

Verlaufsabhängige Gedächtnisstörungen und Läsionsmuster bei Multipler Sklerose

P. Calabrese, M. Haupts, W. Gehlen

Neurologische Universitätsklinik,
Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer,
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen alltagsrelevanten Gedächtnisstörungen bei Multipler Sklerose und pathologischem zerebralen Geschehen wird im direkten Vergleich von 45 Erkrankten verschiedener Verlaufsformen mit einer parallelisierten Kontrollgruppe mittels neuropsychologischer Verfahren dargestellt. Es sind auf statistischem Signifikanzniveau Gruppenunterschiede festzustellen, die besonders den chronisch-progredienten Verlaufstyp betreffen. Höhere kernspintomographische Läsionsausmaße und körperliche Behinderungsgrade sind ebenfalls mit mnestischen Störungen korreliert. Allerdings bleibt eine Einzelfalldiagnostik unersetzlich. Die in dieser Untersuchung dargestellten neuropsychologischen Unterschiede zwischen klinischen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose können als Belege für ein unterschiedliches Ausmaß an zerebraler Beteiligung zwischen Subgruppen der Multiplen Sklerose gewertet werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Gedächtnis, Läsionsanalyse

Cerebral pathology and mnestic disturbances in multiple sclerosis

P. Calabrese, M. Haupts, W. Gehlen

Abstract

Cerebral pathology and mnestic disturbances in multiple sclerosis are compared in 45 multiple sclerosis (MS) patients with different clinical manifestations of either first episodes, remitting-relapsing or progressive disease phases. An everyday memory test recently applied to MS patients shows oppositional findings compared to those of a control group. Significant impairments are demonstrated in progressive MS course. Magnetic resonance imaging lesion load and physical disability are correlated as well, although no single predictor of mnestic performance can be derived from these findings. These differences in clinically defined MS subgroups may be seen as an indicator for the different cerebral involvement in each of the subgroups.

Key words: multiple sclerosis, memory, lesion analysis

Neurol Rehabil 2000; 6 (4): 184-188

Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des jüngeren Erwachsenenalters, die Erstmanifestation liegt vorwiegend zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr. Wenn auch der Beginn der Erkrankung oft durch Sehnervenentzündungen, Störungen der langen Bahnen oder Hirnstammsymptome gekennzeichnet ist, so können doch gelegentlich bereits in frühen Phasen der Erkrankung manifeste Störungen von Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder weiteren höheren Hirnleistungen angetroffen werden [9, 22]. Angesichts des in Kernspintomographien *intra vitam* gut erkennbaren Ausmaßes zerebraler Schädigung ist es nicht verwunderlich, daß entsprechende Probleme auch unabhängig von höherer motorischer Behinderung bestehen und auch alltagsrelevante Behinderungen für Betroffene beinhalten können. Eigentliche »Demenz« ist nach übereinstimmenden Untersuchungen selten [11, 24]. Glo-

bale Raten neuropsychologischer Defizite bei MS sind in der jüngeren Literatur häufig mitgeteilt worden; besonders scheinen Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf betroffen (43%) [22].

Die klinische Charakterisierung der MS stützt sich bis zum heutigen Tag auf die Unterscheidung von schubförmig-remittierenden und primär oder (häufiger) sekundär chronisch-progredienten Verläufen. Allerdings bestehen im Einzelfall erhebliche Probleme der Abgrenzung. Kernspintomographische Verlaufsuntersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, daß die Krankheitsaktivität im ZNS deutlich von der klinischen Klassifikation abweichen kann. Daher ist es unter diagnostischen, epidemiologisch-deskriptiven wie therapeutischen Gesichtspunkten von Interesse, MS-Patienten verschiedener Verlaufsmanifestationen hinsichtlich des Ausmaßes zerebraler Symptome in Form mnestischer Störungen zu vergleichen.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, welche Unterschiede kognitiv-mnestischer Testprofile zwischen den einzelnen klinischen Verlaufstypen der MS bestehen. Kernspintomographische Befundmuster werden korreliert. Das verwendete neuropsychologische Testmaterial gestattet über eine bloße Differenzierung hinaus die Erfassung von Störungen in alltagsnaher Form.

Methoden

Patienten

An der Untersuchung nahmen 45 MS-Patienten der Neurologischen Universitätsklinik teil. Die Diagnose der MS erfolgte in Anlehnung an Poser et al. [18] und entsprach dem Kriterium »laboratory definite MS«. Zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung befanden sich alle Patienten in der abklingenden Akutphase.

Es wurden drei klinische Verlaufsformen – Erstmanifestation sowie schubförmiger und chronisch-progredienter Verlauf – unterschieden. Je Verlaufstyp wurden 15 Patienten in die Untersuchung einbezogen. Behinderungsgrad gemäß EDSS [15] und Krankheitsdauer wurden ebenfalls festgehalten. Einen Überblick über die soziodemographischen Kennwerte des untersuchten Kollektivs gibt Tab. 1.

	Kontrollen	Erstmanifestation	Schubf. Verlauf	Chronischer Verlauf
Anzahl (n)	15	15	15	15
weiblich	10	10	10	12
männlich	5	5	5	3
Alter (Jahre) ⁺	37,5±10,6	32,1±9,2	37,6±8,8	43,6±11,5
Bildung*	2	2	2	1
IQ (WIP) ⁺	103,3±8,97	103,3±9,5	98,3±13,1	96,1±8,6
MS-Dauer (Monate) ⁺		2,7±2,4	95,1±81,6	120,6±82,6
EDSS [#]		2	3,5	5,5
Läsions-score [#]		1	2,5	3

Tab. 1: Deskriptive Statistik der Patienten- und Kontrollgruppen
+ Mittelwert; ± Standardabweichung; * Median; 1 Hauptschule, 2 Realschule, 3 Gymnasium, 4 Hochschulabschluss; # Median

Die Zuordnung der zerebralen Veränderungen erfolgte auf der Grundlage von aktuellen MRI-Tomogrammen des Schädels (Philips GYROSCAN, Feldstärke 1,5 T, Schnittdicke 8 mm, SE-Technik) und hatte folgende semiquantitative Einteilung zur Grundlage:

- Läsionstyp 0 keine zerebralen Läsionen
- Läsionstyp 1 gut abgegrenzte Einzelläsionen (max. 12 Herde), nicht mehr als zwei große Läsionen (d. h. über 1,5 cm Durchmesser)

- Läsionstyp 2 zahlreiche Einzelläsionen (über Läsionstyp 1 hinausgehend)
- Läsionstyp 3 konfluente Läsionen (ineinander übergehende Herdflächen) und Zeichen der Hirnatrophie bzw. Ventrikelerweiterung

Patienten, die erhebliche paretische oder ataktische Störungen der oberen Extremitäten, testbeeinflussende Visusstörungen oder eine bedeutsame depressive Symptomatik aufwiesen, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Die neuropsychologische Testung der Patienten erfolgte jeweils vormittags in einem separaten Untersuchungszimmer in der Klinik.

Kontrollen

Neben den MS-Patienten wurde eine Gruppe von 15 bildungs-, geschlechts- und altersparallelisierten Kontrollpersonen denselben neuropsychologischen Tests unterzogen. Eine Beschreibung der demographischen Daten dieser Gruppe ist ebenfalls Tab. 1 zu entnehmen. Durch eine Befragung im Vorfeld der Testung wurde sichergestellt, daß keine der Kontrollpersonen in der Vorgeschichte einen (bekannten) ZNS-Schaden aufwies oder psychoaktive Pharmaka einnahm.

Neuropsychologische Testverfahren

Die Abschätzung der allgemeinen Intelligenz erfolgte mit dem in der klinischen Praxis gut bewährten reduzierten Wechsler-Intelligenztest (WIP) [7]. Dieser mit dem hinsichtlich der Subtests weit umfangreicheren Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) hoch korrelierende ($r=0,95$) [10] Test gibt in akzeptabler Zeit einen Überblick über die intellektuelle Leistungsfähigkeit der untersuchten Person bezüglich des abstrakt-logischen und des anschauungsgebundenen Denkens, des Allgemeinwissens sowie der visuo-konstruktiven Fertigkeiten.

Die Untersuchung der mnestischen Leistungen erfolgte bezüglich des unmittelbaren Gedächtnisses mittels der Zahlen- und der Blockspanne. Darüber hinaus kam ein an den deutschen Sprachraum adaptierter Alltagsgedächtnistest zum Einsatz, der auf den englischen »Rivermead Behavioural Memory Test« [28] zurückgeht. Die Aufgaben dieses Verfahrens wurden anhand der von Patienten mit unterschiedlichen Hirnschädigungen berichteten Gedächtnisstörungen ausgewählt und umfassen somit Situationen, die den Patienten aus dem Alltag bekannt sind [27]. Die verwendete Form enthält zwölf Untertests: a) »Orientierung«, b) »Merken eines Namens und Wohnortes«, c) »Erinnerung an einen versteckten Gegenstand«, d) »Erinnern einer Vereinbarung«, e) »Erlernen und Behalten eines Vorganges«, f) »Merken von Bildern«, g) »Unmittelbare und verzögerte Textreproduktion«, h) »Merken von Gesichtern«, i) »Erinnern eines Weges mit Erledigungen unmittelbar und verzögert«. Bei diesem Test sind maximal 150 Punkte erreichbar.

Ergebnisse

Vergleiche zwischen den verschiedenen Patientengruppen und den Kontrollen erbrachten bezüglich der Intelligenztestleistungen und des Bildungsgrades (Varianzanalyse bzw. Rangvarianzanalyse) keine statistisch bedeutsamen Unterschiede. Die Altersunterschiede waren dahingegen signifikant (Varianzanalyse: $F=3,261$; $p<0,03$). Bei Einzelvergleichen nach *Scheffé* ergaben sich bedeutsame Differenzen ($p<0,05$) jedoch nur beim Vergleich der Patienten mit Erstmanifestation gegenüber jenen mit einem chronischen Verlauf.

Bei Betrachtung der Patientengruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Läsionscores (Rangvarianzanalyse: $H=15,352$; $p<0,001$), wobei die Patienten mit Erstmanifestation den niedrigsten, jene mit chronisch-progredientem Verlauf den höchsten Wert erreichten (Tab. 2).

Score	Erstmanifestation	Schubf. Verlauf	Chronischer Verlauf	Summe
0	2	0	0	2
1	8	4	3	15
2	5	3	1	9
3	0	7	11	10
Total	15	14	15	44

Tab. 2: Beziehungen zwischen Läsionscore (0–3) und MS-Verlauf ($n=44$), $\chi^2=19,386$; $p<0,005$

Statistisch bedeutsame Unterschiede fanden sich auch im Behinderungsgrad (Rangvarianzanalyse: $H=17,401$; $p<0,0005$), wobei wiederum die Patienten mit chronischem Verlauf die höchsten EDSS-Werte aufwiesen. Die Krankheitsdauer zwischen den Patientengruppen war ebenfalls signifikant verschieden (Varianzanalyse: $F=12,839$; $p<0,0005$), wobei hier Einzelvergleiche nach *Scheffé* bedeutsame Unterschiede ($p<0,05$) zwischen den Patienten mit Erstmanifestation und den Patienten mit schubförmigem

sowie mit chronisch-progredientem Verlauf aufzeigten. In den unmittelbaren Gedächtnistests (Zahlen- und Blockspanne) unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander (Varianzanalysen).

Im Alltagsgedächtnistest fanden sich signifikante Differenzen zwischen den Patienten- und Kontrollgruppen (Varianzanalyse: $F=10,585$; $p<0,0005$), wobei Einzelvergleiche keine Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Patienten mit Erstmanifestation aufdeckten, allerdings solche zwischen diesen beiden Gruppen und den Patienten mit chronisch-progredientem und schubförmigem Verlauf.

Genauere Analysen der Subtests, bei denen eine unmittelbare und eine verzögerte Abfrage erfolgte, zeigten insbesondere bei der Textreproduktion, daß alle Patientengruppen signifikant niedrigere Werte bei der verzögerten Wiedergabe erzielten, während dies bei den Kontrollen nicht auftrat (t-Tests für abhängige Stichproben: jeweils $p<0,01$). Zur weiteren Analyse dieser Zusammenhänge diente eine multiple Regression. Getrennt nach Patientengruppe wurden Regressionsanalysen durchgeführt, wobei als Prädiktoren alle klinischen und demographischen Variablen sowie die Variable »unmittelbare Textreproduktion« einbezogen wurden. Zur Kontrolle von Alters- und Bildungseinflüssen wurden die Variablen Alter und Bildungsgrad in die Regression hineinforciert (vgl. Rao et al. [21]). Bei allen Patientengruppen war die unmittelbare Textreproduktion der weitaus beste Prädiktor, der jeweils nahezu die gesamte Varianz erklärte: a) Erstmanifestation: $R^2=0,825$ (68%); b) schubförmiger Verlauf: $R^2=0,964$ (93%); c) chronischer Verlauf: $R^2=0,889$ (79%).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich beim Vergleich der Resultate in den Aufgaben »Merken von Bildern« und »Merken von Gesichtern«. Während alle Patientengruppen in der Aufgabe »Merken von Gesichtern« signifikant schlechter abschnitten als in dem Subtest »Merken von Bildern« (t-Tests für abhängige Stichproben; jeweils $p<0,02$), ergaben sich bei den Kontrollpersonen keine bedeutsamen Differenzen zwischen diesen Subtests.

Die Produkt-Moment-Korrelationen zwischen den Werten im Alltagsgedächtnistest und den Intelligenztestleistungen getrennt nach Patienten- und Kontrollgruppen ergaben folgendes Bild: a) Kontrollgruppe: $r=0,950$, b) Erstmanifestation:

	EDSS	Verlauf	Alter	Dauer	Läsion	IQ	Gedächtnis
EDSS	1						
Verlauf	0,35*	1					
Alter	0,41**	0,19	1				
Dauer	0,62**	0,49**	0,46**	1			
Läsion	0,396**	0,44**	0,35*	0,65**	1		
IQ	-0,41**	-0,19	-0,22	-0,36*	-0,43**	1	
Gedächtnis	-0,62**	-0,37*	-0,42**	-0,58**	-0,51**	0,65**	1

Tab. 3: Korrelation zwischen klinischen und neuropsychologischen Daten für das gesamte Patientenkollektiv ($n=45$), * $p<0,05$, ** $p<0,01$

tion: $r=0,771$, c) chronisch-progredienter Verlauf: $r=0,610$, d) schubförmiger Verlauf: $r=0,557$ (jeweils $p<0,01$).

Im Rahmen einer Korrelationsanalyse zwischen neuropsychologischen und klinischen Parametern für das gesamte Patientenkollektiv zeigten sich insbesondere Zusammenhänge zwischen EDSS und Alltagsgedächtnisscore ($r=-0,62$; $p<0,01$), EDSS und Krankheitsdauer ($r=0,62$; $p<0,01$) sowie Krankheitsdauer und Läsionsmuster ($r=0,65$; $p<0,01$). Eine Gesamtübersicht der korrelativen Zusammenhänge zeigt Tab. 3.

Diskussion

Während sich die Gesamtpatientengruppe bezüglich der Intelligenzleistungen, des Bildungsgrades und der Geschlechterverteilung nicht von der Kontrollgruppe unterschied, konnte ein Altersunterschied zwischen Patienten mit Erstmanifestation und solchen mit chronisch-progredientem Verlauf konstatiert werden. Dieser letztgenannte Befund ist der Erkrankung immanent und – soll eine klinische Untersuchung die faktische Realität eines Patientenkollektivs widerspiegeln – somit nicht zu vermeiden. Weitere signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen ergeben sich gerade aus den Definitionen dieser Verlaufstypen: Die Krankheitsdauer ist bei den chronisch-progredienten Verläufen am längsten, ebenso ist der Behinderungsgrad bei diesen Patienten am höchsten und die zerebrale Involvierung im MRI am ausgedehntesten [12]. Diese Signifikanzen waren also zu erwarten und bestätigen in gewissem Sinne die Unterteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen.

In den Tests zur unmittelbaren verbal-auditiven und visuell-räumlichen Merkspanne (Zahlen- und Blockspanne) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen und den Kontrollen. Dies bestätigt ebenfalls immer wieder beschriebene Resultate hinsichtlich der unbeeinträchtigten Merkspanne von MS-Patienten [2, 14, 19].

Mit dem verwendeten Alltagsgedächtnistest, der anhand von realitätsnahen Leistungssituationen verschiedene Aspekte der Gedächtnisfunktionen in ökologisch valider Weise erfaßt [6], war es möglich, alltagspraktische Fähigkeiten der Patienten zu ermitteln. Gerade die Erhebung dieser Fähigkeiten ist vonnöten, um eine Diagnostik zu betreiben mit dem Ziel, die im Alltag auftretenden Defizite der Patienten aufzuzeigen, um damit eine Grundlage für Beratung und Rehabilitation zu schaffen.

Gerade in den über diesen Gedächtnistest erfaßten kognitiven Leistungsaspekten zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, wobei auffiel, daß sich Patienten mit einer Erstmanifestation nicht von den Kontrollen unterschieden. Differenziertere Analysen ergaben jedoch, daß sich alle Patientengruppen in spezifischen Gedächtnisfunktionen von den Kontrollen unterschieden. Aufgaben, die eine unmittelbare und eine verzögerte Textreproduktion beinhalten, zeigten distinkte Minderleistungen bei allen Patienten. Interessanterweise sind gerade diese Textreproduktionsaufgaben in der Lage,

Patienten mit Gedächtnisstörungen von solchen ohne diese zu trennen [27]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich schon bei den Patienten mit Erstmanifestation niedrigere Werte als bei den Kontrollen. Eine in Anlehnung an *Robinson-Whelen* und *Storandt* [23] durchgeführte multiple Regression zur Überprüfung des Einflusses der Leistungen bei der unmittelbaren Reproduktion auf die verzögerte Wiedergabe zeigte, daß sich bei allen Patientengruppen die Varianz bei der verzögerten Abfrage nahezu vollständig aus den Ergebnissen der unmittelbaren Reproduktion erklären ließ. Hierbei ist auf die Minimierung von Alters- und Bildungseinflüssen durch die Einbeziehung dieser beiden Variablen in die Regressionsgleichung hinzuweisen [21]. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß bei der MS eher Konsolidierungs- als Abrufstörungen vorzuliegen scheinen [4, 5].

Ein weiterer Unterschied zwischen dem gesamten Patientenkollektiv und den Kontrollen trat beim Vergleich der Vorgabe verschiedener visueller Testmaterialien hervor und bestätigte vorangegangene Studien [12, 13]. Bilder von konkreten Objekten wurden von Kontrollen und Patienten gleich gut, Fotografien von Gesichtern dahingegen von den Patienten schlechter wiedererkannt. Möglicherweise spiegelt sich bei diesem Aufgabentyp die bei MS-Patienten beschriebene höhere Interferenzneigung bei kategorial ähnlichem Material wider [3, 9]. Tatsächlich stellt das Wiedererkennen von Gesichtern eine höhere Anforderung an die diskriminative Merkmalsüberprüfung und mag somit stör anfälliger gegenüber dem Ausfall hieran beteiligter neuronaler Funktionskomponenten sein. Das Wiedererkennen von Objekten ist solchen Einflüssen gegenüber dahingegen robuster, da bei der Rekognition auf multimodal enkodierte Gedächtnisinhalte zurückgegriffen werden kann.

Interessant war eine zunächst vielleicht ungewöhnlich erscheinende Korrelationsanalyse, nämlich die Betrachtung des Zusammenhangs der Gedächtnis- und der Intelligenztestleistungen bei Patienten und Kontrollen. Zu erwarten waren eher hohe Korrelationen, die sich auch bei allen Gruppen fanden. Allerdings waren deutliche Unterschiede bei den Beträgen dieser Korrelationen festzustellen: Während sie bei den Kontrollen weit über 0,90 betrug, lag sie bei den Patienten mit schubförmigem Verlauf nur bei etwa 0,56; bei den beiden anderen Patientengruppen lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen diesen Werten. Diese Befunde zeigen, daß bei Patienten mit schubförmigem Verlauf, die kurz nach dem Abklingen eines akuten Schubes untersucht wurden, die größte kognitive Leistungsdissoziation innerhalb einer Gruppe festzustellen war. Tatsächlich war auch die Varianz der Leistungen innerhalb dieser Gruppe am größten.

Weitere Korrelationsanalysen bezogen sich auf die Zusammenhänge verschiedener klinischer und neuropsychologischer Variablen. Der Behinderungsgrad (EDSS) korreliert in der vorliegenden Untersuchung am höchsten mit der Verlaufsduer und dem Gedächtnisscore. Ersterer Befund ist augenfällig, letzterer in der Literatur umstritten. Während *Rao* und Mitarbeiter [22] eine signifikante Korrela-

tion in der Höhe von $r=0,25$ mit der Performanz in kognitiven Tests fanden, konnte ein solcher Zusammenhang von *Maurelli* und Kollegen [17] nicht bestätigt werden. Die hier gefundene negative Korrelation zwischen Behinderungsgrad und Alltagsgedächtnisleistung mag auf die hohe Alltagsnähe des hier eingesetzten Verfahrens zurückzuführen sein. Dies weist darauf hin, daß einerseits bisher die kognitiven Defizite, die mit der MS einhergehen, unterschätzt wurden, da Verfahren mit geringer ökologischer Validität zum Einsatz kamen. Andererseits wird deutlich, daß Verfahren wie der verwendete Alltagsgedächtnistest sensitiv für Minderleistungen sind, die mit neurologischen Krankheitsbildern im allgemeinen, hier der MS im besonderen, einhergehen und die der Intervention bedürfen. Tatsächlich erweisen sich gerade diese kognitiven Defizite prädiktiv hinsichtlich der beruflichen Prognose [1] bzw. der vorzeitigen Berentung [20]. Neuropsychologische Beratung und Rehabilitation wären Maßnahmen, die bei rechtzeitigem Beginn eine vorzeitige Berentung verhindern oder zumindest hinauszögern könnten.

Ein weiteres augenfälliges Resultat aus der vorliegenden Korrelationsanalyse ist der signifikante, negative Zusammenhang zwischen Läsionsscore und Gedächtnistestleistungen ($r=-0,51$). Diese auch von anderen Autoren – bei niedrigeren Beträgen – gefundenen Zusammenhänge [8, 20, 25] machen deutlich, daß bei positiven MRI-Befunden neuropsychologische Untersuchungen das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen klären sollten, um gegebenenfalls notwendige Trainings- und Rehabilitationsmaßnahmen anschließen zu können.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß bei Untersuchung parallelisierter Patienten- und Kontrollgruppen mit einem alltagsnahen Gedächtnistest spezifische mnestiche Defizite bei den verschiedenen Patientengruppen, d. h. auch bei solchen mit Erstmanifestation, aufgedeckt werden konnten.

Literatur

1. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995; 52: 168-192
2. Anzola GP, Bevilacqua L, Cappa SF, Capra R, Faglia L, Farina E, Frisoni G, Mariani C, Pasolini MP, Vignolo LA: Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 142-145
3. Beatty WW, Goodkin D, Monson Beatty P, Hertsgaard D: Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 611-619
4. Burg van den W, Zomeren van AH, Minderhoud JM et al: Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987; 44: 494-501
5. Caine ED, Bamford KA, Schiffer RB et al: A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 249-254
6. Calabrese P, Haupts M, Babinsky R, Markowitsch HJ, Gehlen W: Alltagsgedächtnisstörungen bei MS-Patienten. *Z Neuropsychol* 1993; 2: 4-16
7. Dahl G: WIP – Reduzierter Wechsler Intelligenztest, 2. Aufl. Hain, Meisenheim 1986

8. Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C: Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1826-1829
9. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R: Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47: 250-255
10. Hartje W, Orgass B: Bewährung einer HAWIE-Kurzform (WIP nach Dahl) bei hirngeschädigten Patienten. 1. Korrelation zwischen WIP und HAWIE. *Diagnostica* 1972; 19: 309-324
11. Haupts M, Calabrese P, Gehlen W: »Demenz« bei MS? – Zur Erfassung kognitiver Störungen bei Multipler Sklerose. *Akt Neurol* 1997; 24: 27
12. Haupts M, Calabrese P, Babinsky R, Gehlen W, Markowitsch HJ: Zur Struktur mnesticher Prozesse bei Multipler Sklerose. Alltagsgedächtnisleistungen und neuroradiologische Befunde. *Schweiz. Arch Neurol Psychiatr* 1994; 145: 14-19
13. Haupts M, Calabrese P, Babinsky R, Gehlen W, Markowitsch HJ: Everyday memory impairment, neuroradiological findings and physical disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1994; 1: 159-163
14. Jambor K: Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Brit J Psychiatr* 1969; 115: 765-775
15. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
16. Markowitsch HJ, Calabrese P, Haupts M, Gehlen W: Memory disturbances in patients with multiple sclerosis. A problem-oriented approach to multiple sclerosis. In: Ketelaer P, Prosiel M, Battaglia M, Messmer Uccelli M (eds): A problem-oriented approach to multiple sclerosis. Acco, Leuven/Amersfoort 1997: 72-87
17. Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R et al: Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 124-128
18. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231
19. Rao SM: Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8: 503-542
20. Rao SM: Neuroimaging correlates of cognitive dysfunction. In: Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. In: Rao SM (ed): Oxford University Press, New York 1990: 118-135
21. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L: Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-166
22. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. 1. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691
23. Robinson-Whelen S, Storandt M: Immediate and delayed prose recall among normal and demented adults. *Arch Neurol* 1992; 49: 32-34
24. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L: Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 28-33
25. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, Comi G: Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-1608
26. Schuri U: Lernen und Gedächtnis. In: Von Cramon D, Zihl J, (Hrsg): Neuropsychologische Rehabilitation. Springer, Heidelberg 1988: 215-247
27. Squire LR, Shimamura AP: Characterizing amnesic patients for neurobehavioral study. *Behav Neurosci* 1986; 100: 866-877
28. Sunderland A, Harris JE, Baddeley AD: Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study. *J Verb Learn Verb Behav* 1983; 22: 341-357
29. Wilson B, Cockburn J, Baddeley A: The Rivermead behavioural memory test. Thames Valley Test Company, Reading 1985

Korrespondenzadresse:

Dr. Pasquale Calabrese
Neurologische Universitätsklinik
Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer
In der Schornau 25-27
44892 Bochum
e-mail: Pasquale.Calabrese@ruhr-uni-bochum.de