

II METHODEN

2.1. Patienten

Das Patientenkollektiv besteht aus 56 sekundär progredienten MS-Patienten. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten 20 bis 59 Jahre alt (vgl. TABELLE 2.4.). Die MS-Patienten wurden zum Zeitpunkt der Testung in der Poliklinik der Neurologischen Klinik des *Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Standort Eschenallee* ambulant medizinisch betreut.

Neurologen des Klinikums stellten die klinische Diagnose der MS-Patienten nach den damals gültigen Kriterien von POSER et al. [1983]. Die apparative Diagnosesicherung erfolgte zusätzlich durch Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Liquoranalyse.

Der Expanded-Disability-Status-Scale-Score (EDSS-Score) liegt für das Patientenkollektiv zwischen 3 und 6,5 (auf einer Skala von 0-10) bei einem Median von 4,5. Die Dauer der MS-Krankheit beträgt für dieses Kollektiv zwischen 3 und 30 Jahren (Median 11,4). Das mittlere Alter betrug 42,7 Jahre (27-56). Hauptschule hatten 26,7%, Mittlere Reife 33,3% und Abitur hatten 40,0% der Patienten absolviert. 66,7% der MS-Patienten waren weiblich und 33,3% waren männlich (vgl. auch TABELLE 2.4. „ÜBERSICHTSTABELLE ÜBER DIE KOLLEKTIVE (PATIENTEN UND PROBANDEN)“ s.u.).

Durch unvollständige Daten bei der neuropsychologischen Testung aufgrund von Visusminderung und Ataxie wurden 4 der ursprünglich 60 Patienten aus der Wertung ausgeschlossen, so dass im Folgenden die Testergebnisse von 56 MS-Patienten als Berechnungsgrundlage dienen.

Folgende Einschlusskriterien bildeten die Voraussetzung für die neuropsychologische Testung des Patientenkollektivs: Sekundär progrediente MS-Patienten, die sich zum Untersuchungszeitpunkt mindestens 30 Tage ohne erneute Exazerbation befanden, keine Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren erhielten und mindestens 100 Meter mit einseitiger Gehhilfe gehfähig waren (vgl. TABELLE 2.1.). MS-Patienten wurden von der Testung ausgeschlossen, wenn sie aufgrund signifikanter Visusdefizite und/oder Koordinationsstörungen nicht in der Lage waren, am Computer

bzw. mit der Mouse des Computers zu arbeiten. Bei einer Vortestung hatten alle 56 MS-Patienten des Kollektivs einen als ausreichend betrachteten Visus von mindestens 0,4 c.c. auf dem jeweils linken und rechten Auge. Ebenso konnten alle Patienten eine gleichförmige Spirale auf Papier zeichnen, was Hinweise für eine weitgehend intakte Feinmotorik der Finger ergibt.

TABELLE 2.1.

EINSCHLUSSKRITERIEN DER MS-PATIENTEN
1. Einverständniserklärung der Patienten
2. Mindestens 30 Tage ohne Exazerbation
3. Frei von Medikation (Immunsuppressiva, Immunmodulatoren)
4. Gehfähigkeit mit einseitiger Gehhilfe von mindestens 100 Meter
5. Visus mindestens 0,4 cum correctione
6. Zeichnen einer gleichförmigen Spirale auf Papier (ausreichende Feinmotorik)
7. Alter zwischen 20 und 59 Jahren

2.2. Probanden

Die Kontrollgruppe besteht aus 241 gesunden Probanden, deren Testergebnisse die Vergleichs- und Normwerte für alle Einzeltests bilden. Die Verteilung von Geschlecht, Alter und Bildung des Probandenkollektivs stellt TABELLE 2.4. dar. Die Einschlusskriterien für die Probanden beinhalteten das Alter zwischen 20 und 59 Jahren zum Erhebungszeitpunkt sowie Deutsch als Muttersprache (vgl. TABELLE 2.2.).

TABELLE 2.2.

EINSCHLUSSKRITERIEN DER PROBANDEN (n = 241)
1. Einverständniserklärung der Probanden
2. Alter zwischen 20 und 59 Jahren
3. Deutsch als Muttersprache
4. Visus von mindestens 0,4 cum correctione
5. Zeichnen einer gleichförmigen Spirale auf Papier (ausreichende Feinmotorik)

Ausschlusskriterien bildeten alle akuten oder anamnestisch festgestellten neurologischen und psychischen Erkrankungen sowie systemische Erkrankungen, die Einfluss auf das ZNS nehmen können (wie kardiologische Erkrankungen, Diabetes etc.). Außerdem wurden Probanden von der Testung ausgeschlossen, die Medikamente wie Psychopharmaka, Immunsuppressiva, Zytostatika u.a. erhielten, die nachweislich neuropsychologische Leistungen beeinflussen können (vgl. TABELLE 2.3.).

TABELLE 2.3.

AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR 241 PROBANDEN
1. Neurologische Erkrankungen
2. Psychische Erkrankungen
3. Systemische Erkrankungen, die Leistungen des ZNS beeinträchtigen können
4. detailliert erfragt: Meningoenzephalitis in der Vorgeschichte
5. detailliert erfragt: Schädel-Hirnverletzung mit Bewusstlosigkeit > 30 Minuten in der Vorgeschichte
6. Medikation, die Leistungen des ZNS beeinträchtigen kann
7. Jeder Hinweis auf Alkoholabusus
8. Jeder Hinweis auf Drogenabusus

Die Ein- und Ausschlusskriterien sollten eine Verzerrung der Testergebnisse durch Einflussfaktoren wie Minderung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit durch altersbedingte Veränderungen oder z.B. Alkoholmissbrauch möglichst gering halten. Alle 241 Probanden durchliefen eine Vortestung, bei der alle Kontrollpersonen eine gleichförmige Spirale auf Papier zeichneten. Die Testung des Visus ergab eine Sehfähigkeit von mindestens 0,4 c.c. jeweils auf dem linken und rechten Auge. Durch diese Vortestung sollte der Einfluss auf die Testergebnisse durch nicht bekannte Erkrankungen vermieden sowie Einschränkungen der Seh- und Koordinationsfähigkeit aufgedeckt werden.

TABELLE 2.4. ÜBERSICHTSTABELLE ÜBER DIE KOLLEKTIVE (PATIENTEN UND PROBANDEN)

		60 MS-PATIENTEN	241 PROBANDEN
ALTER	Mean	2,6	2,5
	SD	1,07	1,12
	1	10	60
	2	17	61
	3	16	60
	4	17	60
GESCHLECHT	Mean	0,3	0,5
	SD	0,4	0,5
	F	40	121
	M	20	120
BILDUNG	Mean	1,1	1
	SD	0,8	0,8
	HS	16	81
	MR	20	79
	ABI	24	81

ALTER = vier Untergruppen: 1 = 20-29 Jahre, 2 = 30-39 Jahre, 3 = 40-49 Jahre, 4 = 50-59 Jahre

GESCHLECHT = zwei Untergruppen: F = weiblich, M = männlich

BILDUNG = drei Untergruppen: HS = Hauptschule, MR = Mittlere Reife, ABI = Abitur

Mean = Median

SD = Standardabweichung

Die Probanden wurden über Zeitungsannoncen, Krankenhauspersonal, und Bekanntenkreise rekrutiert. Sie erhielten für die Testteilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

2.3. Testbeschreibung

Das Patienten- und das Probandenkollektiv wurden jeweils mit zwei unterschiedlichen neuropsychologischen Testbatterien getestet, der Computergestützten neuropsychologischen Testbatterieanordnung (COGNATA) und der Brief-Repeatable-Batterie (BRB). Ziel war es, zwei verschiedene Testanordnungen im Hinblick darauf zu vergleichen, ob und in welcher Weise kognitive Defizite bei sekundär progredienten MS-Patienten nachweisbar sind. Außerdem sollten die signifikantesten Einzeltests der COGNATA in einer Kurzbatterie zusammengestellt und mit den Gesamtbatterien verglichen werden.

2.3.1. COGNATA

REISCHIES u. WILMS entwickelten das Programm der COGNATA an der *Freien Universität Berlin* und brachten es auf einem Standardcomputer zur Anwendung [REISCHIES et al. 1987, 1988]. Die COGNATA umfasst acht Einzeltests (vgl. TABELLE 2.5.), die Leistungen des verbalen und nicht verbalen Gedächtnisses, der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Konzeptbildung und des Abstraktionsvermögens sowie der Reaktion prüfen.

TABELLE 2.5.

COGNATA: EINZELTESTS
1. Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test (MWT-A)
2. Vocabulary-Recognition-Test (REC)
3. Digit-Span-Test (DS)
4. Serial-Digit-Learning-Test (SDL)
5. Logisch Analytisches Denken-Test (LAD)
6. Reaction-Time-Test (CMR)
7. Trail-Making-Test (TMT-A)
8. Visual-Memory-Test (VM)

Die Testperson erhält vor der Durchführung jedes einzelnen Tests eine kurze Einführung am Bildschirm, in einigen Probeläufen kann sie sich an Mouse und Keyboard gewöhnen. Ziel dieser Probeläufe ist es, Verzerrungen der Testergebnisse

durch Bedienungsfehler gering zu halten. Ein akustisches Signal kündigt den Testbeginn an. Nach Beendigung präsentiert ein Computerausdruck die Rohwerte und fasst die Testergebnisse zusammen. Die Durchführung der COGNATA dauert ohne Unterbrechung etwa 45 bis 60 Minuten, sie ist abhängig von der Geschwindigkeit der Testperson. Zur Durchführung der COGNATA wird neben Computer, Mouse, Keyboard und Drucker das Testprogramm benötigt.

2.3.2. Einzeltests der COGNATA

Im Folgenden werden die Einzeltests der COGNATA beschrieben und in ihrer neuropsychologischen Aussagekraft dargestellt.

2.3.2.1. Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test (MWT-A)

LEHRL et al. [1977] entwickelten den Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test (MWT-A), der aus zwei Teilen, dem MWT-A und dem Recognition-Test (REC) s.u. besteht. Der MWT-A präsentiert zwischen vier ähnlich klingenden Phantasiewörtern einen in der deutschen Sprache existierenden Begriff, den die Testperson im Multiple-Choice-Verfahren finden soll. Es folgen 37 Durchläufe mit steigendem Schwierigkeitsgrad. Das Ergebnis besteht aus den richtigen Lösungen in Prozent (MWT-A%), außerdem wird die Bearbeitungszeit erfasst (MWT-AZ).

Der MWT-A testet die *kristallisierte Intelligenz*, den Abruf von bereits erworbenen Gedächtnisinhalten. Im Gegensatz dazu steht die *fluide Intelligenz*, die aktuelle Kurzzeitspeicherkapazität. Die *kristallisierte Intelligenz* zeigt neuropsychologische Leistungen auf, die weitgehend unabhängig von Testergebnissen aktueller neuropsychologischer Störungsbilder sind. Der MWT-A ist ein valider Test zur Beurteilung der prämorbid Intelligenz, allerdings eignet sich der Test nur für den deutschen Sprachraum [OPGENOORTH et al. 1996]. Der MWT-A korreliert gut mit dem globalen Intelligenz-Quotienten bei gesunden Erwachsenen [LEHRL et al. 1995].

2.3.2.2. Vocabulary-Recognition-Test (REC)

Der Vocabulary-Recognition-Test (REC) ist der zweite Teil des MWT-A. Jeder zuvor erkannte Begriff des MWT-A wird mit vier neuen existierenden Begriffen (teilweise

Synonyme, Oberbegriffe oder phonematisch ähnliche Wörter) dargestellt. Die Testperson soll den Originalbegriff im Multiple-Choice-Verfahren auswählen. Das Testergebnis wird wiederum in Prozent der richtigen Lösung erfasst (REC%), und die Bearbeitungszeit wird gestoppt (RECZ).

Der REC erfasst die Fähigkeit des verbalen Wiedererkennens (*verbal recognition*) und weist auf Defizite der Lernfähigkeit hin [LEZAK 1995].

2.3.2.3. Digit-Span-Test (DS)

Der Digit-Span-Test (DS) ist ein Einzeltest des standardisierten Gedächtnistests von WECHSLER [WECHSLER 1945]. Er präsentiert nacheinander die Ziffern unterschiedlich langer Zahlen, die die Testperson in gleicher Folge auf der Keyboard-Tastatur wiederholen soll. Der erste Durchlauf umfasst dreistellige Zahlen, die, wie jeder weitere Durchlauf, fünfmal anders zusammengesetzt sind. Pro Durchlauf steigert sich die Zahl um eine Ziffer, bis die zu wiederholenden Zahlen acht Ziffern betragen. Die richtig wiedergegeben Zahlen ergeben das Testergebnis für jeden Durchlauf (in Prozent angegeben). Außerdem präsentiert ein Gesamtergebnis das Testergebnis aller Durchläufe in Prozent.

Der DS erlaubt Aussagen über die Kapazität und Geschwindigkeit des Kurzzeitgedächtnisses der Testperson sowie über deren Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögen [LEZAK 1995].

2.3.2.4. Serial-Digit-Learning-Test (SDL)

HAMSHER und BENTON entwickelten den Serial-Digit-Learning-Test (SDL), der die Ziffern einer achtstelligen Zahlenreihe innerhalb von acht Sekunden am Bildschirm zeigt [HAMSHER et al. 1980]. Unmittelbar danach soll die Testperson diese Zahlenreihe auf den Keyborad-Tasten reproduzieren. Dazu bleiben 30 Sekunden Zeit. Es erfolgen so viele Durchläufe, bis die Zahlenreihe in zwei aufeinander folgenden Durchläufen richtig wiedergegeben wurde oder der zwölfte Durchlauf erreicht wurde.

Das Testergebnis wird in Punkten angegeben; maximal können 24 Punkte erreicht werden. Jede korrekt wiedergegebene Zahlenreihe geht mit zwei Punkten in das Ergebnis ein, und jede Eingabe mit nur einer fehlplazierten oder ausgelassenen Ziffer mit einem Punkt. Zwei Punkte werden für jeden Durchlauf addiert, der aufgrund von

zwei korrekt aufeinanderfolgenden Zahlenreihen vor dem zwölften Durchlauf ausgelassen werden konnte.

Der SDL ermöglicht Aussagen über Gedächtnisfunktionen sowie über die Kapazität des Erlernens von Zahlenspannen (*supra-span learning capacity*) [LEZAK 1995]. Der SDL ist im Vergleich mit dem Digit-Span-Test sensitiver gegenüber Hirnläsionen [HAMSHER et al. 1980].

2.3.2.5. Logisch Analytisches Denken-Test (LAD)

Der Logisch Analytisches Denken-Test (LAD) präsentiert in der Computer-adaptierten Version des Tests von HORN eine Folge von neun Zeichen [HORN 1962]. Acht Zeichen stehen im logischen Zusammenhang miteinander, während ein Zeichen nicht in die Reihe passt. Die Testperson soll durch Betätigung der Keyboardtastatur dieses Zeichen als falsch identifizieren.

Der LAD besteht aus 35 Durchläufen, nachdem zwei Probeläufe die Aufgabe verdeutlicht haben. In das Ergebnis geht die Anzahl der richtig gelösten Aufgaben (LAD) und die benötigte Zeit zur Durchführung des Tests (LADZ) ein.

Mit Hilfe des LAD können Aussagen über Abstraktionsvermögen und Konzeptbildung gemacht werden (*abstract thinking, conceptual reasoning*). Das logisch analytische Denken ergibt sich aus dem komplexen Zusammenspiel kortikaler und subkortikaler Strukturen. Demnach können Defizite dieser Leistungen unterschiedliche Schädigungslokalisationen und -mechanismen widerspiegeln. Testergebnisse suggerieren einen Zusammenhang zwischen Läsionen der weißen Substanz im Frontallappen des Gehirns und gestörter Konzeptbildung [i.e. ARNETT et al. 1994]. Diese topographische Zuordnung ist jedoch umstritten [i.e. BEATTY 1993b].

2.3.2.6. Reaction-Time-Test (CMR)

Der Reaction-Time-Test (CMR) ist die Computer-adaptierte Version des Reaktionstests von RIST und COHEN [1987]. Akustische und visuelle Stimuli werden in zufälliger und unregelmäßiger Folge präsentiert, auf die die Testperson möglichst schnell mit der Betätigung einer Keyboard-Taste reagieren soll. Als akustischer Reiz dient ein Tonsignal, der visuelle Reiz wird durch ein plötzlich erscheinendes schwarzes Quadrat auf dem Bildschirm präsentiert.

Einem Probelauf aus 50 Stimuli folgen 200 akustische und visuelle Signale, die nach 100 Stimuli für eine kurze Pause unterbrochen werden. Das Ergebnis besteht aus der Summe aller Reaktionszeiten. Außerdem stellen die ipsimodalen (zwei gleichsinnige Stimuli) und die crossmodalen Reaktionszeiten (zwei wechselnde Stimuli) einen weiteren Teil des Ergebnisses dar.

Der CMR lässt Aussagen über das Reaktionsvermögen zu sowie über die Kapazität, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum fokussieren zu können (*Vigilanz, sustained attention*). Da die verlangsamte Durchführung in neuropsychologischen Tests häufig von Aufmerksamkeitsproblemen herrührt, können Reaktionszeitentests relativ direkt diese kognitive Funktion erfassen [LEZAK 1995].

2.3.2.7. Trail-Making-Test (TMT-A)

Der Trail-Making-Test Version A (TMT-A) ist die Computer-adaptierte Form eines Tests aus der HALSTEAD-REITAN-Batterie [REITAN 1958]. Der Bildschirm zeigt Kästchen, die von 1 bis 9 nummeriert sind und ungeordnet über den Bildschirm verteilt liegen. Die Testperson soll mit Hilfe der Mouse diese Kästchen von 1 bis 9 in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden. Das Programm bestätigt das Erreichen des jeweiligen richtigen Kästchens mit einem kurzen akustischen Signal. Es finden zwei Durchläufe mit der gleichen Anordnung statt. Vor Beginn kann die Testperson den Umgang mit der Mouse an fünf Probelaufen mit drei Kästchen üben. Das Testergebnis entsteht aus den Zeiten des ersten, zweiten und des besten Durchlaufs.

Der TMT-A ist ein hochempfindlicher Test für Veränderungen als Folge von Hirnläsionen und ist klinisch gut einzusetzen [GOUL et BROWN 1970, LEZAK 1995]. Er umfasst Leistungen der Konzeptbildung und des *visuomotorischen Trackings*, was Geschicklichkeit, Geschwindigkeit und Funktionen der Aufmerksamkeit erfordert [LETZ et al. 1996, O'DONNELL et al. 1994]. Verlangsamung deutet auf potentielle Hirnschäden hin. Dabei besagt der TMT-A jedoch nicht, ob das Problem auf die Bewegungsverlangsamung, Koordinationsstörung, schlechte Motivation oder konzeptionelle Konfusion zurückzuführen ist [LEZAK 1995].

2.3.2.8. Visual-Position-Memory-Test (VM)

Der Visual-Position-Memory-Test (VM) beinhaltet die modifizierte Version des 10/36 Spatial-Recall-Tests. REISCHIES u. WILMS entwickelten diese Version [1987] für die Anwendung am Computer. Auf dem Bildschirm erscheinen nacheinander zwei Kreise für zwei Sekunden sowie in zwei weiteren Durchläufen vier und sechs Kreise für jeweils vier Sekunden. Die Testperson soll sich die Position dieser Kreise einprägen und mit Hilfe der Mouse reproduzieren. Das Programm wiederholt viermal die Kreise pro Durchlauf; die Lokalisation ändert sich dabei nicht.

Der Computer wertet die Abweichungen der eingegebenen Lokalisationen mit Hilfe der X- und Y-Koordinaten aus, addiert sie und gibt sie als Gesamtwert wieder.

Der VM prüft das visuelle Kurzzeitgedächtnis. Der Test ermöglicht Aussagen über räumlich-visuelle (*visuospatiale*) Lernvorgänge und Gedächtnisleistungen.

2.3.3. Brief-Repeatable-Batterie (BRB)

Die Brief-Repeatable-Batterie (BRB) ist eine Testanordnung, die RAO et al. zum Screening kognitiver Defizite für MS-Patienten zusammenstellten [1991a]. Dazu wählten sie aus einer umfangreichen Batterie die fünf Einzeltests mit der größten Spezifität und Sensitivität zur Testung von MS-Patienten und fassten sie in der BRB zusammen (vgl. TABELLE 2.6.). Die BRB testet Funktionen wie verbales und visuelles Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit sowie semantisches Verständnis. Eine geschulte Person führt die Testperson in die Aufgabenstellungen ein, indem sie die schriftlichen Anweisungen vorliest. Der Wortlaut bleibt bei allen Personen gleich, ebenso wie das Material für die Einzeltests. Die Durchführung der BRB dauert etwa 25 bis 35 Minuten.

TABELLE 2.6.

BRIEF-REPEATABLE-BATTERIE: EINZELTESTS
1. Selective-Reminding-Test (SRT)
2. 10/36 Spatial-Recall-Test (SPAT)
3. Symbol-Digit-Modality-Test (SDMT)
4. Paced-Auditory-Serial-Addition-Test (PASAT)
5. Word-List-Generation-Test (WORD)

2.3.4. Einzeltests der BRB

2.3.4.1. Selective-Reminding-Test (SRT)

Der Selective-Reminding-Test (SRT) liegt hier in einer Kurzform vor. Die Testperson soll sich zwölf voneinander unabhängige, verbal präsentierte Begriffe (vgl. TABELLE 2.7.) einprägen und wiederholen. Der SRT besteht aus sechs Durchläufen. Nach dem ersten Durchlauf werden die jeweils nicht aufgezählten Begriffe genannt. Die Testperson soll wiederum möglichst alle Begriffe wiederholen.

TABELLE 2.7.

WORTFOLGE DES SRT
Weihnachten
Raubtier
Polizist
Puppe
Fleisch
Mutter
Geschenk
Vogel
Elefant
Soße
Wolle
Tier

In jedem der fünf Durchläufe werden nur die jeweils zuvor nicht aufgezählten Begriffe genannt, wobei die Testperson möglichst alle nennen soll. Nach Beendigung der kompletten Testbatterie (bis auf den letzten Teilttest) wird die Testperson nochmals aufgefordert, alle zwölf Begriffe zu wiederholen, diesmal ohne, dass vorher eine Aufzählung der Begriffe stattgefunden hat (*Delayed Recall*).

Die Anzahl der pro Durchlauf richtig genannten Begriffe ergibt das Testergebnis. Außerdem geht die Anzahl der in **zwei** aufeinander folgenden Durchläufen richtig genannten Begriffe in das Ergebnis ein. BUSCHKE wertet dies in der Annahme, dass diese Begriffe im Langzeitgedächtnis (*long term storage*, LTS) gespeichert sind [1973]. Die Begriffe, die durch regelmäßige Nennung in **allen** weiteren Durchläufen richtig wiederholt werden, ordnet er dem konsistenten Abrufen von Gedächtnisinhalten des Langzeitgedächtnisses zu (*consistent long term retrieval*, CLTR). Die Anzahl der Begriffe, die die Testperson im *delayed recall* (DR) nach Beendigung der Testbatterie richtig nennt, geht ebenfalls in das Ergebnis ein (SRT-DR).

Der Testaufbau ermöglicht es, Funktionen des verbalen Lernens zu prüfen [BUSCHKE 1973]. Das Abrufen gelernter Gedächtnisinhalte (nach einem

Zeitintervall) lässt außerdem Aussagen über Funktionsstörungen des Langzeitgedächtnisses zu [HANNAY und LEVIN 1985]. BUSCHKES Definitionen des SRT, LTS und CLTR besitzen eine exzellente aussagekräftige Validität für MS-Patienten [BEATTY et al. 1996a].

2.3.4.2. 10/36 Spatial-Recall-Test (SPAT)

Im 10/36 Spatial-Recall-Test (SPAT) findet ein weißes Brett Anwendung, das 36 Felder enthält. Zehn schwarze Steine belegen Felder nach einem vorgegebenen Muster. Die Testperson soll sich dieses Muster zehn Sekunden lang einprägen und auf einem eigenen Brett nachlegen. Es finden drei Durchläufe statt; die Testperson darf sich bei allen Durchgängen erneut das gleiche Muster für zehn Sekunden einprägen.

Wie im vorhergehenden SRT soll die Testperson vor Beendigung der Testbatterie nochmals das Muster legen, diesmal ohne, dass eine erneute Einprägung der Steinanordnung erfolgen konnte (*Delayed Recall*, DR).

In das Testergebnis geht die Anzahl der richtig gelegten Steine ein, ebenso wie die Anzahl der falsch gelegten.

Der SPAT ist ein Test für visuelle räumliche Lernvorgänge (*visuospatial learning*). Außerdem testet er visuospatiale Lernfunktionen, die das Abfragen von Inhalten nach einem Zeitintervall betreffen (SPAT-DR).

2.3.4.3. Symbol-Digit-Modality-Test (SDMT)

Der Symbol-Digit-Modality-Test (SDMT) wurde von WECHSLER entwickelt [1945]. Er präsentiert die Zahlen 1 bis 9, die neun Symbolen zugeordnet sind. Diese Zuordnung soll sich die Testperson kurz einprägen. In einer Reihe mit wahllos aufeinander folgenden Symbolen soll die Testperson nun möglichst viele Zahlen den entsprechenden Symbolen zuordnen und die Lösung jeweils benennen. Dazu sind 90 Sekunden Zeit; die Testperson kann jeder Zeit einen Blick auf die vorgegebene Zuordnung werfen.

Die Anzahl der richtig zugeordneten Zahlen ergibt das Testergebnis.

Der SDMT verbindet visuelles Einprägen, Aufspüren und Reagieren auf ein grafisches Symbol [LETZ et al. 1996]. Er ist ein Test für anhaltende Aufmerksamkeit und Konzentration und erweist sich als sensitives Messinstrument für diffuse

zerebrale Schäden, ebenso wie für altersbedingte kognitive Veränderungen [LEZAK 1995].

2.3.4.4. Paced-Auditory-Serial-Addition-Test (PASAT)

GRONWALL entwickelte 1977 den Paced-Serial-Auditory-Addition-Test (PASAT). Ein Tonbandgerät präsentiert 60 einstellige Zahlen. Die Testperson soll die zweite genannte Zahl zu der ersten addieren und das Ergebnis nennen. Fortlaufend soll nun die jeweils nächste Zahl mit der vorherigen (und nicht mit dem Ergebnis!) zusammengezählt und die Summe genannt werden. Es erfolgen zwei Durchläufe, im ersten Durchgang präsentiert das Gerät die Zahlen im Abstand von drei Sekunden, im zweiten Durchgang mit zwei Sekunden. (Beispiel: Für die Zahlenreihe 6 – 8 – 5 – 4 – 9 lauten die richtigen Antworten 14 – 13 – 9 – 13.) Die Anzahl der richtig genannten Zahlen ergibt das Testergebnis.

Der PASAT ist ein objektiver Test zur Messung von Informationsverarbeitungsvorgängen, z.B. zum Screening bei neurologischen Erkrankungen. Weiterhin ist er ein selektiver Test für fokussierte Aufmerksamkeit und Konzentration [GRONWALL et al. 1981, LARRABEE et al. 1995, O'DONNELL et al. 1994]. Der PASAT ist ein sensitiver Test für zerebrale Dysfunktionen bei Individuen mit durchschnittlichen bis zu überdurchschnittlichen prämorbidem IQ-Levels [WIENS et al. 1997].

2.3.4.5. Word-List-Generation-Test (WORD)

Im Word-List-Generation-Test (WORD) soll die Testperson zu einem übergeordneten Begriff (hier: Obst und Gemüse) möglichst viele untergeordnete Begriffe (hier: z.B. Apfel, Birne, Tomate) nennen. Dazu sind 90 Sekunden Zeit.

Die Anzahl der richtig genannten Begriffe ergibt das Testergebnis. Das Ergebnis erfasst doppelt genannte Begriffe nicht. *Intrusions* (falsche Begriffe wie Baum oder Blatt) und *Perserverations* (Wortveränderungen wie äpfeln oder geäpfelt) werden als falsch genannte Begriffe festgehalten.

Der WORD-Test prüft kognitive Abrufungsvorgänge von Begriffen, die einen semantischen Zusammenhang darstellen (*semantic retrieval*).

2.4. Testdurchführungen

Vor dem eigentlichen Testbeginn fand eine Vortestung statt (s.o.). Darin sollten alle Testteilnehmer u.a. eine Spirale von innen nach außen von Hand auf ein Papier zeichnen, wobei die Linien sich nicht überschneiden durften. Dadurch sollte eine eventuell vorhandene Störung der Koordination (Feinmotorik) aufgedeckt werden. Außerdem sollten alle Testteilnehmer ihre Erfahrung im Umgang mit dem Computer einschätzen: 0 = gar keine, 1 = etwas, 2 = viel, 3 = sehr viel, auch im Umgang mit der Mouse.

Die beiden Testbatterien COGNATA und BRB wurden nacheinander durchgeführt, dabei wurde zufällig entschieden, mit welcher Batterie begonnen wurde.

2.5. Normierung

Interindividuelle Unterschiede der kognitiven Fähigkeiten beeinflussen die neuropsychologische Testung. Als Minimalforderung für die Kontrollgruppe zur Erstellung der Normwerte wurde daher die Einteilung nach den Kriterien **Alter**, **Geschlecht und Bildung** gestellt [vgl. PEYSER et al. 1990].

Die Einteilung erfolgte in vier **Altersgruppen**: 20-29 Jahre, 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre; zwei **Geschlechtsgruppen**: weiblich und männlich und drei **Bildungsgruppen**, mit der Orientierung an den deutschen Schulabschlüssen: Hauptschulabschluss (9. Klasse), Mittlere Reife (10. Klasse; äquivalent zum Abschluss der Polytechnischen Hochschule der ehemaligen DDR), Abitur (12. bzw. 13. Klasse). Daraus entstanden 24 Gruppen mit einer Anzahl von neun bis elf Kontrollpersonen pro Gruppe.

Die Einzeltestergebnisse wurden statistisch ausgewertet; die Perzentilen ergaben die Normgrenzen der Normwerte. Mit Hilfe dieser Normwerte können nun individuelle Aussagen für MS-Patienten in neuropsychologischen Teilleistungen für alle Einzeltests der Testbatterien gemacht werden.

2.6. Matched Pairs

Die MS-Patientengruppe sollte direkt mit der Probandengruppe verglichen werden. Dazu wurden 54 der 56 sekundär progredienten MS-Patienten 54 Probanden mittels *pair-matching* zugeordnet. 54 der 241 Probanden wurden entsprechend den Alters-,

Geschlechts- und Bildungsparametern randomisiert ausgewählt und innerhalb von 3-Jahresgrenzen (Alter: +/- 3 Jahre) mit 54 MS-Patienten gematcht. Zwei der 56 MS-Patienten konnten keinem passenden Probanden zugeordnet werden, da ihr Alter außerhalb dieser 3-Jahresgrenzen lag. Durch die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen können nun Gesamtaussagen über abweichende Testergebnisse der Kollektive in neuropsychologischen Teilleistungen gemacht werden.

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Testergebnisse erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS. Unterschiedliche statistische Testverfahren wurden angewandt, die im Einzelnen aufgeführt werden.

2.7.1. ANOVA-Analyse

Zur Ermittlung der Faktoren (Parameter: Alter, Geschlecht und Bildung), die die Testergebnisse z.T. signifikant beeinflussen [vgl. BORINGA et al. 2001], wurde als statistisches Verfahren die ANOVA-Analyse angewandt. Die Signifikanzniveaus wurden bestimmt, wobei $p < 0,05$ als signifikant betrachtet wurde, d.h. die Testergebnisse sind von dem entsprechenden Parameter abhängig. Durch Einteilung in Gruppen entsprechend den Abhängigkeiten konnten somit die Einflussgrößen der Parameter auf die Normwerte eliminiert bzw. gering gehalten werden.

2.7.2. Perzentilen

Die Erstellung der 10%- / 90%-Perzentilen für alle Einzeltests als eine der Maßzahlen der Ordnungsstatistik für die Verteilung der Testergebnisse ergab die Normgrenzen. Ergebnisse außerhalb dieser Normgrenzen wurden als pathologisch gewertet. Die 10%-Perzentile wurde bei der Auswertung von Tests eingesetzt, bei denen ermittelt werden sollte, ob die Ergebnisse kleiner als die Normgrenzen waren (z.B. beim MWT-A, die pathologischen MS-Patienten konnten sich an weniger Begriffe erinnern als die Norm). Die 90%-Perzentile fand in der Auswertung von Tests Einsatz, bei denen pathologische Werte ermittelt wurden, wenn die Testergebnisse größer als die Normgrenzen waren (z.B. beim Reaction-Time-Test CMR, pathologische Werte ergab die Testung von MS-

Patienten, wenn Sie eine verlangsamte Reaktion aufwiesen, d.h. mehr Zeit brauchten, um auf einen Reiz zu reagieren).

Damit der Effekt auch geringfügiger neuropsychologischer Defizite auf die Variabilität errechnet werden konnte, wurde die 10%- bzw. 90%-Perzentile – an Stelle der 15%- bzw. 85%-Perzentile – als *cutoff*-Punkt gewählt, da das MS-Patientenkollektiv relativ jung und das Bildungsniveau hoch war [vgl. BEVER et al. 1995].

Bei einigen Einzeltests führten aufgrund nicht parametrischer Verteilung oder nicht stetiger Variablen sowie aufgrund von pathologischen Testergebnissen der gesunden Testpersonen die 10%- bzw. 90%-Perzentilen zu Rundungsfehlern – an diesen Stellen wurde die 5%- bzw. 95%-Perzentile verwendet (vgl. Simpson-Paradoxon).

In der Studie von SCHERER et al. wurde zur Erstellung von Normwerten für die Testung von MS-Patienten anstatt der Errechnung von Perzentilen das Regressionsmodell als statistisches Verfahren angewandt, da die Ergebnisse für den „alltäglichen Gebrauch“ einfacher als die umfangreichen Tabellen zu handhaben sind [vgl. SCHERER et al. 2004].

2.7.3. Vierfeldertafel / Chiquadrat-Test

Wie viel Prozent der kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten erfasst der Test tatsächlich? Wie viel Prozent der gesunden Kontrollpersonen definiert der Test als neuropsychologisch unauffällig? Mit dem Chiquadrat-Test konnten für alle Einzeltests Sensitivität und Spezifität sowohl für das Kollektiv der 241 Probanden mit den 56 MS-Patienten als auch für das Kollektiv der 54 gematchten MS-Patienten mit den 54 Probanden erstellt werden.

In welchen Einzeltests haben nun MS-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen neuropsychologische Defizite? Und in welchem Ausmaß? Dazu wurde der *Pearson'sche Korrelationskoeffizient* erstellt, der für jeden Einzeltest den Grad des Zusammenhangs zwischen den pathologischen Testergebnissen der MS-Population und den Kontrollpersonen ermittelte: das Signifikanzniveau p mit dem definierten Freiheitsgrad $DF = 1$. Bei der gewählten Wahrscheinlichkeit von

$$p < \alpha = 5\% (p < 0,05)$$

wurde die Nullhypothese abgelehnt, wenn die Prüfgröße diesen Wert unterschritt. D.h., die neuropsychologischen Testergebnisse der MS-Patienten sind signifikant pathologisch gegenüber den Kontrollpersonen, wenn $p < 0,05$ (vgl. TABELLE 3.1. und TABELLE 3.2. und 3.3 sowie die Tabellen der Einzeltests TABELLEN C und TABELLEN D).

Außerdem konnte mit Hilfe der Vierfeldertafel für alle Einzeltests die Anzahl der pathologischen MS-Patienten gegenüber den Kontrollpersonen ermittelt und in Prozent ausgedrückt werden: der Nettowert. Dazu wurde die Anzahl der pathologischen Kontrollpersonen in Prozent errechnet und von der Anzahl der pathologischen sekundär progredienten MS-Patienten in Prozent subtrahiert. Der Netto-Wert zeigt also an, wie viele der getesteten Personen (MS-Patienten minus der Probanden) „netto“ in jedem Einzeltest neuropsychologische Defizite aufwiesen.