

Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum

Anwendung bei schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Multiple-Sklerose-Patienten

Etwa 50% der MS-Betroffenen zeigen zumindest leichte kognitive Störungen, die als nicht spontan reversibel gelten [18, 23] und negative Auswirkungen auf soziale Alltagsfunktionen und auf das Arbeits- und Erwerbsleben [2] haben.

Zur frühen und sensitiven Erfassung kognitiver Störungen bei Multipler Sklerose (MS) werden wenig aufwändige neuropsychologische Screening-Instrumente benötigt [7]. Wenngleich die hier zitierte Arbeitsgruppe einen neu entwickelten Selbst- und Fremderhebungsfragebogen vorstellte, wurde an anderer Stelle bezweifelt, dass ohne Testung valide Aussagen zu kognitiven Störungen bei MS-Kranken getroffen werden können [6].

Screening-Instrumente, die als „Goldstandard“ bezeichnet werden könnten, gibt es noch nicht [6], allerdings ist die BRB-N eine der am häufigsten [1, 5, 12, 17, 21, 22, 27, 28, 30] angewandten neuropsychologischen Testbatterien und hat insbesondere in Zulassungstudien Verwendung gefunden, da sie als wiederholbare Testbatterie konstruiert wurde [14]. Ursprung für dieses halbstündige Screening-Instrument war eine umfassende Batterie, die einige Stunden Testzeit in Anspruch nahm [20, 23].

Normierungsversuche für einzelne Tests der BRB-N liegen vor, vereinzelt eine Normierung der gesamten Batterie [9]. Die Boringa-Normen [9] stammen aus dem niederländischen Sprachraum. Ob Normen von aus der Batterie isolierten Einzeltests valide sind, ist zweifelhaft [9, 25].

Die hier vorgelegte deutschsprachige Normierung anhand einer Probandenzahl von über 200, deren Ergebnisse einer Validitätsüberprüfung durch 2 MS-Kollektive unterzogen wurden, ist die erste ihrer Art. Sie soll dazu dienen, die BRB-N im nervenärztlichen Alltag bei MS zu etablieren. Die hier untersuchte Version der BRB-N entspricht weitestgehend der in den meisten Studien angewandten Fassung [8, 9] und der ersten von beiden Parallelformen, die von der European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS für deutschsprachige Länder durchgeführt wurden [14].

Patienten und Methoden

Gesunde Probanden

Es wurden 241 gesunde Probanden, die über Zeitungsannoncen rekrutiert wor-

den waren, in der neurologischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin, Standort Eschenallee, mit der BRB-N getestet. Bei der Probandenauswahl wurde auf eine Gleichverteilung des Geschlechts, Alters und Bildungsstandes geachtet, um in jeder der 24 Kategorien (4 Altersgruppen \times 3 Bildungsgruppen \times 2 Geschlechtsgruppen) eine ausreichende Besetzung mit Personen zu erreichen. Von den Untersuchten waren 121 weiblich und 120 männlich. In den Altersgruppen 20–29, 40–49 und 50–59 wurden jeweils 60, in der Gruppe der 30- bis 39-Jährigen wurden 61 Probanden untersucht. Das mittlere Alter betrug 40,2 Jahre (19–60). Dabei wurde ein 19-Jähriger der Gruppe „20–29“ und ein 60-Jähriger der Gruppe „40–59“ zugerechnet. Von den Probanden hatten 81 Hauptschule, 79 Mittlere Reife und 81 Abitur. Alle Teilnehmer gaben nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Ausschlussgründe waren: zentralnervöse Krankheiten, bedeutsame psychiatrische Krankheiten, Suchterkrankungen aktuell oder in der Vorgeschichte, Konsum psychotroper Substanzen, Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit in der Vorgeschichte, Lernbehinderung, be-

deutsame vaskuläre Schäden oder Risikofaktoren und andere ernsthafte medizinische Problemen (z. B. bösartige Neubildungen). Alle Probanden hatten ein ausreichendes Hör- und Sehvermögen, hinreichende feinmotorische Funktionen der Hände und Deutsch als Muttersprache.

MS-Patienten

Die 1. Gruppe bestand aus 43 schubförmig remittierenden MS-Patienten (RRMS) aus der MS-Ambulanz der Neurologischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, Standort Eschenallee. Das mittlere Alter betrug 34,0 Jahre (18–55), die Krankheitsdauer 8,4 Jahre (1–27), der EDSS (Expanded Disability Status Scale) wies einen Median von 3,0 (0–5,0) auf; 20,8% hatten Hauptschule, 41,7% Mittlere Reife bzw. einen Abschluss der Polytechnischen Oberschule und 37,5% Abitur; 72,9% waren weiblich und 27,1% männlich.

Die 2. Gruppe bestand aus den 60 sekundär progredienten MS-Patienten (SPMS) der 5 Berliner Studienzentren der europäischen Interferon- β -1b-Zulassungsstudie bei sekundär progredienter MS [14] mit einem mittleren Alter von 42,7 Jahren (27–56), einer Krankheitsdauer von 13,0 Jahren (1,5–36), einem EDSS von 4,75 (Median; 3,0–7,0); 26,7% hatten Hauptschule, 33,3% Mittlere Reife, 40,0% Abitur; 66,7% waren weiblich, und 33,3% waren männlich. Bei 4 der 60 Patienten waren die Daten der neuropsychologischen Testung aufgrund von Visusminderung und Ataxie unvollständig.

Neuropsychologische Testuntersuchung

Die BRB-N (ca. 30 min Dauer) wurde auf standardisierte Art und Weise von einem/einer der 3 trainierten Untersucher (HB, HG, PS) in folgender Testreihenfolge durchgeführt: Selective Reminding Test (SRT); 10/36-Spatial Recall Test (SPART); Symbol Digit Modalities Test (SDMT); Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT); Selective Reminding Test, Delayed Recall (SRTDR); 10/36-Spatial Recall Test, Delayed Recall (SPARTDR) und Word List Generation (WLG; WORD).

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2004 · 75:984–990
DOI 10.1007/s00115-004-1729-0
© Springer-Verlag 2004

P. Scherer · K. Baum · H. Bauer · H. Göhler · C. Miltenburger

Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum. Anwendung bei schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Multiple-Sklerose-Patienten

Zusammenfassung

Die Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) ist eine bei Multipler Sklerose (MS) häufig angewandte neuropsychologische Screening-Batterie, die bislang aufgrund fehlender Normwerte kaum in der Routineversorgung, sondern fast ausschließlich in Studien verwendet wird. Anhand einer schrittweisen linearen Regressionsanalyse wurde bei 241 gesunden Probanden die Abhängigkeit der Testergebnisse der BRB-N von Alter, Geschlecht und Bildung evaluiert, die Normgrenzen festgelegt, wobei z-Werte von $-1,68$ und weniger als pathologisch betrachtet wurden. Jeweils eine Gruppe von Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS, $n=43$) und sekundär progredienter MS (SPMS, $n=60$) wurden anhand dieser Norm-

grenzen hinsichtlich des Anteils kognitiv beeinträchtigter Patienten untersucht. Das Regressionsmodell erklärte 2,7–25,0% der Gesamtvarianz der Testergebnisse. Insgesamt zeigten sich 38% der RRMS- und 47% der SPMS-Patienten kognitiv beeinträchtigt, wobei im Testprofil in beiden Gruppen Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, in der SPMS-Gruppe zusätzlich Gedächtnisstörungen dominierten. Die Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigung war vereinbar mit Angaben in der Literatur.

Schlüsselwörter

Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests · Normwerte · Multiple Sklerose · Neuropsychologische Tests

Normative values of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking countries. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients

Summary

The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) is a neuropsychological screening battery, often applied in multiple sclerosis (MS) patients. It is almost exclusively administered in trials and not in the daily practice routine because of the lack of normative values. Using a stepwise linear regression analysis, the dependence of test results on age, gender, and education of 241 healthy control subjects was investigated. Z-values of -1.68 or less were considered pathological. Based on the normative values, the proportions of cognitively impaired patients with relapsing-remitting MS (RRMS, $n=43$) and secondary progressive MS patients (SPMS, $n=60$) were calculated. The regression model explained

2.7–25.0% of the variance of test performances. Cognitive impairment occurred in 38% and in 47% of the RRMS and the SPMS groups, respectively. In both groups attention and concentration impairment was prominent, while in the SPMS group memory was also frequently affected. The proportion of cognitively impaired MS patients reflected the figures that could be found in the literature.

Keywords

Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests · Normative values · Multiple sclerosis · Neuropsychological tests

Selective Reminding Test (SRT)

Es handelt sich um einen Test für verbales Lernen und Gedächtnis. Eine Liste aus 12 Wörtern wird in 6 Durchgängen präsentiert [11]. Die 12 Wörter werden dem Probanden mit einer Rate von einem Wort pro Sekunde vorgelesen. Möglichst alle 12 Wörter sollen vom Probanden aus dem Gedächtnis wiederholt werden. In den folgenden Durchgängen werden jeweils nur diejenigen Wörter erneut vorgelesen, die vom Untersuchten nicht genannt wurden. Etwa 15 min später soll der Proband noch einmal alle 12 Wörter nennen (Delayed Recall, Spätabruf). Der SRT vermag zwischen Kurzzeit- und Langzeitkomponenten des Gedächtnisses zu unterscheiden und untersucht zusätzlich die Konsistenz des Abrufes aus dem Langzeitgedächtnis.

Drei Messwerte wurden ausgewertet [11]. Von einem Wort, das in 2 aufeinander folgenden Läufen korrekt genannt wurde, egal, ob es auch in den folgenden Läufen auftauchte, wurde angenommen, dass es in das Langzeitgedächtnis transferiert wurde (Long Term Storage, LTS). Die Summe aller LTS-Werte der 6 Läufe wurde berechnet (SLTS: Summe aller 6 LTS). Wenn ein Wort, das die LTS-Kriterien erfüllte, konsistent auch in den folgenden Läufen korrekt genannt wurde, wurde es als konsistent im Langzeitgedächtnisabruf (Consistent Long Term Retrieval, CLTR) betrachtet. Die Summe aller 6 Läufe ergab die SCLTR (Summe aller 6 CLTR). Der Spätabruf führte zu dem SRTDR (SRT-Delayed Recall, Spätabruf), der die Summe aller frei reproduzierten Wörter (maximal 12) bedeutete. Insgesamt erbrachte der SRT also 3 Messgrößen: SLTS, SCLTR und SRTDR.

10/36-Spatial Recall Test (SPART)

Der SPART [9, 22, 23] ist ein Test zur Erfassung von visuospatialem Lernen und freiem Spätabruf. Es werden 10 Spielsteine auf einem quadratischen, aus 6×6 Quadranten bestehenden „Spielbrett“ pseudorandomisiert (fest vorgegebenes, wie zufällig aussehendes Muster) angeordnet. Der Proband darf sich das Muster 10 s lang ansehen. Danach wird er aufgefordert, das Muster aus dem Gedächtnis nachzulegen und die korrekt gelegten Steine werden gezählt (maximal 10). Es wurden insgesamt 3 Läufe (jeweils Präsentation und freier

Abruf) durchgeführt und die Summe aller korrekt gelegten Steine (maximal 30) gezählt [SSPART (Summe aller Spatial-Recall-Punkte)]. Der Spätabruf (SPARTDR) erfolgte nach ca. 15 min.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der SDMT erfasst Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, anhaltende Aufmerksamkeit und Konzentration, wobei in erster Linie komplexes visuelles Scannen und Trackingfunktionen beansprucht werden [25]. Es sind 9 Symbole in einer während des gesamten Tests sichtbaren Vorlage jeweils einer Ziffer von 1–9 zugeordnet. In einer Liste von Symbolen soll nacheinander jedem Symbol die zugehörige Ziffer zugeordnet werden, indem der Proband die entsprechende Ziffer laut nennt. Gezählt wurde die Anzahl korrekter Symbol-Ziffer-Zuordnungen, die innerhalb von 90 s erzielt wurde (SDMT).

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Dieser Test beansprucht anhaltende Aufmerksamkeit sowie Konzentration und produziert ein Maß für Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Akustisch präsentierte Ziffern (Tonkassette) sollen paarweise addiert werden [16]. Zwei Läufe wurden durchgeführt. Zunächst erfolgte der Test mit einer Rate von einer Ziffer alle 3 s, danach mit den gleichen Ziffern, aber in anderer Reihenfolge und einer Rate von einer Ziffer alle 2 s. Es sollten 60 Ziffernpaare addiert werden, indem jeweils die gehörte Ziffer mit der unmittelbar zuvor gehörten Ziffer zusammengezählt wurde. Das Ergebnis sollte genannt werden; es durfte eine gehörte Ziffer nicht zu dem selbst berechneten Ergebnis, sondern ausschließlich zu der zuvor gehörten Ziffer addiert werden; die soeben genannte Summe sollte also wieder „vergessen“ werden. Von beiden Läufen wurden jeweils Scores gebildet, indem die Anzahl korrekter genannter Additionen gezählt wurde (PASAT3 und PASAT2).

Word List Generation: kategoriell, „Obst und Gemüse“ (WLG, WORD)

Dieser Test bildet ein Maß für die semantische Wortflüssigkeit („verbaler Antrieb“), abhängig vom semantischen Wissen, den

Fähigkeiten des Wortabrufes und der Kategorienbildung. Er beansprucht unter anderem Exekutivfunktionen [15]. Innerhalb von 90 s sollen so viele Begriffe wie möglich aus der vorgegebenen Kategorie „Obst und Gemüse“ aufgezählt werden. Wiederholungen (Perseverationen) und nicht dazugehörige Begriffe (Regelbrüche) sind zu vermeiden. Gezählt wurde die Anzahl korrekter Begriffe abzüglich Wiederholungen (WORD).

Statistische Analysen

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS für Windows durchgeführt. Insgesamt ergaben sich 9 Rohwerte aus einer BRB-N-Testuntersuchung. Das Regressionsmodell als Möglichkeit, Einflussgrößen-adjustierte Normwerte zu berechnen, wurde unter anderem in [15] beschrieben.

Zunächst wurden aus den 9 Rohwerten „schrittweise lineare Regressionsmodelle“ (schrittweise multiple lineare Regressionen) gerechnet, wobei als Zielgrößen (prädierte Variablen, abhängige Variablen) die entsprechenden Rohwerte der Testgrößen und als Einflussgrößen (prädierte Variablen, unabhängige Variablen) die Altersgruppe (20–29; 30–39; 40–49; 50–59), das Geschlecht (weiblich; männlich) und die Bildungsgruppe (Hauptschule; Mittlere Reife; Abitur) eingegeben wurden. Als Kennziffern wurden Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen und Varianzanteile, die durch die Regressionsmodelle erklärt wurden, berechnet.

Die Rohwerte (z. B. SCLTR) wurden in einem nächsten Schritt als standardisierte bildungs-, geschlechts- und altersadjustierte z-Werte dargestellt (z. B. ZSCLTR), indem die Testmittelwerte der Gesamtgruppe (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Bildung) von den Residuen jedes individuellen Testergebnisses (individueller Rohwert minus prädiertem Wert) abgezogen wurden und das Ergebnis durch die Standardabweichung der Verteilung der prädierten Werte der Gesamtgruppe geteilt wurde, sodass aus den Rohwerten entsprechende adjustierte z-Werte mit einem Mittelwert von 0 und einer Standardabweichung von 1 hervorgingen.

Da die z-Werte hinsichtlich ihrer Verteilung vergleichbar waren, konnten sie

Tabelle 1

Lineare Regressionsanalyse bei Gesunden. Die dargestellten Variablen zeigten einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) zu den Testergebnissen (Zielgrößen)

Zielgröße	Variable	Regressionskoeffizient B	Konfidenzintervall 95%-CI	R ²	ANOVA: F	ANOVA: p
SLTS	Konstante	62,95	59,52; 66,39	0,22	22,05	<0,001
	Altersgruppe	-3,42	-4,47; -2,36			
	Geschlecht	-4,44	-6,75; -2,08			
	Bildungsgruppe	2,33	0,89; 3,77			
SCLTR	Konstante	56,19	51,62; 60,75	0,18	17,29	<0,001
	Altersgruppe	-4,21	-5,62; -2,81			
	Bildungsgruppe	3,05	1,13; 4,96			
	Geschlecht	-3,95	-7,08; -0,81			
SSPART	Konstante	22,87	21,33; 24,00	0,16	23,07	<0,001
	Altersgruppe	-1,61	-2,11; -1,10			
	Bildungsgruppe	0,91	0,23; 1,60			
SDMT	Konstante	60,70	57,51; 63,88	0,25	39,97	<0,001
	Altersgruppe	-3,86	-4,90; -2,81			
	Bildungsgruppe	3,78	2,36; 5,20			
PASAT3	Konstante	43,13	41,12; 45,15	0,12	33,12	<0,001
	Bildungsgruppe	4,56	3,00; 6,12			
PASAT2	Konstante	29,35	26,93; 31,78	0,11	14,65	<0,001
	Bildungsgruppe	3,87	2,30; 5,43			
	Geschlecht	3,33	0,76; 5,89			
SRTDR	Konstante	11,28	10,73; 11,82	0,11	14,96	<0,001
	Altersgruppe	-0,43	-0,61; -0,25			
	Bildungsgruppe	0,34	0,093; 0,58			
SPARTDR	Konstante	8,15	7,45; 8,85	0,13	17,53	<0,001
	Altersgruppe	-0,64	-0,87; -0,41			
	Bildungsgruppe	0,34	0,033; 0,65			
WORD	Konstante	26,83	25,79; 27,86	0,027	6,72	0,010
	Geschlecht	-1,94	-3,41; -0,47			

R² als Maß für die Varianzanteile der Zielgrößen, die mit dem Regressionsmodell erklärbar waren; ANOVA: p ist die Wahrscheinlichkeit, mit der das Modell (Abhängigkeit der Zielgröße von den angegebenen Variablen) auf Zufall beruhen könnte.

Altersgruppe (1: 20–29; 2: 30–39; 3: 40–49; 4: 50–59); Geschlecht (0: weiblich; 1: männlich); Bildungsgruppe (0: Hauptschule; 1: Mittlere Reife; 2: Abitur); SLTS Selective Reminding Test Long Term Storage; SCLTR Selective Reminding Test Consistent Long Term Retrieval; SSPART 10/36-Spatial Recall Test; SDMT Digit Symbol Modalities Test; PASAT3 Paced Auditory Serial Addition Test 3 s-Takt; PASAT2 Paced Auditory Serial Addition Test 2 s-Takt; SRTDR Selective Reminding Test Delayed Recall; SPARTDR 10/36-Spatial Recall Test Delayed Recall; WORD Word List Generation. Erläuterungen s. Text

zu Score-Werten addiert werden. Durch Additionen wurden Scores für Gedächtnis (ZSCOGED: ZSCLTR, ZSLTS und ZSSPART), für Langzeitgedächtnisabruf (ZSCOGED-DR: ZSRTDR und ZSPARTDR), für Konzentration und Aufmerksamkeit (ZSCOKONZ: ZPASAT3, ZPASAT2 und ZSDMT) und für Exekutivfunktionen sowie verbalen Antrieb (ZSCOEXEK: ZWORD) gebildet. Die Scoreverteilungen wurden erneut in Standardnormalverteilungen transformiert und als entsprechende standardisierte z-Werte ausgegeben. Außerdem wurde aus allen z-Werten der 9 Messgrößen der BRB-N ein Summens-

core (Gesamtindex der BRB-N, ZSCOINDEX) gebildet, indem die 9 z-Werte addiert wurden und die Summenverteilung in eine Standardnormalverteilung transformiert wurde, wiederum mit dem Ergebnis eines z-Wertes (Mittelwert 0, Standardabweichung 1).

Die 9 z-Werte der Einzeltests, die z-Werte der 4 Scores (ZSCOGED, ZSCOGED-DR, ZSCOKONZ, ZSCOEXEK) und des Gesamtscores (ZSCOINDEX) wurden an 2 MS-Kollektiven (RRMS und SPMS) geprüft. Die kognitiven Leistungsprofile beider MS-Gruppen wurden miteinander verglichen.

Alle z-Werte wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die 5%-Perzentilen korrekt einzuschätzen, überprüft, und es wurde nach statistisch signifikanten Abweichungen von den vorhergesagten 5%-Perzentilen gesucht.

Ergebnisse

Alters-, geschlechts- und bildungsadjustierte z-Werte bei 241 Gesunden

Bei allen Zielgrößen ergaben sich signifikante lineare Regressionsmodelle, die

rasch (in 1–3 Iterationen) konvergieren. Alle prädiktiven Variablen, die in der schrittweisen Regressionsanalyse signifikant waren, sind in **■ Tabelle 1** zusammengefasst. Die Variablen Alter, Geschlecht und Bildung erklärten 2,7–25,0% der Varianz der Testscores. Am wenigsten hatten Alter, Geschlecht und Bildung Einfluss auf das Ergebnis der Verbal Fluency ($R^2=0,027$), am meisten auf das Ergebnis des SDMT ($R^2=0,25$).

Die resultierenden Gleichungen für jede Testvariable sind in **■ Tabelle 2** dargestellt. Die Gleichungen beschreiben die Herleitung der alters-, bildungs- und geschlechtsadjustierten z-Werte aus den Testrohwerten und den Kategorieziffern für Alter, Geschlecht und Bildung.

Die Berechnungsformeln für die Summenscores, die bereits in Standardnormalverteilungen transformiert wurden, sind in **■ Tabelle 3** angegeben. Für alle z-Werte, die bei Einzeltestergebnissen oder Summenscores verwendet wurden, gilt, dass hohe negative z-Werte schlechte Testergebnisse und hohe positive z-Werte gute Testergebnisse bedeuten.

Im Folgenden wurde ein z-Wert als pathologisch angenommen, wenn er $-1,68$ betrug oder diesen Wert unterschritt, was etwa der 5%-Perzentile entspricht. Die z-Werte ($-1,68$) und Perzentilen (5%) der 241 Probanden wurden auf ihre Entsprechung hin überprüft. Die Erwartungswerte (Normalverteilungsannahme) und die tatsächlich beobachteten Häufigkeiten unterschieden sich lediglich im PASAT3 und SRTDR signifikant (je 7,88% pathologisch, $p=0,017$). Nach Bonferroni-Korrektur konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten von Testversagern gefunden werden. Die z-Werte entsprachen damit mit hinreichender Genauigkeit den erwarteten Perzentilen.

Anwendung der Normdaten bei MS-Patienten

Die alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten Normwerte wurden auf die beiden Gruppen von MS-Patienten angewandt. In **■ Abb. 1** sind die Ergebnisse dargestellt. Im linken Teil der Abbildung sind die 9 z-Werte der BRB-N dargestellt, im rechten Teil der Abbildung die z-Wer-

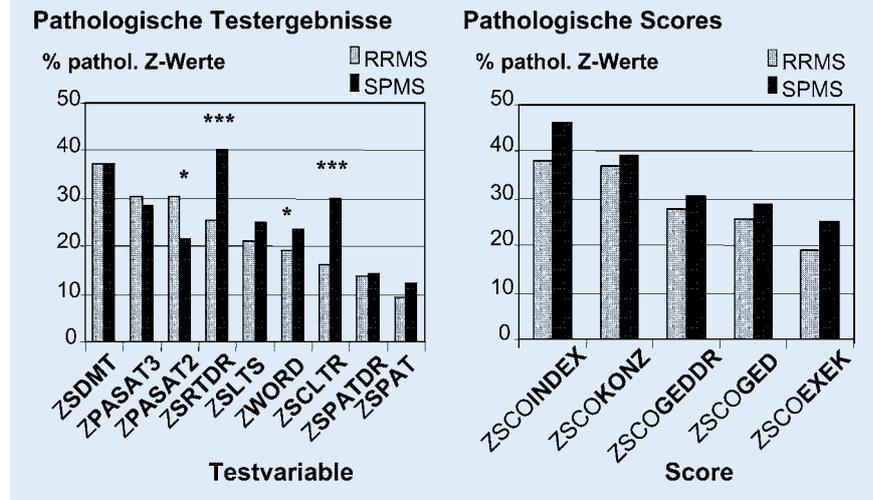


Abb. 1 ▲ Anteil von MS-Patienten (%) mit pathologischen alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten z-Werten in der BRB-N. Abbildung links: Testergebnisse. Abbildung rechts: Zusammenfassende Scores. Gruppenunterschiede SPMS (schwarz) vs. RRMS (grau): * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$. Abkürzungen s. **■ Tabelle 1, 2 und 3**

te der Summenscores. Die in **■ Tabelle 2** gezeigten Gleichungen wurden dabei bei jedem MS-Patienten angewandt, um aus Testrohwerten adjustierte z-Werte zu berechnen (pathologisch: $z\leq-1,68$). Am häufigsten waren RRMS-Patienten im SDMT (37,2%) und PASAT (30,2%) beeinträchtigt (helle Balken in **■ Abb. 1**). Im Wesentlichen zeigte sich ein vergleichbares Testprofil bei den SPMS-Patienten (schwarze Balken in **■ Abb. 1**), allerdings waren im Vergleich zu RRMS-Patienten signifikant ($p<0,05$) mehr Beeinträchtigungen in den Gedächtnistests SRTDR (40,0% vs. 25,6%) und SCLTR (30,0% vs. 16,3%) festzustellen. Auch die Wortflüssigkeit schien bei SPMS-Patienten signifikant häufiger (23,3% vs. 19,1%) beeinträchtigt zu sein. Der 2-Sekunden-PASAT wurde von RRMS-Patienten signifikant häufiger (30,2%) unzureichend bearbeitet als von SPMS-Patienten (21,7%). In den zusammenfassenden Scores (rechter Teil der Abbildung) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p\geq 0,05$) im Kognitionsprofil zwischen SPMS- und RRMS-Patienten. Tendenziell wiesen SPMS-Patienten jedoch mehr Beeinträchtigungen als RRMS-Patienten auf, was insbesondere im Indexscore zum Ausdruck kam.

Diskussion

Bei RRMS-Patienten waren 38,1% und bei SPMS-Patienten 46,4% als auffällig in der

BRB-N zu beurteilen. Letztere Prozentangabe entsprach den von Rao et al. publizierten 46% [23]. Hinsichtlich EDSS [MW 4,1; (0–8)], Krankheitsdauer [MW 14,2; (1–49)] und Alter (MW 45, SD 11,3) war die MS-Gruppe [23] näherungsweise mit den hier vorgestellten SPMS-Patienten vergleichbar.

Bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten gilt der SDMT als besonders sensitiv zur Erfassung von Konzentrationsstörungen und sogar dem PASAT überlegen [26]. Die hier vorgestellten Daten schienen die hohe Sensitivität des SDMT auch bei MS-Patienten zu bestätigen.

In **■ Tabelle 4** wird die hier gefundene Abhängigkeit der Testergebnisse von Alter, Geschlecht und Bildung mit Literaturangaben verglichen. Früher erhobene Normdaten des SDMT [25, 26] sind aufgrund zunehmender Lernphänomene nicht verwertbar, da der hier vorgestellte orale SDMT dort nach einem schriftlich durchgeführten SDMT stattfand. Die beiden Literaturstellen wurden daher nicht in **■ Tabelle 4** berücksichtigt.

Die WLJ (WORD) zeigte eine umstrittene Abhängigkeit vom Alter [24]. Boringa et al. [9] fanden eine Abhängigkeit von Geschlecht und Bildung; in unserer Untersuchung lag lediglich eine Geschlechtsabhängigkeit vor. Nur die Boringa-Daten sind mit den hier vorliegenden Daten vergleichbar, da dort wie hier die WLJ mit 90 s Dauer in Form der kategoriellen Verbal Fluency, „Obst und Gemüse“, eingebet-

tet als letzter Test innerhalb der BRB-N, durchgeführt wurde.

Insgesamt sprachen die hier vorliegenden Daten wie bei Boringa et al. [9] für eine Altersabhängigkeit der Testvariablen mit Ausnahme des PASAT2. Die Bildungsabhängigkeit stimmte mit den Boringa-Daten überein, außer für WLG (WORD), bei der wir keine Bildungsabhängigkeit fanden. Eine zusätzliche Bildungsabhängigkeit fanden wir allerdings bei allen SRT- und SPART-Variablen. Die Geschlechtsabhängigkeit stimmte für SLTS, SCLTR und WLG mit den Boringa-Daten überein. Wir fanden jedoch keine Geschlechtsabhängigkeit für den SDMT, dagegen eine zusätzliche Geschlechtsabhängigkeit für den PASAT2. Die Richtung der Abhängigkeiten stimmte mit den Boringa-Daten überein: je älter, desto schlechtere, je höher die Bildung, desto bessere Testergebnisse.

Im Gegensatz zu Boringa et al. [9] verwendeten wir Altersgruppen anstatt des Alters in Jahren und Bildungsgruppen an Stelle von Bildungsjahren; in Deutschland sagt die Zahl von erfolgreichen Bildungsjahren nicht unbedingt etwas über den tatsächlichen Bildungsstand aus.

Wie erwartet, hatten SPMS-Patienten tendenziell häufiger kognitive Beeinträchtigungen als RRMS-Patienten. Die Vermutung, dass im MS-Verlauf zunächst eine Verlangsamung der Informationsverarbeitung, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, im späteren chronisch progredienten Verlauf zusätzlich Gedächtnisstörungen prominent werden [2, 3, 18], ließ sich hier bestätigen.

Während die Normdaten der Einzeltests der BRB-N eine neuropsychologische Profilerstellung (9 Messgrößen) bei MS-Kranken ermöglichen, kann mit den ermittelten Scores (4 kognitive Domänen: Gedächtnis, Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen) ein grobes Profil der kognitiven Dimensionen erstellt und mit dem Indexwert (SCOINDEX) eine Gesamtbewertung der BRB-N im Sinne einer globalen kognitiven Beurteilung vorgenommen werden. Letztere erlaubt eine sensitive Aussage, ob überhaupt Störungen vorhanden sind, ohne diese zu spezifizieren. Ein Index entspricht dem Integral über alle kognitiven Störungen, die gemessen wurden, ist daher sensitiv aber unspezifisch.

Tabelle 2

Berechnung der z-Werte aus den Testrohwerten. Alle angegebenen Faktoren, mit denen A (Altersgruppe), B (Bildungsgruppe) und G (Geschlecht) multipliziert werden, jedoch auch alle Konstanten, waren signifikante Einflussgrößen ($p \leq 0,05$), s. [Tabelle 1](#)

Testvariablen (standardisierte z-Werte)	Zusammengesetzte Formeln zur Berechnung der Testvariablen						
ZSLTS	=	0,10837	SLTS	-6,822	+0,370 A	+0,4806 G	-0,2526 B
ZSCLTR	=	0,08146	SCLTR	-4,5772	+0,3431 A	+0,3218 G	-0,2481 B
ZSSPAT	=	0,2267	SSPAT	-5,18387	+0,36387 A		-0,21311 B
ZSDMT	=	0,10934	SDMT	-6,6369	+0,4215 A		-0,41298 B
ZPASAT3	=	0,09946	PASAT3	-4,28996			-0,45314 B
ZPASAT2	=	0,099489	PASAT2	-2,92034		-0,3309 G	-0,38462 B
ZSRTDR	=	0,63886	SRTDR	-7,20526	+0,27599 A		-0,21466 B
ZSPATDR	=	0,5002	SPATDR	-4,0766	+0,31965 A		-0,17158 B
ZWORD	=	0,17302	WORD	-4,64159		+0,334798 G	

A, G, B sind die Kategorien für Alter (Altersgruppen 1, 2, 3 oder 4), Geschlecht (Geschlecht 0 oder 1) und Bildung (Bildungsgruppe 0, 1 oder 2). SLTS, SCLTR, SSPAT, SDMT, PASAT3, PASAT2, SRTDR, SPATDR und WORD sind die Rohwerte und ZSLTS, ZSCLTR, ..., ZWORD die entsprechenden alters-, geschlechts- und bildungsadjustierten z-Werte. Erläuterungen s. Text und [Tabelle 1](#).

Tabelle 3

Berechnungsformeln für die BRB-N-Scores

ZSCOGED	=	0,4441 × (ZSLTS + ZSCLTR + ZSSPAT)
ZSCOGEDDR	=	0,6657 × (ZSRTDR + ZSPATDR)
ZSCOKONZ	=	0,4061 × (ZPASAT3 + ZPASAT2 + ZSDMT)
ZSCOEXEK	=	ZWORD
ZSCOINDEX	=	0,19945 × (ZSLTS + ZSCLTR + ZSSPAT + ZSRTDR + ZSPATDR + ZPASAT3 + ZPASAT2 + ZSDMT + ZWORD)

ZSCOGED z-Wert des Gedächtnisscores; ZSCOGEDDR z-Wert des Langzeitgedächtnisscores; ZSCOKONZ z-Wert des Konzentrations- und Aufmerksamkeitscores; ZSCOEXEK z-Wert des Scores für Exekutivfunktionen; ZSCOINDEX z-Wert des Gesamtscores der BRB-N. Erklärungen s. Text, [Tabelle 1 und 2](#).

Tabelle 4

Abhängigkeiten von Testergebnissen der BRB-N von Alter, Geschlecht und Bildung in der Literatur [Ziffern s. Literaturverzeichnis] und in der vorliegenden Studie^a

Testvariable	Signifikante Abhängigkeit von		
	Alter	Geschlecht	Bildung
SLTS, SCLTR	[9, 19] ^a	[9] ^a	a
SRTDR	[9, 19] ^a	[9]	a
PASAT3	[10, 29]		[9] ^a
PASAT2	[9, 10, 29]	a	[9] ^a
SPART	[9] ^a		a
SPARTDR	[9] ^a		a
WLG	[13, 15, 24]	[9] ^a	[9, 13, 15]
SDMT	[19] ^a	[9]	[9] ^a

Der PASAT mit erhöhtem Schwierigkeitsgrad (PASAT2) zeigte signifikant häufiger pathologische Ergebnisse in der RRMS-Gruppe, verglichen mit der SPMS-Gruppe, während der PASAT3 in beiden Gruppen vergleichbar häufig pathologisch ausfiel. Eine mögliche Erklärung für die paradoxen Ergebnisse des PASAT2 ist die stärkere Motivationsabhängigkeit [4] dieses als belastend empfundenen und schwierigen Tests. Falls diese Hypothese zutrifft, müssen Ergebnisse des PASAT2 generell kritisch betrachtet werden.

Mit den Ergebnissen dieser Studie liegt eine im deutschsprachigen Raum brauchbare BRB-Normierung vor. Die Normierung gilt dabei für Personen mit einem Alter zwischen 20 und 60. Bislang fehlt eine Verlaufsnormierung, die es ermöglicht, z. B. bei jährlicher Messung (Version A und Version B im Wechsel), den kognitiven Verlauf zu beurteilen. Die Versionen A und B sind jedoch nicht ausreichend vergleichbar [9]. Insbesondere SPART, SDMT und WLG scheinen in der B-Version für Probanden einfacher zu sein. Deshalb, aber auch wegen der notwendigen Berücksichtigung von Lerneffekten erscheint es sinnvoll, für eine Verlaufsnormierung eine Längsschnittnormierungsstudie an Gesunden mit abwechselnder Durchführung beider Versionen der BRB-N durchzuführen.

Korrespondierender Autor

Dr. P. Scherer

Facharzt für Neurologie,
Kantstraße 125, 10625 Berlin
E-Mail: schererpw@berlin.sireco.net

Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Karola Beckmann und Herrn Dr. Frank Dahlke, Schering AG, Berlin, Deutschland, für die Bereitstellung der im Rahmen der Europäischen Betaferon-SPMS-Studie [14] erhobenen BRB-Basisdaten. Wir bedanken uns darüber hinaus bei Prof. Dr. H. Altenkirch, Prof. Dr. K. Einhüpl, Prof. Dr. P. Marx, Prof. Dr. W. Poewe, die ihre Patienten für den neuropsychologischen Teil dieser Studie zur Verfügung gestellt haben.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Achiron A, Barak Y (2003) Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:443–446
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G et al. (2001) Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 58:1602–1606
- Archibald CJ, Fisk JD (2000) Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 22:686–701
- Aupperle RL, Beatty WW, Shelton FdeN et al. (2002) Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 8:382–389
- Barak Y, Achiron A (2002) Effect of Interferon- β -1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 47:11–14
- Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ et al. (2002) Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 16:381–397
- Benedict RHB, Munschauer F, Linn R et al. (2003) Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 9:95–101
- Bever CT, Grattan L, Panitch HS et al. (1995) The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler* 1:165–169
- Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE et al. (2001) The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 7:263–267
- Brittain JL et al. (1991) Effects of age and IQ on Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) performance. *Clin Neuropsychol* 5:163–175
- Buschke H, Fuld PA (1974) Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 24:1019–1025
- Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ et al. (1999) Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 122(Pt7):1341–1348
- Crossley M, D'Arcy C, Rawson NSB (1997) Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: A comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:52–62
- European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS (1998) Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 352:1491–1497
- Gladstjo JA, Schuman CC, Evans JD et al. (1999) Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment* 6:147–178
- Gronwall DM (1977) Paced Auditory Serial-addition Task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 44:367–373
- Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J et al. (1997) Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 54:1018–1025
- Kujala P, Portin R, Ruutinen J (1997) The progress of cognitive decline in multiple sclerosis – a controlled 3 year follow-up. *Brain* 120:289–297
- Larabee GJ, Trahan DE, Curtiss G et al. (1988) Normative data for the verbal selective reminding test. *Clin Neuropsychol* 2:173–182
- Peysers JM, Rao GJ, LaRocca NG et al. (1990) Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 47:685–691
- Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS et al. (1996) Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon β -1b. *Neurology* 47:1463–1468
- Rao SM, Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990) A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin Milwaukee, WI
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L et al. (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 41:685–691
- Ruff RM, Light RH, Parker SB (1996) Benton controlled word association test: reliability and updated norms. *Arch Clin Neuropsychol* 11:329–338
- Smith A (1991) Symbol digit modalities test. Western Psychological Services Los Angeles
- Smith A, Pondsford J, Kinsella G (1992) Attentional deficits following closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 14:822–838
- Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW et al. (1994) The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology* 44:1701–5
- Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ et al. (2001) Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. A longitudinal study. *Arch Neurol* 58:115–121
- Stuss DT, Stethem LL, Poirier CA (1987) Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *Clin Neuropsychol* 1:139–152
- Weinstein A, Schwid SI, Schiffer RB et al. (1999) Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 56:319–324