

Hedstrom, A.K., Bomfim, I.L., Barcellos, L.F., Briggs, F., Schaefer, C., Kockum, I., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2014). Interaction between passive smoking and two HLA genes with regard to multiple sclerosis risk. *Int J Epidemiol* 43(6), 1791-1798.

Hedström, A.K., Bäärnhielm, M., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17(7), 788-793.

Hedström, A.K., Hillert, J., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2013). Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19(8), 1009-1013.

Hedström, A.K., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult. Scler. J.* 18(9), 1334-1336.

Hegedüs, K., Kárpáti, J., Iljicsov, A., and Simó, M. (2019). Neuropsychological characteristics of benign multiple sclerosis patients. A two-year matched cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 35, 150-155.

Hemmer, B., Archelos, J.J., and Hartung, H.-P. (2002). New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 3(4), 291-301.

Hemmerich, W.A. (2015a). Pearson Produkt-Moment Korrelation: Normalverteilung überprüfen | StatistikGuru. <https://statistikguru.de/spss/produkt-moment-korrelation/normalverteilung-ueberpruefen-2.html>. 13.08.2019.

- Hemmerich, W.A. (2015b). Pearson Produkt-Moment-Korrelation in SPSS. <https://statistikguru.de/spss/produkt-moment-korrelation/pearson-korrelation-in-spss.html>. 13.08.2019.
- Herden, L., and Weissert, R. (2018). The Impact of Coffee and Caffeine on Multiple Sclerosis Compared to Other Neurodegenerative Diseases. *Front Nutr* 5, 133.
- Holmøy, T., Torkildsen, Ø., and Myhr, K.-M. (2017). An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 18(15), 1627-1635.
- Hommes, O.R., Sørensen, P.S., Fazekas, F., Enriquez, M.M., Koelmel, H.W., Fernandez, O., Pozzilli, C., and O'Connor, P. (2004). Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis. Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9440), 1149-1156.
- Hunter, S.F. (2016). Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 22(6 Suppl), 50.
- Janáky, M., Jánossy, Á., Horváth, G., Benedek, G., and Braunitzer, G. (2017). VEP and PERG in patients with multiple sclerosis, with and without a history of optic neuritis. *Doc Ophthalmol* 134(3), 185-193.
- Jeanjean, L., Castelnovo, G., Carlander, B., Villain, M., Mura, F., Dupeyron, G., and Labauge, P. (2008). Etude de la perte axonale optique en tomographie en cohérence optique (OCT) chez 15 patients atteints de sclérose en plaques et comparaison avec une population de témoins appariés. *Rev Neurol (Paris)* 164(11), 927-934.
- Kamm, C.P., Uitdehaag, B.M., and Polman, C.H. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 72(3-4), 132-141.
- Kappos, L., Antel, J., Comi, G., Montalban, X., O'Connor, P., Polman, C.H., Haas, T., Korn, A.A., Karlsson, G., and Radue, E.W. (2006). Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 355(11), 1124-1140.
- Kappos, L., Li, D., Calabresi, P.A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., and Tinbergen, J., et al. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378(9805), 1779-1787.
- Kieseier, B.C. (2011). The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 25(6), 491-502.

Kim, S., Chang, L., Weinstock-Guttman, B., Gandhi, S., Jakimovski, D., Carl, E., Zivadinov, R., and Ramanathan, M. (2018). Complementary and Alternative Medicine Usage by Multiple Sclerosis Patients. Results from a Prospective Clinical Study. *J Altern Complement Med* 24(6), 596-602.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11), 1444-1452.

Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C.F., Stadelmann, C., Bruck, W., Rauschka, H., Bergmann, M., Schmidbauer, M., Parisi, J.E., and Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 128(Pt 11), 2705-2712.

Lalive, P.H., Neuhaus, O., Benkhoucha, M., Burger, D., Hohlfeld, R., Zamvil, S.S., and Weber, M.S. (2011). Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 25(5), 401-414.

Langdon, D.W., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., and Penner, I.K., et al. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler. J.* 18(6), 891-898.

Lebrun, C. (2015). The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 171(10), 698-706.

Lezak, M.D. (2012). *Neuropsychological assessment* (Oxford, New York: Oxford University Press).

Limmroth, V. (2018). Wie viele MS-Patienten gibt es eigentlich in Deutschland? *InFo Neurologie* 20(2), 3.

Liu, X.J., Ye, H.X., Li, W.P., Dai, R., Chen, D., and Jin, M. (2009). Relationship between psychosocial factors and onset of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 62(3), 130-136.

Lublin, F.D. (2014). New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 72 *Suppl 1*, 1-5.

Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., and Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions. Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47(6), 707-717.

- Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E.-M., Schwab-Malek, S., and Weissert, R. (2016). Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 7, 46.
- Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., and Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients. Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 131(Pt 12), 3222-3231.
- Lunde, H.M.B., Assmus, J., Myhr, K.-M., Bø, L., and Grytten, N. (2017). Survival and cause of death in multiple sclerosis. A 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(8), 621-625.
- Lycke, J., and Lenhoff, S. (2020). Intensive immunosuppression followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 13.
- Mark, V.W., Taub, E., Uswatte, G., Bashir, K., Cutter, G.R., Bryson, C.C., Bishop-McKay, S., and Bowman, M.H. (2013). Constraint-induced movement therapy for the lower extremities in multiple sclerosis: case series with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 94(4), 753-760.
- Markowitz, C.E. (2013). Multiple sclerosis update. *Am J Manag Care* 19(16 Suppl), 294-300.
- Massey, J.C., Sutton, I.J., Ma, D.D.F., and Moore, J.J. (2018). Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Frontiers in Immunology* 9.
- Masuhr, K.F., Masuhr, F., and Neumann, M. (2013). *Duale Reihe Neurologie* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG).
- Matías-Guiu, J.A., Cortés-Martínez, A., Montero, P., Pytel, V., Moreno-Ramos, T., Jorquera, M., Yus, M., Arrazola, J., and Matías-Guiu, J. (2018). Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry. *Front Neurol* 9, 920.
- Melendez-Torres, G.J., Auguste, P., Armoiry, X., Maheswaran, H., Court, R., Madan, J., Kan, A., Lin, S., Counsell, C., and Patterson, J., et al. (2017). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for

treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 21(52), 1-352.

Mendozzi, L., Pugnetti, L., Motta, A., Barbieri, E., Gambini, A., and Cazzullo, C.L. (1998). Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 19(6), 431-438.

Merck (2017). Mavenclad®. Informationsbroschüre für Patienten Version 1.0, Stand August 2017, 1-8.

Meyers, J.E., and Meyers, K.R. (1995). Rey complex figure test under four different administration procedures. *Clin. Neuropsychol.* 9(1), 63-67.

Miclea, A., Leussink, V.I., Hartung, H.P., Gold, R., and Hoepner, R. (2016). Safety and efficacy of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. A multi-center observational study. *J Neurol* 263(8), 1626-1632.

Miller, D.H., Chard, D.T., and Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 11(2), 157-169.

Miller, D.H., Thompson, A.J., Morrissey, S.P., MacManus, D.G., Moore, S.G., Kendall, B.E., Moseley, I.F., and McDonald, W.I. (1992). High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis. MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(6), 450-453.

Miller, E., Morel, A., Redlicka, J., Miller, I., and Saluk, J. (2018). Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol* 16(4), 475-483.

Mills, R.J., and Young, C.A. (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 101(1), 49-60.

Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298(1089), 211-226.

Mitosek-Szewczyk, K., Tabarkiewicz, J., Wilczynska, B., Lobejko, K., Berbecki, J., Nastaj, M., Dworzanska, E., Kolodziejczyk, B., Stelmasiak, Z., and Rolinski, J. (2013). Impact of cladribine therapy on changes in circulating dendritic cell subsets, T cells and B cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 332(1-2), 35-40.

Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K.C.-M., Costabile, T., Russo, C., Rosa, A. de, Carotenuto, A., Saccà, F., and Maniscalco, G.T., et al. (2016). Cognitive

impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22(5), 659-667.

Morschhauser, F., Marlton, P., Vitolo, U., Lindén, O., Seymour, J.F., Crump, M., Coiffier, B., Foà, R., Wassner, E., and Burger, H.-U., et al. (2010). Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol* 21(9), 1870-1876.

Nabavi, S.M., and Sangelaji, B. (2015). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Usually forgotten in the clinical assessment of MS patients. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 20(5), 533-534.

Nasios, G., Bakirtzis, C., and Messinis, L. (2020). Cognitive Impairment and Brain Reorganization in MS: Underlying Mechanisms and the Role of Neurorehabilitation. *Front Neurol* 11, 147.

Neuhaus, O., Farina, C., Wekerle, H., and Hohlfeld, R. (2001). Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 56(6), 702-708.

Niemann, H., Sturm, W., Thoene-Otto, A.I.T., and Willmes, K. (2008). California Verbal Learning Test (CVLT). Deutsche Adaptation (Frankfurt am Main: Pearson Assessment).

Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., and Weinshenker, B.G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343(13), 938-952.

Nuwer, M.R., Packwood, J.W., Myers, L.W., and Ellison, G.W. (1987). Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 37(11), 1754-1761.

Olsson, T., Barcellos, L.F., and Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 13(1), 25-36.

Ontaneda, D., Hyland, M., and Cohen, J.A. (2012). Multiple sclerosis. New insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annu Rev Med* 63(1), 389-404.

Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch. Psychol., Genève* 30, 206-356.

Oxford Grice, K., Vogel, K.A., Le, V., Mitchell, A., Muniz, S., and Vollmer, M.A. (2003). Adult Norms for a Commercially Available Nine Hole Peg Test for Finger Dexterity. *Am. J. Occup. Ther.* 57(5), 570-573.

Panginikkod, S., and Rukmangadachar, L.A. (2019). StatPearls. Uhthoff Phenomenon (Treasure Island (FL): StatPearls).

Parry, A., Clare, S., Jenkinson, M., Smith, S., Palace, J., and Matthews, P.M. (2002). White matter and lesion T1 relaxation times increase in parallel and correlate with disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 249(9), 1279-1286.

Peng, H., Guerau-de-Arellano, M., Mehta, V.B., Yang, Y., Huss, D.J., Papenfuss, T.L., Lovett-Racke, A.E., and Racke, M.K. (2012). Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κ B (NF- κ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. *J Biol Chem* 287(33), 28017-28026.

Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 12(3), 323-330.

Phan-Ba, R., Pace, A., Calay, P., Grodent, P., Douchamps, F., Hyde, R., Hotermans, C., Delvaux, V., Hansen, I., and Moonen, G., et al. (2011). Comparison of the timed 25-foot and the 100-meter walk as performance measures in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 25(7), 672-679.

Plohmann, A.M., Kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S., Bellaiche, Y., and Lechner-Scott, J. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(4), 455-462.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., and Kappos, L., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2), 292-302.

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., and Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13(3), 227-231.

Poser, S., Wikström, and Bauer, H.J. (1979). Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J Neurol Sci* 40(2-3), 159-168.

Posner, M.I., and Rafal, R.D. (1987). *Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits* (Edinburgh: Churchill Livingstone).

Pöttgen, J., Dziobek, I., Reh, S., Heesen, C., and Gold, S.M. (2013). Impaired social cognition in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84(5), 523-528.

Prosperini, L., Piattella, M.C., Gianni, C., and Pantano, P. (2015). Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural plasticity* 2015, 481574.

Ramsaransing, G.S.M., and Keyser, J. de (2007). Predictive value of clinical characteristics for 'benign' multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 14(8), 885-889.

Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., and Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41(5), 685-691.

Reuter, F., Audoin, B., Rico, A., Malikova, I., Ranjeva, J.-P., and Pelletier, J. (2009). Les troubles cognitifs. *Revue Neurologique* 165, S113-S122.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol., Genève* 28, 286-340.

Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. (Paris: Presses universitaires de France).

Reynders, T., D'haeseleer, M., Keyser, J. de, Nagels, G., and D'hooghe, M.B. (2017). Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci* 7, 37-43.

Rice, G.P.A., Hartung, H.-P., and Calabresi, P.A. (2005). Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 64(8), 1336-1342.

Rogers, J.M., and Panegyres, P.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 14(10), 919-927.

Ruck, T., Bittner, S., Wiendl, H., and Meuth, S.G. (2015). Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 16(7), 16414-16439.

Ruff, R.M., Niemann, H., Allen, C.C., Farrow, C.E., and Wylie, T. (1992). The Ruff 2 and 7 Selective Attention Test: a neuropsychological application. *PMS* 75(3 Pt 2), 1311-1319.

Sa, J.C.C. de, Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., O'Riordan, J., Sellebjerg, F., Stankoff, B., and Vass, K., et al. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis. A review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 4(3), 139-168.

Sadeghian, M., Mastrolia, V., Rezaei Haddad, A., Mosley, A., Mullali, G., Schiza, D., Sajic, M., Hargreaves, I., Heales, S., and Duchen, M.R., et al. (2016). Mitochondrial dysfunction is an important cause of neurological deficits in an inflammatory model of multiple sclerosis. *Sci Rep* 6, 33249.

Sadovnick, A.D., Baird, P.A., and Ward, R.H. (1988). Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 29(3), 533-541.

Salter, A.R., Cutter, G.R., Tyry, T., Marrie, R.A., and Vollmer, T. (2010). Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 26(2), 493-500.

Salzer, J., Svenningsson, R., Alping, P., Novakova, L., Björck, A., Fink, K., Islam-Jakobsson, P., Malmeström, C., Axelsson, M., and Vågberg, M., et al. (2016). Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 87(20), 2074-2081.

Sandi, D., Zsiros, V., Fuvesi, J., Kincses, Z.T., Friczka-Nagy, Z., Lencses, G., Vecsei, L., and Bencsik, K. (2016). Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *J Neurol Sci* 367, 329-332.

Sartori, E., and Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 245(1-2), 169-175.

Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C.C.A., Patsopoulos, N.A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., and Hunt, S.E., et al. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476(7359), 214-219.

- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D., and Sturm, W. (2009). *Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen* (Göttingen: Hogrefe).
- Schmidt, R.M., et al. (2012). *Multiple Sklerose*. [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch] (München: Elsevier Urban & Fischer).
- Schrempf, W., and Ziemssen, T. (2007). Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 6(7), 469-475.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., and Faiss, J.H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 253(8), 1002-1010.
- Sfriso, P., Ghirardello, A., Botsios, C., Tonon, M., Zen, M., Bassi, N., Bassetto, F., and Doria, A. (2010). Infections and autoimmunity. The multifaceted relationship. *J. Leukoc. Biol.* 87(3), 385-395.
- Shahpouri, M.M., Barekatin, M., Tavakoli, M., Sanaei, S., and Shaygannejad, V. (2019). Evaluation of cognitive rehabilitation on the cognitive performance in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 24, 110.
- Shapiro, S.S., and Wilk, M.B. (1965). An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika* 52(3-4), 591-611.
- Shaygannejad, V., Rezaie, N., Paknahad, Z., Ashtari, F., and Maghzi, H. (2016). The environmental risk factors in multiple sclerosis susceptibility: A case-control study. *Adv Biomed Res* 5, 98.
- Siemasko, K.F., Chong, A.S., Williams, J.W., Bremer, E.G., and Finnegan, A. (1996). Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 61(4), 635-642.
- Sisto, D., Trojano, M., Vetrugno, M., Trabucco, T., Iliceto, G., and Sborgia, C. (2005). Subclinical Visual Involvement in Multiple Sclerosis. A Study by MRI, VEPs, Frequency-Doubling Perimetry, Standard Perimetry, and Contrast Sensitivity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46(4), 1264-1268.
- Siva, A. (2013). Asymptomatic MS. *Clin Neurol Neurosurg* 115 Suppl 1, 1-5.
- Smith, A. (1966). Intellectual functions in patients with lateralized frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29(1), 52-59.

- Solomon, A.J., and Corboy, J.R. (2017). The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 13(9), 567-572.
- Solomon, A.J., and Weinshenker, B.G. (2013). Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13(12), 403.
- Sorensen, P.S., and Blinkenberg, M. (2016). The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord* 9(1), 44-52.
- Sorensen, P.S., Haas J, Sellebjerg, F., Olsson, T., Ravnborg, M., and TARIMS Study Group (2004). IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 63(11), 2028-2033.
- Sorensen, P.S., Lisby, S., Grove, R., Derosier, F., Shackelford, S., Havrdova, E., Drulovic, J., and Filippi, M. (2014). Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. A phase 2 study. *Neurology* 82(7), 573-581.
- Sørensen, P.S. (2011). Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 311(Suppl 1), 29-34.
- Spinks, R., McKirgan, L.W., Arndt, S., Caspers, K., Yucuis, R., and Pfalzgraf, C.J. (2009). IQ estimate smackdown. Comparing IQ proxy measures to the WAIS-III. *J Int Neuropsychol Soc* 15(4), 590-596.
- Spreen, O., and Strauss, E. (1991). A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary (New York: Oxford Univ. Pr).
- Stankiewicz, J.M., Glanz, B.I., Healy, B.C., Arora, A., Neema, M., Benedict, R.H.B., Guss, Z.D., Tauhid, S., Buckle, G.J., and Houtchens, M.K., et al. (2011). Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 21(2), 50-56.
- Stefflerl, A., Schubart, A., Storch, M., Amini, A., Mather, I., Lassmann, H., and Linington, C. (2000). Butyrophilin, a Milk Protein, Modulates the Encephalitogenic T Cell Response to Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* 165(5), 2859-2865.
- Stoffel, J.T. (2017). Chronic Urinary Retention in Multiple Sclerosis Patients. Physiology, Systematic Review of Urodynamic Data, and Recommendations for Care. *Urol Clin North Am* 44(3), 429-439.

- Stoppe, M., Busch, M., Krizek, L., and Then Bergh, F. (2017). Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC Neurol* 17(1), 151.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., and Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary (Oxford u.a.: Oxford University Press).
- Strober, L., Englert, J., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., Rao, S., and Benedict, R.H.B. (2009). Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis. Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult. Scler. J.* 15(9), 1077-1084.
- Swanton, J.K., Rovira, A., Tintore, M., Altmann, D.R., Barkhof, F., Filippi, M., Huerga, E., Miskiel, K.A., Plant, G.T., and Polman, C., et al. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes. A multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 6(8), 677-686.
- Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., and Freedman, M.S., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology* 17(2).
- Thouvenot, É. (2015). Update on clinically isolated syndrome. *Presse Med* 44(4 Pt 2), 121-136.
- Tombaugh, T. (1999). Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency FAS and Animal Naming. *Arch Clin Neuropsychol* 14(2), 167-177.
- Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B. Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 19(2), 203-214.
- Tombaugh, T.N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 21(1), 53-76.
- Ton, A.M.M., Vasconcelos, C.C.F., and Alvarenga, R.M.P. (2017). Benign multiple sclerosis. Aspects of cognition and neuroimaging. *Arq Neuropsiquiatr* 75(6), 394-401.
- Trapp, B.D., Ransohoff, R., and Rudick, R. (1999). Axonal pathology in multiple sclerosis. Relationship to neurologic disability. *Curr. Opin. Neurol.* 12(3), 295-302.

- Tremlett, H.L., and Oger, J. (2008). Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies. A Canadian perspective. *Mult. Scler. J.* 14(1), 94-105.
- Tullman, M.J. (2013). Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 19(2 *Suppl*), 15-20.
- Vogel, P. (2006). *Kursbuch Klinische Neurophysiologie. EMG - ENG - Evozierte Potentiale ; mit 100 Video-Clips auf DVD* (Stuttgart: Thieme).
- Weissert, R. (2013). The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 8(4), 857-866.
- Wendel - Haga, M., and Celius, E.G. (2017). Is the hygiene hypothesis relevant for the risk of multiple sclerosis? *Acta Neurol. Scand.* 136(*Suppl* 201), 26-30.
- WHO (2008). *Atlas of multiple sclerosis resources in the world 2008* (Geneva: WHO Press).
- Wilhelm, P.W. (2004). Reliability and validity of the Rey Visual Design Learning Test in primary school children. *J Clin Exp Neuropsychol* 26(7), 981-994.
- Wirtz, M.A. (2017). *Dorsch-Lexikon der Psychologie* (Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl).
- Yadav, V., Shinto, L., and Bourdette, D. (2010). Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 6(3), 381-395.
- Yildiz, M. (2012). The impact of slower walking speed on activities of daily living in patients with multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 66(11), 1088-1094.
- Ziemssen, T., and Thomas, K. (2017). Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 10(10), 343-359.

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Weißert für das Ermöglichen dieser Dissertation durch das Überlassen des Themas sowie die ausgezeichnete Betreuung, Unterstützung und Zusammenarbeit während der Promotion bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. Ralf Lürding für die Durchführung der neuropsychologischen Untersuchungen und die Beratung in statistischen Fragen.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Eva-Maria Gebel für die Patientenrekrutierung.

Diese Arbeit möchte ich meinen Eltern widmen, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben und ohne die diese Dissertation nicht hätte entstehen können.

Danke!