

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Psychosomatik CCM/CBF
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Rolle von Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit
bei Dissoziativen Anfällen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Karim Heinz Ulrich Hamouda
aus Berlin

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	04
2. Abstract	05
3. Manteltext	06
3.1 Darstellung des Forschungsstandes	06
3.1.1 Psychogene nicht-epileptische Anfälle	06
3.1.2 Dissoziation und Konversion – eine lange Debatte zur Ätiopathogenese	07
3.1.3 Das Integrative Kognitive Modell für PNES	08
3.1.4 Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit	09
3.1.5 Psychopathologie und frühe traumatische Erlebnisse als mögliche Einflussfaktoren	10
3.1.6 Zielsetzung der Arbeit	10
3.2 Vertiefende Darstellung der Methodik	11
3.2.1 Studienpopulation	11
3.2.2 Studiendesign	12
3.2.3 Statistische Analyse	15
3.3 Ergebnisse	16
3.3.1 Charakteristika der Stichprobe	17
3.3.2 Gruppenvergleich der neurokognitiven Funktion	18
3.3.3 Explorative Korrelationsanalyse	19
3.3.4 ANCOVAs	19
3.4 Diskussion und weiterführende wissenschaftliche Fragestellung	20
3.4.1 Arbeitsgedächtnis	21
3.4.2 Kognitive Flexibilität und der Einfluss früher traumatischer Erlebnisse	21
3.4.3 Aufmerksamkeit	22

3.4.4 Stärken, Limitationen und weiterführende Fragestellungen	23
3.5 Literaturverzeichnis	25
4. Eidesstattliche Versicherung	30
5. Anteilserklärung	31
6. Auszug aus der Journal Summary List	32
7. Sonderdruck der Publikation	35
8. Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.	43
9. Publikationsliste	45
10. Danksagung	46

1. Zusammenfassung

Einleitung: Trotz der hohen Prävalenz von Patient:innen mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNEA, engl. PNES) in Epilepsiezentren und Rettungsstellen ist die Ätiopathogenese dieses Krankheitsbildes, welches zu den funktionellen neurologischen Störungen gezählt wird, ungeklärt. Aktuelle Studienergebnisse deuten auf eine multifaktorielle Genese, inklusive Veränderungen im Bereich der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, hin. Ziel dieser Studie war die Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit von Patient:innen mit PNES zu untersuchen und den möglichen Einfluss von Psychopathologie und frühen traumatischen Erlebnissen auf die neurokognitiven Testergebnisse zu analysieren.

Methoden: Es wurden 40 Patient:innen mit PNES und 40 in Alter, Geschlecht und Bildung gepaarte gesunde Kontrollprobanden als Kontrollgruppe (KG) in die Studie eingeschlossen. Die Erhebungen der Psychopathologie und der frühen traumatischen Erlebnisse erfolgte mittels der deutschen Versionen der Selbstbeurteilungsfragebögen *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), *Patient Health Questionnaire* (PHQ) und *Dissociative Experience Scale* (DES). Die Testung der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit erfolgte mit dem *Trail Making Test* (TMT), des *Digit Span Test* (DST) und des *Attention Network Test* (ANT).

Ergebnisse: Die Patient:innen mit PNES erzielten im Vergleich zur KG signifikant höhere Werte in den Selbstbeurteilungsfragebögen zur Psychopathologie und zu frühen traumatischen Erlebnissen. Außerdem schnitten die Patient:innen mit PNES im *Digit Span Test Forward* (DSF) ($d=0.62$), *Digit Span Test Backward* (DSB) ($d=0.62$) und TMT ($d=0.67$), jedoch nicht im ANT, signifikant schlechter ab als die KG. Weiterhin zeigte sich bei den Patient:innen mit PNES eine positive Korrelation zwischen den CTQ Ergebnissen und den Ergebnissen von TMT und DSB. Nach Korrektur für den CTQ stellt sich der Gruppenunterschied abgeschwächt dar. Die Ergebnisse der Fragebögen zu Depression und Dissoziation zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die kognitiven Testergebnisse.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse tragen zum Nachweis von Beeinträchtigungen der Exekutivfunktion bei Patient:innen mit PNES bei. Darüber hinaus scheinen der Einfluss von frühen traumatischen Erlebnissen, jedoch nicht von Dissoziation oder Depression, die Gruppenunterschiede zwischen Patient:innen mit PNES und der KG zu beeinflussen.

2. Abstract

Introduction: Despite high prevalence of patients with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) in specialized epilepsy centers and emergency rooms the neural underpinnings of this condition remain unknown. PNES are considered a functional neurological disease and recent findings point towards a multifactorial genesis with potential alterations in executive functions and attention. This study aimed to extend the current knowledge of attention and executive function in PNES and to assess possible relationships between seizures and dissociation, childhood trauma, and cognitive function.

Methods: We included 40 patients with PNES and 40 age, sex and gender matched healthy controls (HC) in this study. Psychopathology and childhood trauma was assessed with German versions of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Patient Health Questionnaire (PHQ), and Dissociative Experience scale (DES). Executive functions and attention were assessed with the Trail-Making Test (TMT), Digit Span Test (DST) and Attention Network Task (ANT).

Results: Compared to HCs, patients with PNES reported significantly higher levels of childhood trauma, depression and dissociation. PNES were further associated with reduced performance indices for DS forward ($d=0.62$), DS backward ($d=0.62$) and TMT ($d=0.67$) but not ANT. Additionally, CTQ scores positively correlated with TMT and DSB performance. Adjusting for CTQ scores attenuated the observed group difference in TMT performance. Depression and dissociation did not explain the observed findings.

Conclusion: These findings add to the evidence for impaired executive functions in patients with PNES. Moreover, childhood trauma severity, but not dissociation or depression seem to drive group differences between patients with PNES and HC.

3. Manteltext

Der folgende Text ist eine vertiefte Darstellung des Forschungsstandes, der Methodik, der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse folgender Publikation:

Hamouda, K., Senf-Beckenbach, P. A., Gerhardt, C., Irorutola, F., Rose, M., & Hinkelmann, K. (2021). Executive Functions and Attention in Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures Compared with Healthy Controls: A Cross Sectional Study. *Psychosomatic Medicine*, 83(8), 880–886.

3.1 Darstellung des Forschungsstandes

3.1.1 Psychogene nicht-epileptische Anfälle

Psychogene nicht-epileptische Anfälle (engl. psychogenic non-epileptic seizures, PNES) sind paroxysmal auftretende Ereignisse mit teils großer Ähnlichkeit zu epileptischen Anfällen, weisen aber im Elektroenzephalogramm nicht die für Epilepsien charakteristischen elektrischen Entladungen auf (Reuber & Elger, 2003). In der gängigen Fachliteratur wird die englische Bezeichnung *psychogenic non-epileptic seizures* (PNES) verwendet. Im Folgenden wird daher diese Nomenklatur übernommen.

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*, ICD-10) kodiert PNES unter den Dissoziativen Störungen (Konversionsstörungen) als Dissoziative Krampfanfälle (F44.5) (World Health Organization, 2004). Im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM–5) werden sie, unter Störungen mit somatischen Symptomen und verwandte Störungen, als Konversionsstörung klassifiziert (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013). Epidemiologische Studien gehen von einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von 2-33/100.000 Personen aus (Benbadis & Allen Hauser, 2000). In spezialisierten Settings wie Epilepsiezentren liegt der Anteil der ambulanten Patient:innen mit PNES bei 5-10% und der Anteil der stationären Patient:innen bei 20-40% (Asadi-Pooya & Sperling, 2015). Auch aufgrund der phänomenologischen Ähnlichkeit zur Epilepsie beträgt die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung im Mittel sieben Jahre (Reuber et al., 2002).

3.1.2 Dissoziation und Konversion – Eine lange Debatte zur Ätiopathogenese

Die unterschiedliche Klassifizierung von PNES in den beiden

Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-5 hat einen historischen Hintergrund.

Die Theorie der **Dissoziation** geht auf den französischen Psychologen Pierre Janet (1859–1947) zurück. Ihm zufolge ist Dissoziation ein autoregulativer Prozess zur Verarbeitung von traumatischen Erlebnissen. Janet ging davon aus, dass es während belastender Ereignisse zu einer Abspaltung bestimmter Gedächtnisinhalte vom Bewusstsein komme. Diese Gedächtnisinhalte können zu einem späteren Zeitpunkt reaktiviert werden und seien dann für dissoziative Phänomene verantwortlich (Janet, 1907).

Im ICD-10 wird Dissoziation als vorübergehender Integrationsverlust der neurophysiologischen Funktionen von Sensorik, Sensibilität sowie Motorik definiert (World Health Organization, 2004).

Der Begriff der **Konversion** geht auf Sigmund Freud (1856–1939) zurück. Ihm zufolge können körperliche Symptome der Ausdruck von psychischen Konflikten sein. Typischerweise handelte es sich hierbei laut Freud um ungewollte sexuelle Fantasien und Wünsche, welche verdrängt würden und sich folgend als somatische Symptome äußerten. Das DSM-5 fasst unter den Konversionsstörung pseudoneurologische Ausfallerscheinungen zusammen (Priebe et al., 2013).

Die genaue Ursache von PNES ist unbekannt, eine multifaktorielle Genese ist jedoch wahrscheinlich, welche genetische, psychologische und psychosoziale Faktoren beinhaltet (analog zum Stress-Diathese-Modell).

In einer Übersichtsarbeit identifizierten Brown und Reuber vier unterschiedliche Theorien zur Entstehung von PNES (R. J. Brown & Reuber, 2016): (1) PNES entstehen durch den Mechanismus der Dissoziation getreu der Theorie von Janet, (2) PNES als evolutionsbiologisch konservierte, stereotype Verhaltensweisen, welche wie ein Reflex durch stressige Situationen ausgelöst werden und als Schutzmechanismus fungieren, (3) PNES als Konversion von emotionalen Konflikten in somatische Symptome wie durch Freud beschrieben und (4) PNES als gelerntes Verhalten, welches durch Konditionierung entsteht, sich durch (positive und negative) Verstärkung verfestigt und welches dann für die jeweilige Person einen primären und sekundären Krankheitsgewinns mit sich bringt.

3.1.3 Das Integrative Kognitive Modell von PNES

Im Jahr 2017 fassten Reuber und Brown die bestehenden Theorien zur Ätiologie von PNES zusammen und formulierten das sogenannte Integrative Kognitive Modell für PNES (engl. *Integrative Cognitive Model for PNES* (ICM)). In diesem Modell führen eine erhöhte Erregung (*elevated arousal*) und chronischer Stress zu einer Dysfunktion der inhibitorischen Kontrolle (*inhibitory processing dysfunction*). Eine Kombination aus sensibilisierter Wahrnehmung für potenzielle Gefahren (*threat perception*) und Anwesenheit konditionierter Trigger begünstigen die mentale Aktivierung des sogenannten *seizure scaffolds*. Der *seizure scaffold* ist in diesem Zusammenhang eine psychische Repräsentation der Semiologie des dissoziativen Krampfanfalles, welche durch individuelle psychosoziale Erfahrungen geprägt ist. Die Dysfunktion der inhibitorischen Kontrolle führt nun dazu, dass es zum Vollbild eines psychogenen nicht-epileptischen Anfalls kommen kann (**Abbildung 1**).

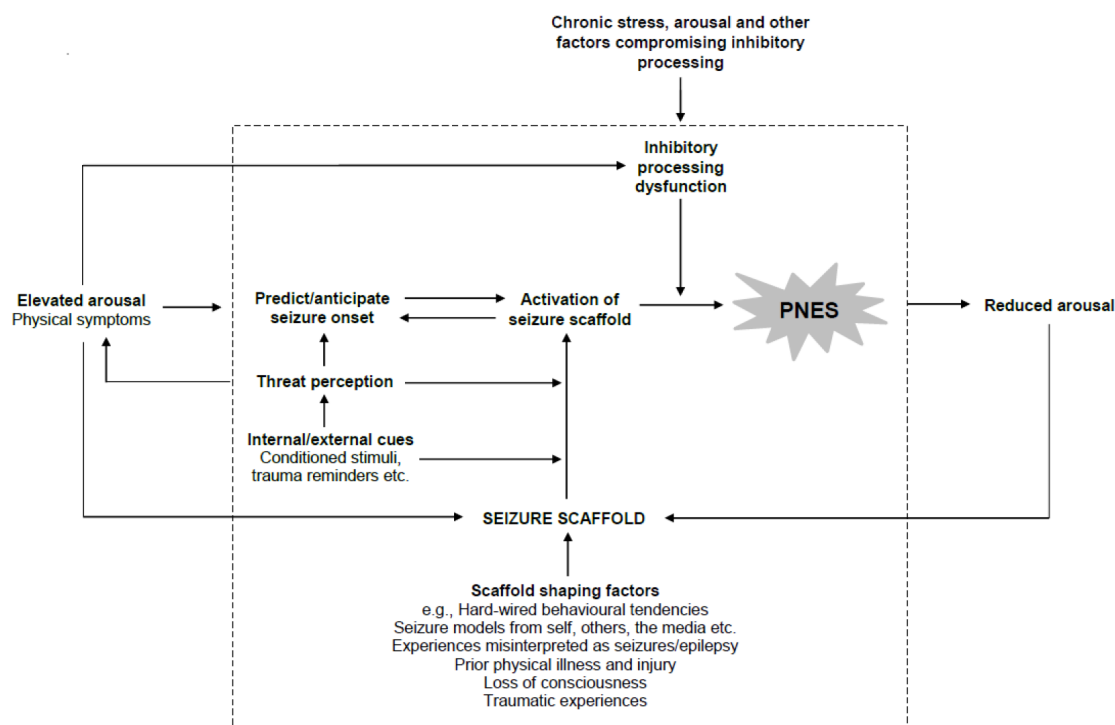


Abbildung 1. Integrative Cognitive Model (ICM) für PNES (Reuber & Brown, 2017)

Schematische Darstellung der Faktoren, die bei der Entstehung von PNES eine Rolle spielen könnten. Vermutet wird ein Zusammenspiel erhöhter Erregung (*elevated arousal*), einer mentalen Repräsentation des Anfallbildes (*seizure scaffold*) und einer Dysfunktion der inhibitorischen Kontrolle (*inhibitory processing dysfunction*).

Im Einklang mit dem ICM sprechen einige Studienergebnisse für die Theorie einer veränderten Kognition bei Patient:innen mit PNES: So konnten Hinweise für eine

veränderte Wahrnehmung von Gefahrenreizen bei Patient:innen mit PNES gefunden werden (Bakvis, Roelofs, et al., 2009)(Bakvis, Spinhoven, et al., 2009). Eine weitere Studie fand eine erhöhte präiktale Aktivierung des Sympathikus als Hinweis für eine erhöhte Erregung (*elevatedarousal*) (van der Kruijs et al., 2016). Es fanden sich zudem erste Hinweise für eine mögliche Beeinträchtigung von Exekutivfunktionen bei Patient:innen mit PNES unter dem Einfluss von Stress (Bakvis et al., 2010).

3.1.4 Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit

Es wird angenommen, dass die Exekutivfunktionen (EF) eine entscheidende Rolle bei der Planung und Durchführung von zielgerichtetem Verhalten spielen. Zu den EF zählen verschiedene kognitive Komponenten, wie z.B. die Zielsetzung, Aktualisierung von Aufgabenanforderungen, Planung, inhibitorische Kontrolle, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitssteuerung und kognitive Flexibilität/Umstellfähigkeit (Miyake et al., 2000)(Diamond, 2013).

Wie genau diese Komponenten miteinander in Verbindung stehen ist Thema aktueller Diskussionen. Insbesondere bleibt fraglich, ob das Arbeitsgedächtnis als Teil der EF, oder vielmehr als eigene kognitive Einheit gewertet werden sollte, welche wie eine Art Schaltzentrale die EF steuert und ihre Funktionen aufeinander abstimmt (Kane & Engle, 2002).

Weiterhin sind die Konzepte von Aufmerksamkeit und Aufmerksamkeitssteuerung eng mit den EF und deren Funktionalität verbunden. Im Gegensatz zu klinisch gesteuerten Aufmerksamkeitskonzepten (z.B. Daueraufmerksamkeit oder selektive Aufmerksamkeit) haben Posner et al. ein Aufmerksamkeitsmodell entwickelt, welches auf drei anatomisch und funktionell unterschiedlichen Netzwerken basiert: *Alarming* (Erreichen und Aufrechterhalten von Aufmerksamkeit), *Orienting* (Auswahl von relevanten Informationen aus dem sensorischen Input) und *Executive* (beinhaltet inhibitorische Kontrolle, Überwindung von habituellen Verhalten) (Posner & Petersen, 1990).

Nach dem ICM von Reuber und Brown könnten Patient:innen mit PNES Einschränkungen in kognitiven Kontrollfunktionen wie der inhibitorischen Kontrolle aufweisen. Diese Einschränkungen könnten insbesondere in Situationen eine Rolle spielen, in denen widersprüchliche sensorischer Informationen verarbeitet werden. Bisher untersuchten jedoch erst wenige Studien die kognitive Funktion von Patient:innen mit PNES. Davon fanden die meisten Studien Beeinträchtigungen in

verschiedenen kognitiven Bereichen, insbesondere in der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (Simani et al., 2019), des Arbeitsgedächtnisses (O'Brien et al., 2015), der kognitiven Inhibition (Simani et al., 2019)(Jungilligens et al., 2019) und der Umstellfähigkeit/Flexibilität (Binder et al., 1998). Die Ergebnisse sind jedoch insgesamt inkonsistent (Strutt et al., 2011)(Pick et al., 2018). Gründe für Inkonsistenzen könnten die teilweise kleinen Stichprobengrößen, sowie das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe sein. In einigen Studien waren die Kohorten bezüglich des Bildungsniveaus nicht vergleichbar bzw. wurde in den statistischen Analysen nicht für den Einfluss von Bildung auf die Ergebnisse kontrolliert. Zudem beinhalteten die Patientenkohorten einiger Studien Patient:innen mit unterschiedlichen dissoziativen Erkrankungen (DEMİR et al., 2013)(L. B. Brown et al., 2014)(Kozłowska et al., 2015)(Hammond-Tooke et al., 2018).

3.1.5 Psychopathologie und frühe traumatische Erlebnisse als mögliche Einflussfaktoren

Patient:innen mit PNES weisen eine hohe Prävalenz für komorbide psychiatrische Erkrankungen und frühe traumatische Erlebnisse auf: Bis zu 70% aller Patient:innen mit PNES leiden an weiteren psychiatrischen Erkrankung (Hingray et al., 2016), insbesondere Somatoforme Störungen, andere Dissoziative Störungen, Posttraumatische Belastungsstörung (PTSB), Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen. Depressive und dissoziative Symptome und frühe traumatische Erlebnisse sind mit Alterationen in verschiedenen kognitiven Domänen assoziiert (McKinnon et al., 2016)(Rock et al., 2014)(Danese et al., 2017), insbesondere Gedächtnisfunktion aber auch Exekutivfunktionen. Der Einfluss von depressiven und dissoziativen Symptomen sowie der Einfluss früher traumatischer Erlebnisse auf die kognitive Funktion wurde bei PNES bisher jedoch noch nicht untersucht.

3.1.6 Zielsetzung der Arbeit

Die aktuelle Studienlage zeichnet ein unscharfes Bild bezüglich der kognitiven Funktion von Patient:innen mit PNES. Einerseits gibt es erste Hinweise für Einschränkungen der EF und der Aufmerksamkeit, andererseits fehlen Studien mit größeren Fallzahlen und statistisch vergleichbaren Kohorten. Außerdem bleibt ungeklärt, in welchem Maße die Psychopathologie wie Depressivität oder auch

dissoziative Symptome selbst, sowie frühe traumatische Erlebnisse, die kognitive Funktion von Patient:innen mit PNES beeinflussen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit von Patient:innen mit PNES zu testen und die Ergebnisse mit denen einer für Alter, Geschlecht und Bildung gepaarten gesunden Kontrollgruppe (KG) zu vergleichen.

Folgende Hypothesen sollen hierbei überprüft werden:

1. Patient:innen mit PNES weisen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen auf.
2. Die kognitiven Testresultate werden durch begleitende psychopathologische Faktoren wie Depression und Dissoziation und frühe traumatische Erlebnisse beeinflusst.

3.2 Vertiefende Darstellung der Methodik

3.2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA 1/185/16). Alle Studienteilnehmer:innen gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Durchführung der Studie erfolgte in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Die Rekrutierung der Patientenkohorte erfolgte über die Spezialambulanz für psychogene nicht-epileptische Anfälle der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die fachärztlich-neurologisch gesicherte Diagnosestellung nach den Diagnosekriterien der ICD-10 („Dissoziative Krampfanfälle“, F44.5). Alle Patient:innen berichteten über anhaltende Anfälle für mehr als 6 Monate mit mindestens einem Krampfanfall in zwei Monaten. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine bekannte komorbide Epilepsie- sowie Demenzerkrankung, aktuelle oder vergangene Psychosen, aktueller Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb der letzten 6 Monaten, akute Suizidalität, Schwangerschaft, schwere somatische Erkrankung und unzureichende Sprachkenntnisse oder Unfähigkeit, die Fragebögen auszufüllen.

Die Kontrollgruppe wurde mittels öffentlicher Aushänge rekrutiert. Zu den Ausschlusskriterien zählten die Diagnosen der DSM-V Achse I Störungen und weiterhin alle Ausschlusskriterien der Patientenkohorte. Die gesunden

Kontrollprobanden (GK) erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Insgesamt wurden für diese Studie 40 Patient:innen mit PNES und 40 in Alter, Geschlecht und Bildung gepaarte gesunde Kontrollprobanden rekrutiert.

3.2.2 Studiendesign

Die Datenerhebung wurde in zwei Sitzungen durchgeführt. Am ersten Tag (T1) erfolgte die Erhebung demographischer, medizinischer und psychopathologischer Daten. Am zweiten Tag (T2) fand die neuropsychologische Testung statt. Die Erfassung von demographischen Daten, Anamnese und medikamentöser Therapien erfolgte mittels eines speziell für diese Studie entworfenen Fragebogens. Weiterhin wurden folgende Selbstbeurteilungsinstrumente eingesetzt:

Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

Der CTQ ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur retrospektiven Erfassung von frühen traumatischen Erlebnissen. Der CTQ besteht aus 25 Fragen. Es werden 5 Bereiche von Kindesmissbrauch evaluiert (emotionaler Missbrauch, physischer und sexueller Missbrauch, physische und emotionale Vernachlässigung). Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (nie wahr) bis 5 (sehr oft wahr). Beispiel: „5. In meiner Kindheit gab es jemanden in der Familie, der mir das Gefühl gab, wichtig und etwas Besonderes zu sein“ (Bernstein et al., 2003).

Dissociative Experience Scale (DES-20)

Die DES-20 ist die Kurzversion der DES-28 (Carlson & Putnam, 1993). Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen misst die Schwere von verschiedenen dissoziativen Phänomenen inklusive Depersonalisation und Derealisation. Er besteht aus 20 Items. In ihnen wird die Häufigkeit (prozentualer Anteil) dissoziativer Erfahrungen im täglichen Leben bewertet. Die Antwortmöglichkeiten der 20 Items werden in 10% - Schritten von 0 (passiert nie) bis 100 (passiert ständig) von 0 auf 100 Prozent skaliert angegeben. Das Endergebnis ist der Mittelwert aller Elemente. In dieser Studie wurde die deutsche Version verwendet (FDS-20).

Somatoform Dissociation Questionnaire – 20 (SDQ-20)

Der SDQ-20 ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Messung der somatoformen

Dissoziation. Er besteht aus 20 Items. Jedes Item beschreibt ein klinisch beobachtetes, somatoform dissoziatives Symptom und wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (trifft auf mich überhaupt nicht zu) bis 5 (trifft auf mich extrem zu) bewertet. Zusätzlich soll der Teilnehmer angeben, ob ein Arzt das Symptom mit einer körperlichen Erkrankung in Verbindung gebracht hat. Höhere Gesamtwerte weisen auf ein höheres Maß an somatoformer Dissoziation hin (Nijenhuis et al., 1996).

Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9)

Der PHQ-9 ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Messung der Schwere von depressiven Symptomen. Er besteht aus neun Elementen, die jedes der neun DSM-IV Kriterien für *Major Depression* auf einer Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (fast täglich) bewerten (Kroenke et al., 2001).

Die neuropsychologische Testung dauerte ca. eine Stunde und wurde von den Probanden teilweise an einem Computer und teilweise unter der Verwendung von Papier und Stift durchgeführt. Folgende Tests wurden verwendet:

Attention Network Task (ANT)

Der ANT ist ein computerbasierter Test, welcher die drei durch Posner und Peterson 1990 postulierten Aufmerksamkeitsnetzwerke *Alerting*, *Orienting* und *Executive Control* misst (Fan et al., 2002). Der Test ist eine Kombination aus einer Reaktionszeitaufgabe mit Hinweisreizen und Distraktorreizen (Flanker-Paradigma). Der Zielreiz ist ein in der Mitte des Bildschirms erscheinender Pfeil, welcher durch Distraktoren flankiert sein kann. Man unterscheidet die folgenden Zielreize: neutraler Zielreiz (\leftarrow), kongruenter Zielreiz ($\rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow$), inkongruenter Zielreiz ($\rightarrow \rightarrow \leftarrow \rightarrow \rightarrow$). Jedem Zielreiz geht zeitlich ein Hinweisreiz voraus. Man unterscheidet die folgenden Hinweisreize: zentraler Hinweis (central cue), räumlicher Hinweis (spatial cue) oder doppelt räumlicher Hinweis (double cue) und kein Hinweis (no cue).

Die Aufgabe der Testperson besteht darin, die Richtung des Zielreizes möglichst schnell zu bestimmen (links: \leftarrow oder rechts: \rightarrow). Im Falle eines kongruenten bzw. inkongruenten Zielreizes muss die Testperson die Richtung des mittleren Pfeiles angeben. Hierzu betätigt die Testperson auf der Computertastatur mit dem rechten bzw. linken Zeigefinger die entsprechende Eingabetaste. **Abbildung 2** gibt einen

Überblick über den Testaufbau und -ablauf.

Abhängige Variablen umfassen die Gesamtreaktionszeiten (RT) sowie drei Differenzwerte, die [1] *Alerting* (RTs *no cue* minus RTs mit *double cue*), [2] *Orienting* (RT *central cue* minus RT *spatial cue*) und [3] *Executive Control* (RT „inkongruenter Zielreiz“ minus RT „kongruenter Zielreiz“).

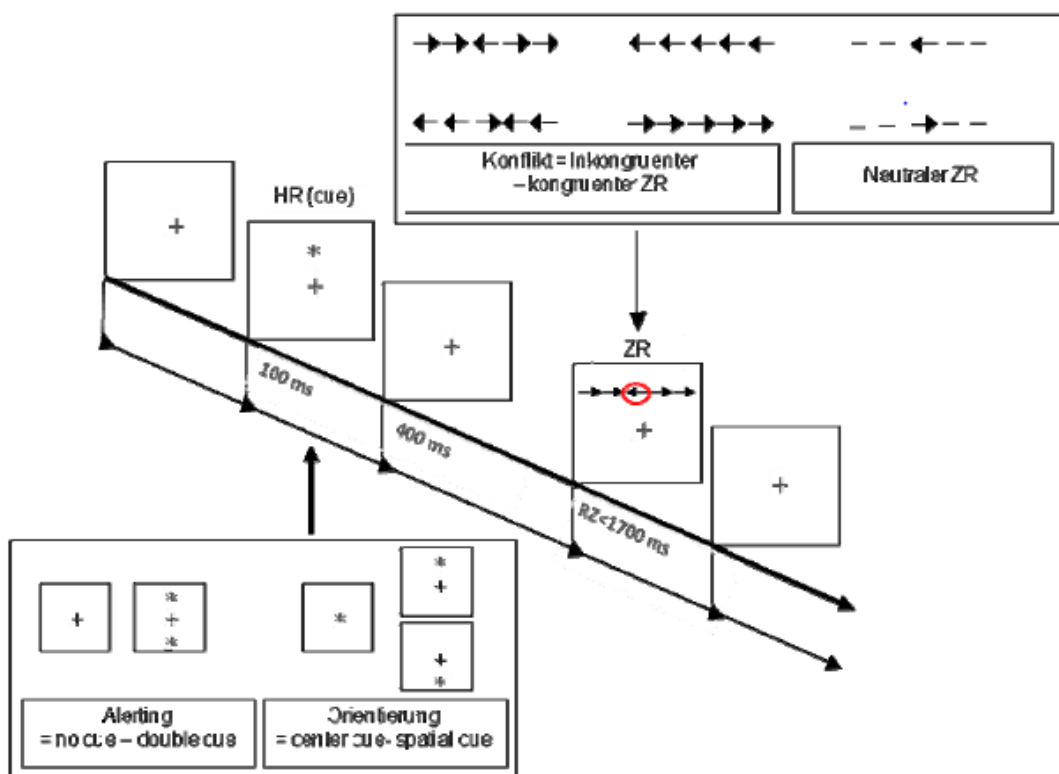


Abbildung 2. ANT: Versuchsaufbau und zeitlicher Testablauf (Ta, 2013)

Darstellung der Hinweisreize, Zielreize und des zeitlichen Ablaufs.

Abkürzungen: HR = Hinweisreiz; ZR = Zielreiz; RZ = Reaktionszeit

Digit Span Test (DST): Digit Span Forward (DSF) und Digit Span Backward (DSB)

Der DST ist Teil der *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)* (Wechsler, 1955). Er gliedert sich in zwei Subtests, welche unterschiedliche Gedächtniskonzepte testen. Der DSF testet das Kurzzeitgedächtnis, der DSB gilt als Arbeitsgedächtnistest. Die Durchführung erfolgt durch einen Testleiter, welcher dem Probanden eine kontinuierlich länger werdende Zahlenreihe vorliest (z.B. 1-5-9). Die Aufgabe der Testperson besteht darin, diese Zahlenreihe korrekt in der gleichen Reihenfolge (DSF) oder in umgekehrter Reihenfolge (DSB) wiederzugeben. Ist die Antwort korrekt wird im nächsten Schritt eine einstellig längere Zahlenreihe zur Aufgabe (z.B. 8-5-3-7). Ist die Antwort inkorrekt bekommt der Teilnehmer mit einer anderen, gleichlangen Zahlenreihe eine zweite Möglichkeit diese korrekt zu beantworten.

Gelingt ihm dies nicht ist der Test beendet. Das Testergebnis ist die Anzahl der Zahlen der längsten korrekt wiedergegebenen Zahlenreihe.

Trail Making Test (TMT)

Der TMT ist ein zweiteiliges neuropsychologisches Testverfahren zur Testung von Aufmerksamkeitsstörungen und Umstellfähigkeit/kognitiver Flexibilität. Der TMT A beinhaltet die Zahlen 1-25 in bezifferten Kreisen, welche auf einem DIN-A 4 Blatt verteilt aufgedruckt sind. Diese sollen in aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich und ohne Fehler miteinander verbunden werden. Der TMT B besteht entsprechend aus den Zahlen 1-13 und den Buchstaben A-L. Diese sollen in alternierender aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich und ohne Fehler miteinander verbunden werden (A-1-B-2-C-3 usw.). Sowohl beim TMT A als auch beim TMT B wird die Zeit gemessen, welche zur Durchführung des Tests benötigt wird. Der TMT-DIFF berechnet sich durch die Subtraktion der Testzeiten ($TMT\ B - TMT\ A = TMT-DIFF$). Hierdurch wird eine genauere Aussagekraft bezüglich der Umstellfähigkeit erreicht, da der Einfluss der individuellen psychomotorischen Geschwindigkeit reduziert wird.

3.2.3 Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgt mittels des *Statistical Package for the Social Sciences Version 25* (SPSS Inc., Chicago, IL). Demografische und klinische Daten wurden mit zwei Stichproben-T-Tests oder χ^2 -Tests analysiert. Die Verteilung der kognitiven Testergebnisse wurde mittels Histogrammen auf Normalität überprüft. Extreme *Outlier* (drei Standardabweichungen über oder unter dem Stichprobenmittelwert) wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der statistische Vergleich der kognitiven Testergebnisse erfolgte unter der Verwendung von t-Tests. Weiterhin wurde *Bootstrapping* durchgeführt, um das Risiko einer Verzerrung zu verringern, da die Annahme der Normalität nicht in allen Vergleichen erfüllt war (Field, 2013). BCa 95% CIs (Bias-korrigiertes 95% Konfidenzintervall) (Efron & Tibshirani, 1993) wurde basierend auf 1000 Bootstrap-Proben berechnet. Die Effektstärke (Cohen's d) wurde berechnet, indem die Differenz der Mittelwerte durch die Standardabweichung (SD) der Kontrollgruppe dividiert wurde (Cohen, 2013)(Rosnow & Rosenthal, 1996). Weiterhin erfolgte eine explorative Korrelationsanalysen, um mögliche Assoziationen von Depression, Dissoziation und frühen traumatischen Erlebnissen mit den abhängigen Variablen aufzuzeigen. Bei signifikanter Korrelation wurden getrennte

Kovarianz Analysen (ANCOVA) durchgeführt. Hierbei wurden die kognitiven Testergebnisse als abhängige Variable und die Gruppenzugehörigkeit (PNES vs HC) als Gruppenvariable verwendet. Depression, Dissoziation und frühe traumatische Erlebnisse wurden als Kovariaten aufgenommen.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Charakteristika der Stichproben

Klinische und soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation sind in **Tabelle 1** dargestellt. Von drei Patient:innen mit PNES wurden die Selbstevaluationsfragebögen nicht vollständig ausgefüllt und somit aus der Analyse ausgeschlossen. Der CTQ wurde von 37 Patient:innen mit PNES und 38 Teilnehmern der KG abgeschlossen. Weiterhin wurden die neurokognitiven Daten zweier Teilnehmer:innen aus der Patientenkohorte aufgrund aktuellen THC-Konsums aus der finalen Datenauswertung ausgeschlossen.

Die Patient:innen mit PNES und die KG unterschieden sich nicht in Alter, Geschlecht oder Bildung. Wie in Tabelle 1 abgebildet, erreichten die Patient:innen mit PNES signifikant höhere Werte in allen Selbstbeurteilungsfragebögen. Aus der Patientengruppe erhielten 13 Patient:innen in der Vergangenheit eine antiepileptische Medikation. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung und für mindestens einen Monat vor dem Studienstart erhielt keiner der Patient:innen eine antiepileptische Medikation (Epilepsie gehörte zu den Ausschlusskriterien).

Tabelle 1. Klinische und soziodemographische Charakteristika der Studienpopulation*

Variable	PNES mean (\pm SD) or N (%)	HC mean (\pm SD) or N (%)	P – Value
Age	35.82 (\pm 12.58)	36.48 (\pm 12.51)	0.82
Age at seizure onset	27.15 (\pm 13.12)	-	-
Sex: Women	30 (79%)	30 (75%)	0.79
Years of Education	11.94 (\pm 1.49)	11.95 (\pm 1.44)	0.99
Current antidepressant medication	11 (28.9%)	0	<0.001
SSRI	3		
SNRI	2		
Tricyclic antidepressant	3		
Atypical antidepressant	3		
Current antipsychotic medication	4 (10.5%)	0	<0.001
Quetiapin	3		
Aripiprazole	1		
Past antiepileptic medication	13 (34.2%)	0	<0.001
Packyears	2.16 (\pm 6.12)	1.96 (\pm 4.47)	0.88
PNES SE last 4 weeks	14.43 (\pm 17.8)	0	<0.001
CTQ	51.61 (\pm 19.53)	31.85 (\pm 7.62)	<0.001
PHQ-9 – Depression	11.15 (\pm 6.42)	1.73 (\pm 1.71)	<0.001
FDS-20	24.21 (\pm 15.28)	2.74 (\pm 3.76)	<0.001
SDQ-20	35.21 (\pm 7.41)	21.50 (\pm 2.42)	<0.001

P-Werte basierend auf t-Tests für kontinuierliche Variablen und Chi Quadrat-Test nach Pearson für dichotome Variablen

Der Anteil der Frauen ist als absolute Zahl (N) und als Prozentsatz (%) angegeben. Alle anderen Werte sind als Mittelwerte \pm SD angegeben.

* Tabelle modifiziert nach (Hamouda et al., 2021)

Abkürzungen: PNES = psychogenic non-epileptic seizures; HC = healthy controls; N = Number; SD = Standard deviation; SE = Seizure events; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; FDS-20 = Dissociation Experience Scale-20 (German version); SDQ-20 = Somatoform Dissociation Questionnaire-20

Die Gruppeneigenschaften der Neuroergonomik-Kliniken

In **Tabelle 2** sind die Ergebnisse der neurokognitiven Testung dargestellt. Die Ergebnisse des TMT-DIFF von jeweils zwei Patient:innen und zwei Teilnehmer:innen der KG wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie den Kriterien für extreme *Outlier* entsprachen. Aufgrund technischer Probleme zu Beginn der Studie bei der Durchführung des DSF und DSB mussten einige Datensätze aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Es lagen für den DSF die Ergebnisse von 36 Patient:innen mit PNES und 39 Proband:innen der KG vor und für den DSB die Ergebnisse von 32 Patient:innen mit PNES und 38 Teilnehmer:innen der KG vor. Die Ergebnisse des ANT waren für 36 Patient:innen mit PNES und 38 Kontrollprobanden verfügbar, da drei ANT Ergebnisse ausgeschlossen werden mussten, ein Patient:in den ANT nicht abschließen konnte und die Ergebnisse eines Patient:innen mit PNES und eines Kontrollprobanden als extreme *Outlier* ausgeschlossen wurden.

Es zeigte sich ein durchschnittlicher Unterschied von 7.89s bei den Ergebnissen des TMT-DIFF, BCa 95% CI [1.85, 14.67]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, ($t(55.38)=2.45$, $p=0.02$, Cohen's $d=0.67$) und wies eine mittelgroße Effektstärke auf. Weiterhin schnitten die Patient:innen mit PNES schlechter im DSF (durchschnittlicher Unterschied -1.36, BCa 95% CI [-2.47, -0.37]) und DSB (durchschnittlicher Unterschied -1.13, BCa 95% CI [-2.12, -0.17]) ab. Die Gruppenunterschiede waren signifikant (DSF: $t(58.78)=-2.56$, $p=0.01$, Cohen's $d=0.62$; DSB: $t(68.50)=-2.23$, $p=0.03$, Cohen's $d=0.62$) und ergaben mittelgroße Effektstärken. Der durchschnittliche Gruppenunterschied bezüglich der ANT Ergebnisse war nicht statistisch signifikant (ANT *Alerting*: mean difference 3.56, BCa 95% CI [-7.84, 16.81], $t(67.74)=0.56$, $p=0.58$, Cohen's $d=0.013$; ANT *Orienting*: mean difference 10.98, BCa 95% CI [-1.51, 24.34], $t(71.94)=1.76$, $p=0.08$, Cohen's $d=0.41$, ANT *Executive*: mean difference 7.46, BCa 95% CI [-8.32, 23.91], $t(59.01)=0.82$, $p=0.42$, Cohen's $d=0.19$).

Insgesamt nahmen elf Patient:innen mit PNES zum Zeitpunkt der Testung antidepressive Medikation ein. Ein Vergleich der kognitiven Ergebnisse von Patient:innen mit antidepressiver Medikation und Patient:innen ohne antidepressive Medikation zeigte keinen signifikanten Einfluss der Medikation auf die Testergebnisse.

Tabelle 2. Gruppenvergleich der kognitiven Testergebnisse*

Variable	PNES mean (\pm SD)	HC mean (\pm SD)	P – Value	BCa 95% CI
TMT DIFF; s	27.74 (16.66)	19.84 (9.62)	0.02	[1.85, 14.67]
Digit Span Test				
Forward	8.67 (2.71)	10.03 (1.74)	0.01	[-2.47, -0.37]
Backward	6.13 (1.71)	7.26 (2.44)	0.03	[-2.12, -0.17]
ANT; rt in ms				
Alerting	46.54 (29.81)	42.99 (24.38)	0.57	[-7.84, 16.81]
Orienting	50.93 (27.59)	39.95 (26.50)	0.08	[-1.15, 24.34]
Executive	120.81 (45.01)	113.35 (30.50)	0.41	[-8.32, 23.91]

P-Werte basierend auf unabhängigen t-Tests, BCa 95% Konfidenzintervalle basierend auf 1000 Bootstrap-Messungen

* Tabelle modifiziert nach (Hamouda et al., 2021)

Abkürzungen: PNES = patients with psychogenic non-epileptic seizures; HC = healthy controls; BCa 95%= (Bias-korrigiertes 95% Konfidenzintervall) ANT = Attentional Network Test; s = seconds; SD = standard deviation; rt = reaction time; ms = milliseconds; TMT-DIFF = trail making test difference score (TMT B – TMT A = TMT-DIFF)

3.3.3 Explorative Korrelationsanalyse

Da die Patientenkohorte und KG in den Ergebnissen bezüglich Depression (PHQ-9), Dissoziation (FDS und SDQ) sowie früher traumatischer Erlebnisse (CTQ) signifikante Unterschiede aufwiesen, führten wir eine explorative Korrelationsanalyse durch. Hierfür benutzten wir die Ergebnisvariablen des PHQ-9, FDS, SDQ, CTQ und die kognitiven Ergebnisvariablen der Patientenkohorte. Es zeigte sich, dass der CTQ auf Trendlevel mit dem TMT-DIFF und DSB korrelierte und dementsprechend ein möglicher Einfluss des CTQs auf diese kognitiven Testvariablen besteht.

3.3.4 ANCOVAs

Um den Einfluss von Depression, Dissoziation und frühen traumatischen Erlebnissen auf die kognitiven Testergebnisse zu untersuchen wurden separate ANCOVAs durchgeführt mit der Gruppenvariable „Gruppe“ (Patientenkohorte vs. Kontrollgruppe) und die kognitiven Testergebnisse als abhängige Variablen unter Kontrolle der

Kovariaten PHQ (Depression), FDS (Dissoziation), SDQ (somatoforme Dissoziation) und CTQ (frühe traumatische Erlebnisse).

In der ANCOVA mit TMT-DIFF als abhängigen Variable zeigte sich eine signifikante Assoziation der Kovariate CTQ ($F(1;73)=3.91$, $p=0.05$, partial eta squared=0.05). Unter Adjustierung für CTQ ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied (PNES vs. KG) mehr ($F(1;73)=0.98$, $p=0.33$, partial eta squared=0.01). Das Ergebnis ist hinweisend darauf, dass bezüglich TMT-DIFF mehr Varianz durch frühe Traumatisierung erklärt wird als durch die diagnostische Gruppenzugehörigkeit. Weiterhin war der CTQ als Kovariate mit der abhängigen Variable ANT Executive Attention assoziiert ($F(1;72)=4.26$, $p=0.04$, partial eta squared=0.02). In dieser ANCOVA ergab sich auch unter Adjustierung mit dem CTQ kein signifikanter Gruppeneffekt ($p=0.69$).

Bezüglich PHQ-9 (Depressive Symptome) und FDS-20 oder SDQ (Dissoziative Symptome) konnte kein signifikanter Einfluss auf die kognitiven Testergebnisse festgestellt werden.

3.4 Diskussion und weiterführende wissenschaftliche Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit von Patient:innen mit PNES im Vergleich zu einer gesunden KG zu messen sowie eine mögliche Assoziation von depressiven oder dissoziativen Symptomen oder früher Traumatisierung mit der kognitiven Funktion zu untersuchen.

Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit einer schlechteren Testleistung in der Patientenkohorte bezüglich Arbeitsgedächtnis (Digit Span) und kognitiver Flexibilität/Umstellfähigkeit (TMT-DIFF), jedoch nicht bezüglich Aufmerksamkeit und inhibitorischer Kontrolle (gemessen mit dem ANT).

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Einfluss von frühen traumatischen Erlebnissen auf die Ergebnisse des TMT-DIFF.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse für eine Störung des Arbeitsgedächtnisses bei Patient:innen mit PNES. Zudem waren die Ergebnisse der Exekutivfunktionen beeinflusst von traumatischen Erfahrungen in der Kindheit, so dass in zukünftigen Studien dafür kontrolliert werden sollte.

3.4.1 Arbeitsgedächtnis

Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit drei anderen Studien, die eine gestörte Arbeitsgedächtnisfunktion bei Patient:innen mit PNES gefunden haben, und zwar bei Erwachsenen (Strutt et al., 2011)(O'Brien et al., 2015) sowie Kindern mit gemischten Konversionsstörungen (Kozłowska et al., 2015).

In der aktuellen Diskussion wird das Arbeitsgedächtnis als zentrales System zur Informationsverarbeitung und Handlungssteuerung betrachtet (Baddeley, 2012). Das Arbeitsgedächtnis bietet einen „Raum“, in dem für eine limitierte Zeit relevante Gedächtnisinhalte und Erfahrungen sowie externe Informationen aktiv miteinander verarbeitet werden können. In diesem Konzept von Baddeley ist die „zentrale Exekutive“ verantwortlich für die Aufmerksamkeitssteuerung und den Abruf von Gedächtnisinhalten (Baddeley, 2012). Dabei könnte die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses eng mit der Aufmerksamkeitskontrolle verbunden sein, insbesondere in Entscheidungssituationen mit gegensätzlichen Handlungsmöglichkeiten (Kane & Engle, 2002). Die Aufmerksamkeitskontrolle kann durch psychosozialen Stress beeinträchtigt werden (Schoofs et al., 2008). Eine eingeschränkte Funktion des Arbeitsgedächtnisses könnte bedeuten, dass Patient:innen mit PNES Schwierigkeiten haben, ihre Aufmerksamkeit von z.B. traumabezogenen Stimuli wegzulenken, so wie es bei der Posttraumatischen Belastungsstörung der Fall zu sein scheint (Aupperle et al., 2012). Es ist bekannt, dass die Arbeitsgedächtniskapazität trainierbar ist (Klingberg, 2010), zum Beispiel durch Achtsamkeitsübungen (Jha et al., 2010), so dass sich hierüber möglicherweise therapeutische Optionen ergeben, falls sich die Ergebnisse replizieren lassen.

3.4.2 Kognitive Flexibilität und der Einfluss früher Traumaerfahrungen

In unserer Patientenkohorte zeigte sich ein signifikanter Einfluss von frühem traumatischem Stress auf die Domäne der kognitiven Flexibilität/Umstellfähigkeit, welche zu den Exekutiven Funktionen gehört. Wurde für frühe traumatische Erfahrungen kontrolliert, zeigte sich bezüglich kognitiver Flexibilität/Umstellfähigkeit kein signifikanter Gruppenunterschied mehr zwischen Patient:innen und gesunden Kontrollprobanden. Der Effekt von kindlicher Traumatisierung erscheint hier also stärker als die Zugehörigkeit zu einer diagnostischen Gruppe.

Die negativen Effekte von frühkindlichem Stress und frühen traumatischen

Erlebnissen auf die kognitive Entwicklung sind Gegenstand aktueller Forschung (Spann et al., 2012).

Jedoch bleibt ein zentraler Diskussionspunkt in der aktuellen Debatte, ob kognitive Einschränkungen Ursache oder Folge von psychischen Erkrankungen sind. Im Bereich der Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) konnten einige Studien Hinweise dafür finden, dass kognitive Einschränkungen ein Risikofaktor für die Entwicklung von PTBS sind (Aupperle et al., 2012). Dabei geht es auch um die Fähigkeit der kognitiven Inhibition (auch Exekutive Kontrolle genannt), welche auch bei der Auslösung von PNES im ICM diskutiert wird (Reuber & Brown, 2017).

Mehrere kleinere Studien fanden Unterschiede bezüglich der Umstellfähigkeit/kognitiven Flexibilität von Patient:innen mit PNES bzw. gemischten Konversionssymptomen im Vergleich zu Gesunden bzw. im Vergleich zu Normdaten (Binder et al., 1998)(L. B. Brown et al., 2014). Interessanterweise fanden Brown et al., dass der Gruppenunterschied nicht mehr signifikant war, wenn die Ergebnisse für den Einfluss des Schweregrades von Depression und Angststörungen kontrolliert wurden (L. B. Brown et al., 2014).

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Zusammenhang zwischen frühen traumatischen Erlebnissen und Einschränkungen der Exekutivfunktion bei Patient:innen mit PNES untersucht. Ein negativer Effekt von frühen traumatischen Erlebnissen auf Exekutivfunktionen ist mehrfach diskutiert worden (Danese et al., 2017). Zudem wurde mehrfach gezeigt, dass frühe traumatische Erlebnisse ein Risikofaktor für die Entstehung von PNES sind (Ludwig et al., 2018).

In zukünftigen Studien zu PNES sollte frühe Traumatisierung daher miterhoben und ggf. dafür kontrolliert werden. Das Querschnittsdesign dieser Studie erlaubt es leider nicht, Aussagen über kausale Zusammenhänge zu treffen.

3.4.3 Aufmerksamkeit

Entgegen unserer Hypothese zeigten die Ergebnisse des ANT keinen signifikanten Gruppenunterschied. Es zeigte sich jedoch ein schwacher Trend mit einer kleinen bis mittleren Effektstärke bezüglich der ANT-Subdomäne *Orienting*, was auf eine veränderte Informationsverarbeitung bei Patienten mit PNES hinweisen könnte. Einschränkungen der Aufmerksamkeit sind häufig bei Patient:innen mit PNES beschrieben worden (Willment et al., 2015). Es wurde diskutiert, dass diese Aufmerksamkeitsstörungen für weitergehende kognitive Einschränkungen

verantwortlich sein könnten (Willment et al., 2015). Jedoch beruhen diese Thesen auf Ergebnissen von Tests, welche nicht speziell für die Testung von Aufmerksamkeit konzipiert wurden (z.B. Stroop Test, TMT A, Digit Span Test). Aussagen über die Aufmerksamkeitsfunktion von Patient:innen mit PNES sind dadurch nur eingeschränkt möglich. In der Literatur finden sich nur zwei Studien, welche die Aufmerksamkeitsleistung von Patient:innen mit PNES mit hierfür spezifisch designten Tests untersuchten. Es fanden sich Einschränkungen im *Continuous Performance Task* (Simani et al., 2019) und in einem *Reaction Time Task* (O'Brien et al., 2015) und damit (erste) Hinweise für eine veränderte Aufmerksamkeitsleistung bei Patient:innen mit PNES (Tinius, 2003) (Coull et al., 1996). Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des ANT ist jedoch eingeschränkt, da der ANT auf der Grundlage eines anderen Aufmerksamkeitskonzeptes erstellt wurde.

Keynejad und Mitarbeiter fanden kürzlich unter Verwendung des ANTs Defizite der Exekutiven Kontrolle bei 37 Patient:innen mit *functional neurological disorder* (FND) (inklusive 16 Patient:innen mit PNES) im Vergleich zu einer gesunden KG (Keynejad et al., 2020). Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen deutlich in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildung. Weiterhin befanden sich 59% der Patient:innen unter medikamentös antidepressiver oder antikonvulsiver Therapie, was die Testergebnisse weiter beeinflusst haben könnte.

Zusammenfassend müssen die Ergebnisse des ANTs unter Vorbehalt diskutiert werden, bis es weitere Daten gibt. Es bleibt weiter offen, ob Patient:innen mit PNES Einschränkungen im Bereich der Exekutiven Aufmerksamkeit haben.

3.4.4 Stärken, Limitationen und weiterführende Fragestellungen

Zu den Limitationen dieser Arbeit gehört unter anderem die retrospektive Erfragung von kindlicher Traumatisierung. Obwohl der CTQ ein weit verbreitetes und gut etabliertes Testinstrument ist, beruht er auf der retrospektiven Erfassung von subjektiven Erinnerungen der Teilnehmer, was seine Aussagekraft zum Gegenstand aktueller Diskussionen macht (Bernstein et al., 2003). Zum anderen erlaubt das Studiendesign dieser Studie keine Aussage über einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen den kognitiven Funktionseinschränkungen und der Entstehung von PNES. Hier würden prospektive Studien eine höhere Aussagekraft ermöglichen. Weiterhin ist anzumerken, dass in dieser Studie die *trait* Dissoziation

und nicht die *state* Dissoziation ermittelt wurde. *Trait* Dissoziation erlaubt eine Aussage über die Dissoziationsneigung als zeitlich beständige Eigenschaft, welche das Verhalten in verschiedenen Situationen beeinflussen kann. *State* Dissoziation hingegen beschreibt die Dissoziationsneigung in einem bestimmten Moment, also einen instabilen Zustand, welcher sich verändern kann. Möglicherweise hätten die Korrelationsanalysen für *state* Dissoziation andere Ergebnisse geliefert.

Die Erfassung der kognitiven Funktion im Ruhezustand, ohne standardisierte Messung des Stresslevels, ist eine weitere Limitation dieser Arbeit. Insbesondere im Hinblick auf die Entstehung/Auslösung von PNES könnte die Messung der kognitiven Funktion nach Stressinduktion sinnvoll sein. In der Literatur finden sich erste Hinweise für eine veränderte Funktion von Exekutivfunktionen bei Patient:innen mit PNES unter Stressbedingungen (Bakvis et al., 2010)(Jungilligens et al., 2019).

Zu den Stärken der vorliegenden Studie gehört die sehr gute Vergleichbarkeit der Patientenkohorte mit der Kontrollgruppe in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildung. Auch die für dieses Krankheitsbild relativ große Patientenzahl von 40 Teilnehmer:innen ist hervorzuheben. Eine weitere Stärke dieser Studie ist die Implementierung eines neurokognitiven Tests spezifisch für die Testung der Aufmerksamkeit (ANT).

Zusammenfassend sprechen unsere Daten für eine Arbeitsgedächtnisstörung bei PNES. Außerdem erscheint der Einfluss von frühen traumatischen Erlebnissen relevant für die Beurteilung kognitiver Funktionen von Patient:innen mit PNES zu sein. Zukünftige Studien sollten frühen traumatischen Stress daher mit erheben und gegebenenfalls dafür kontrollieren. Störungen im Arbeitsgedächtnis ließen sich möglicherweise durch gezielte Trainings verbessern und könnten so eine therapeutische Option eröffnen, falls sich die Ergebnisse in der Zukunft replizieren lassen.

3.5 Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association (Eds.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Asadi-Pooya, A. A., & Sperling, M. R. (2015). Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, *46*, 60–65.
- Aupperle, R. L., Melrose, A. J., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2012). Executive Function and PTSD: Disengaging from Trauma. *Neuropharmacology*, *62*(2), 686–694.
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Bakvis, P., Roelofs, K., Kuyk, J., Edelbroek, P. M., Swinkels, W. A. M., & Spinhoven, P. (2009). Trauma, stress, and preconscious threat processing in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, *50*(5), 1001–1011.
- Bakvis, P., Spinhoven, P., Putman, P., Zitman, F. G., & Roelofs, K. (2010). The effect of stress induction on working memory in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *19*(3), 448–454.
- Bakvis, P., Spinhoven, P., & Roelofs, K. (2009). Basal cortisol is positively correlated to threat vigilance in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, *16*(3), 558–560.
- Benbadis, S. R., & Allen Hauser, W. (2000). An estimate of the prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure*, *9*(4), 280–281.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, *27*(2), 169–190.
- Binder, L. M., Kindermann, S. S., Heaton, R. K., & Salinsky, M. C. (1998). *Neuropsychologic Impairment in Patients with Nonepileptic Seizures*. 10.
- Brown, L. B., Nicholson, T. R., Aybek, S., Kanaan, R. A., & David, A. S. (2014). Neuropsychological function and memory suppression in conversion disorder. *Journal of Neuropsychology*, *8*(2), 171–185.
- Brown, R. J., & Reuber, M. (2016). Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clinical Psychology Review*, *47*, 55–70.

- Carlson, E. B., & Putnam, F. W. (1993). An update on the Dissociative Experiences Scale. *Dissociation: Progress in the Dissociative Disorders*, 6(1), 16–27.
- Cohen, R. A. (2014). *The Neuropsychology of Attention*. Springer US.
- Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Grasby, P. M. (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: A PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, 34(11), 1085–1095.
- Danese, A., Moffitt, T. E., Arseneault, L., Bleiberg, B. A., Dinardo, P. B., Gandelman, S. B., Houts, R., Ambler, A., Fisher, H. L., Poulton, R., & Caspi, A. (2017). The Origins of Cognitive Deficits in Victimized Children: Implications for Neuroscientists and Clinicians. *The American Journal of Psychiatry*, 174(4), 349–361.
- DEMİR, S., Celikel, F. C., TAYCAN, S. E., & Etikan, I. (2013). Neuropsychological Assessment in Conversion Disorder. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 24(2).
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168.
- Efron, B., & Tibshirani, R. (1993). *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340–347.
- Field, A. (2013). *Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics* (4th ed.). Sage Publications Ltd.
- Hammond-Tooke, G. D., Grajeda, F. T., Macrorie, H., & Franz, E. A. (2018). Response inhibition in patients with functional neurological symptom disorder. *Journal of Clinical Neuroscience*, 56,
- Hamouda, K., Senf-Beckenbach, P. A., Gerhardt, C., Irorutola, F., Rose, M., & Hinkelmann, K. (2021). Executive Functions and Attention in Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures Compared with Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatic Medicine*, 83(8), 880–886.
- Hingray, C., Biberon, J., El-Hage, W., & de Toffol, B. (2016). Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Revue Neurologique*, 172(4–5), 263–269.
- Janet, P. (1907). *The major symptoms of hysteria* (pp. x, 350). Macmillan Publishing.
- Jha, A. P., Stanley, E. A., Kiyonaga, A., Wong, L., & Gelfand, L. (2010). Examining the protective effects of mindfulness training on working memory capacity and affective experience. *Emotion*, 10(1), 54–64.

- Jungilligens, J., Wellmer, J., Schlegel, U., Kessler, H., Axmacher, N., & Popkirov, S. (2019). Impaired emotional and behavioural awareness and control in patients with dissociative seizures. *Psychological Medicine*, 1–9.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9(4), 637–671.
- Keynejad, R. C., Fenby, E., Pick, S., Moss-Morris, R., Hirsch, C., Chalder, T., Hughes, A. M., & Nicholson, T. R. (2020). Attentional Processing and Interpretative Bias in Functional Neurological Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 82(6), 586–592.
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(7), 317–324.
- Kozłowska, K., Palmer, D. M., Brown, K. J., Scher, S., Chudleigh, C., Davies, F., & Williams, L. M. (2015). Conversion disorder in children and adolescents: A disorder of cognitive control. *Journal of Neuropsychology*, 9(1), 87–108.
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613.
- Ludwig, L., Pasman, J. A., Nicholson, T., Aybek, S., David, A. S., Tuck, S., Kanaan, R. A., Roelofs, K., Carson, A., & Stone, J. (2018). Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *The Lancet. Psychiatry*, 5(4), 307–320.
- McKinnon, M. C., Boyd, J. E., Frewen, P. A., Lanius, U. F., Jetly, R., Richardson, J. D., & Lanius, R. A. (2016). A review of the relation between dissociation, memory, executive functioning and social cognition in military members and civilians with neuropsychiatric conditions. *Neuropsychologia*, 90, 210–234.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100.
- Nijenhuis, E. R. S., Spinhoven, P., Van Dyck, R., Van Der Hart, O., & Vanderlinden, J. (1996). The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(11), 688–694.

- O'Brien, F. M., Fortune, G. M., Dicker, P., O'Hanlon, E., Cassidy, E., Delanty, N., Garavan, H., & Murphy, K. C. (2015). Psychiatric and neuropsychological profiles of people with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *43*, 39–45.
- Pick, S., Mellers, J. D. C., & Goldstein, L. H. (2018). Implicit attentional bias for facial emotion in dissociative seizures: Additional evidence. *Epilepsy & Behavior*, *80*, 296–302.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). *The Attention System of the Human Brain*. 18.
- Priebe, K., Schmahl, C., & Stiglmayr, C. (2013). *Dissoziation: Theorie und Therapie*. Springer-Verlag.
- Reuber, M., & Brown, R. J. (2017). Understanding psychogenic nonepileptic seizures- Phenomenology, semiology and the Integrative Cognitive Model. *Seizure*, *44*, 199–205.
- Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Psychogenic nonepileptic seizures: Review and update. *Epilepsy & Behavior*, *4*(3), 205–216.
- Reuber, M., Fernández, G., Bauer, J., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2002). Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, *58*(3), 493–495.
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *44*(10), 2029–2040.
- Rosnow, R. L., & Rosenthal, R. (1996). Computing contrasts, effect sizes, and counternulls on other people's published data: General procedures for research consumers. *Psychological Methods*, *1*(4), 331–340.
- Schoofs, D., Preuß, D., & Wolf, O. T. (2008). Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(5), 643–653.
- Simani et al. (2019). *Attention and inhibitory control deficits in patients with genetic generalized epilepsy and psychogenic nonepileptic seizure | Elsevier Enhanced Reader*.
- Spann, M. N., Mayes, L. C., Kalmar, J. H., Guiney, J., Womer, F. Y., Pittman, B., Mazure, C. M., Sinha, R., & Blumberg, H. P. (2012). Childhood Abuse and Neglect and Cognitive Flexibility in Adolescents. *Child Neuropsychology*, *18*(2), 182–189.
- Strutt, A. M., Hill, S. W., Scott, B. M., Uber-Zak, L., & Fogel, T. G. (2011). A comprehensive neuropsychological profile of women with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *20*(1), 24–28.
- Ta, T. M. T. (2013). *Test-Retest Reliabilität des Attention-Network-Test bei Schizophrenie*. Dissertationen Charité, Freie Universität Berlin

- Tinius, T. P. (2003). The Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test as a neuropsychological measure. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *18*(5), 439–454.
- van der Kruijs, S. J. M., Vonck, K. E. J., Langereis, G. R., Feijs, L. M. G., Bodde, N. M. G., Lazeron, R. H. C., Carrette, E., Boon, P. A. J. M., Backes, W. H., Jansen, J. F. A., Aldenkamp, A. P., & Cluitmans, P. J. M. (2016). Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *54*, 14–19.
- Wechsler, D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 39Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.
- Willment, K., Hill, M., Baslet, G., & Loring, D. W. (2015). Cognitive impairment and evaluation in psychogenic nonepileptic seizures: An integrated cognitive-emotional approach. *Clinical EEG and Neuroscience*, *46*(1), 42–53.
- World Health Organization. (2004). *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision*. World Health Organization.

4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karim Hamouda, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Die Rolle von Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit bei Dissoziativen Anfällen“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

20.10.2021

Datum

Karim Hamouda

5. Anteilserklärung

Publikation 1:

*Hamouda, K., *Senf-Beckenbach, P. A., Gerhardt, C., Irorutola, F., Rose, M., & Hinkelmann, K. (2021). Executive Functions and Attention in Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures Compared with Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatic Medicine*, 83(8), 880–886.

*contributed equally

Anteilserklärung Karim Hamouda:

Die Patient:innen wurden nach Aufklärung durch Frau Dr. Senf-Beckenbach von mir kontaktiert und einbestellt. Ich erhob die klinischen (Basis-) Parameter und Stammdaten inkl. der klinischen Fragebögen bei insgesamt 25 Patient:innen, die restlichen klinischen Daten der Patient:innen wurden von anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe erhoben. Insgesamt wurden deutlich mehr Patient:innen befragt, von denen 40 bei der neuropsychologischen Querschnittsstudie, die Gegenstand meiner Doktorarbeit ist, teilnahmen. Ein Teil der Patient:innen nahm im Anschluss an einer Therapiestudie teil, die von Frau Dr. Senf-Beckenbach geleitet wurde. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden teilte ich mir mit den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, ebenso wie die Erhebung deren Anamnesen und die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Ich selbst erhob bei den gesunden Kontrollprobanden 20 Anamnesen und klinische Basis-Variablen.

Ich erhob alle neuropsychologischen Tests, die in meiner Arbeit verwendet werden, bei allen Teilnehmer:innen (Patient:innen und gesunde Kontrollproband:innen) selbstständig, führte also 80 neuropsychologische Untersuchungen durch und wertete diese eigenständig aus. Ich etablierte den ANT im Labor. Ich übertrug alle neuropsychologischen Ergebnisse sowie die Ergebnisse der klinischen Erhebungsbögen und die erhobenen Stammdaten in die SPSS-Datenbank, welche von mir selbstständig erstellt und gepflegt wurde.

Ich führte die statistische Auswertung der Daten unter Supervision von Frau PD Dr. med. K. Hinkelmann durch und erstellte die Tabellen 1 und 2 der Publikation, wobei Tabelle 2 die von mir erhobenen und ausgewerteten Daten darstellt und damit den Kern meiner Arbeit abbildet. Ich erstellte eine erste Fassung des Manuskripts, welches dann von Frau Senf-Beckenbach und mir im Dialog mit Frau PD Dr. K. Hinkelmann bis zu seiner jetzigen Form weiterentwickelt und verändert wurde. Ich führte den Einreichungsprozess beim Journal selbstständig durch. Nach Erhalt der Reviews arbeiteten Frau Dr. Senf-Beckenbach und ich die Vorschläge der Reviewer in Absprache mit Frau PD Dr. Hinkelmann ein und übernahm weite Teile in der Formulierung des Antwortbriefes, welcher von Frau PD Dr. Kim Hinkelmann am Schluss in die finale Version überarbeitet wurde. Ich reichte das revidierte Manuskript wieder ein und übernahm im weiteren Verlauf die Kommunikation mit dem Journal sowie die Überarbeitung der Druckfahne.

Unterschrift des Doktoranden Karim Hamouda

6. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE, SSCI
Selected Categories: "PSYCHIATRY" Selected Category
Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 216 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1.	World Psychiatry	6,486	40.595	0.017130
2.	JAMA Psychiatry	13,433	17.471	0.056110
3.	Lancet Psychiatry	6,405	16.209	0.028290
4.	PSYCHOTHERAPYAND PSYCHOSOMATICS	4,275	14.864	0.006480
5.	AMERICANJOURNALOF PSYCHIATRY	41,967	14.119	0.034380
6.	MOLECULARPSYCHIATRY	22,227	12.384	0.054730
7.	BIOLOGICALPSYCHIATRY	44,016	12.095	0.053910
8.	JOURNAL OF NEUROLOGYNEUROS URGERYAND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
9.	SCHIZOPHRENIABULLETIN	17,703	7.958	0.027070
10.	BRITISHJOURNALOF PSYCHIATRY	24,380	7.850	0.020520
11.	JOURNAL OF CHILDPSYCHOLOGYANDPSYCHI ATRY	19,837	7.035	0.021080
12.	JOURNAL OF CHILDPSYCHOLOGYANDPSYCHI ATRY	19,837	7.035	0.021080
13.	JOURNAL OF THE AMERICANACADEMY OF CHILD ANDADOLESCENTPSYCHIA TRY	19,831	6.936	0.017840
14.	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	26,281	6.751	0.040680
15.	BRAINBEHAVIORANDIMMUNITY	16,285	6.633	0.028560

16.	JOURNAL OF ABNORMAL PSYCHOLOGY	16,003	6.484	0.014170
17.	ADDICTION	19,861	6.343	0.030820
18.	Epidemiology and Psychiatric Sciences	1,584	5.876	0.004770
19.	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	26,702	5.813	0.039350
20.	Clinical Psychological Science	2,599	5.415	0.011100
21.	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
22.	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	13,539	5.362	0.011750
23.	Translational Psychiatry	9,160	5.280	0.029500
24.	Journal of Behavioral Addictions	2,184	5.143	0.005970
25.	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
26.	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	19,287	4.732	0.027100
27.	DEPRESSION AND ANXIETY	9,355	4.702	0.013860
28.	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSY CHIATRY	7,192	4.657	0.008620
29.	Current Psychiatry Reports	4,785	4.539	0.010670
30.	EUROPEAN PSYCHIATRY	6,054	4.464	0.009470
31.	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	4,182	4.392	0.006260
32.	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	3,297	4.382	0.004290
33.	PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
34.	PHARMACOPSYCHIATRY	1,787	4.340	0.001580
35.	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACO LOGY	6,749	4.333	0.011150
36.	Npj Schizophrenia	502	4.304	0.002060
37.	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	18,652	4.204	0.018530

38.	WORLDJOURNALOFBIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,567	4.164	0.004200
39.	DRUGANDALCOHOL DEPENDENCE	20,269	3.951	0.040630
40.	EUROPEAN CHILD &ADOLESCENTPSYCHIATR Y	5,422	3.941	0.009450
41.	JOURNALOFAFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
42.	SUICIDEANDLIFE-THREATENING BEHAVIOR	4,512	3.867	0.005980
43.	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
44.	SCHIZOPHRENIARESEARCH	22,003	3.759	0.030040
45.	JOURNALOFPSYCHIATRIC RESEARCH	16,085	3.745	0.020560
46.	PSYCHOSOMATICMEDICINE	12,560	3.702	0.009890
47.	PSYCHOSOMATICMEDICINE	12,560	3.702	0.009890
48.	INTERNATIONALJOURNALOF EATINGDISORDERS	9,613	3.668	0.010750
49.	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity	1,977	3.634	0.002830
50.	Mindfulness	4,006	3.581	0.008500

7. Sonderdruck der Publikation

Hamouda, K., Senf-Beckenbach, P. A., Gerhardt, C., Irorutola, F., Rose, M., &

Hinkelmann,

K. (2021). Executive Functions and Attention in Patients with Psychogenic

Nonepileptic

Seizures Compared with Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatic*

Medicine, 83(8), 880–886.

Executive Functions and Attention in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures Compared With Healthy Controls: A Cross-Sectional Study

Karim Hamouda, MD, Philine Anna Senf-Beckenbach, MD, Carola Gerhardt, MD, Freddy Irorutola, MD, Matthias Rose, MD, PhD, and Kim Hinkelmann, MD, PhD

ABSTRACT

Objective: Psychogenic nonepileptic seizures (PNESs) are considered functional neurological symptoms and are highly prevalent in specialized epilepsy clinics. The underlying mechanisms of PNES are not fully understood. Recent findings point toward possible alterations in attention and executive functions. This study aimed to extend the current knowledge of attention and executive function in patients with PNES and to assess possible relationships between seizures and dissociation, childhood trauma, and cognitive function.

Methods: We recruited 40 patients with PNES and 40 sex-, age-, and education-matched healthy controls (HCs) in this study. Participants completed self-report questionnaires to assess early life stress (Childhood Trauma Questionnaire [CTQ]), dissociation (the German version of the Dissociative Experience Scale, or Fragebogen zu dissoziativen Symptomen), and depression (Patient Health Questionnaire-9). Executive functions and attention were assessed with the Trail Making Test (TMT), Digit Span, and Attention Network Task.

Results: Compared with HCs, patients with PNES reported significantly higher levels of childhood trauma, depression, and dissociation. Patients with PNES also had reduced performance indices for Digit Span Forward ($d = 0.62$), Digit Span Backward ($d = 0.62$), and TMT ($d = 0.67$) but not Attention Network Task. CTQ scores positively correlated with TMT and Digit Span Backward performance in patients with PNES. Adjusting for CTQ scores attenuated the observed group difference in TMT performance. Depression and dissociation did not explain the observed findings.

Conclusions: These results contribute to the evidence of impaired executive functions in patients with PNES. Furthermore, childhood trauma scores, but not (trait) dissociation or depression scores, seem to drive group differences (HC versus patients with PNES).

Key words: executive, attention, psychogenic nonepileptic seizures, trauma, dissociation.

INTRODUCTION

Up to 10% of outpatients and 20% to 40% of inpatients of epilepsy clinics suffer from psychogenic nonepileptic seizures (PNESs) (1). These intermittent episodes of involuntarily altered movements, consciousness, and sensory function often resemble epileptic seizures but do not show epileptiform electric discharges in electroencephalography (2,3).

The *International Classification of Diseases, 10th Revision* (4) and *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)* (5) currently define PNES as dissociative or functional neurological (conversion) disorders, respectively. Although these classification systems suspect a functional neurological etiology for PNES, their neural underpinnings are not fully understood.

Recently, Reuber and Brown (6,7) introduced the Integrative Cognitive Model (ICM) of PNES. They suggest that PNES may result from heightened threat perception and elevated arousal in combination with an inhibitory processing dysfunction. In line with this framework, studies found alterations in threat processing

(8,9), a preictal rise in sympathetic activation (10), and impaired executive function (EF) in patients with PNES (11).

EFs are thought to have a crucial role in maintaining goal directed behavior and include different cognitive components such as inhibition of prepotent responses, shifting mental sets, monitoring and regulating performance, updating task demands, goal maintenance, planning, working memory, and cognitive flexibility (12,13).

ANCOVA = analysis of covariance, **ANT** = Attention Network Task, **BCa** = bias-corrected and accelerated, **CI** = confidence interval, **CTQ** = Childhood Trauma Questionnaire, **DES-20** = Dissociative Experience Scale, **DSF/DSB** = Digit Span Forward/Backward, **DSM-V** = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, **EF** = executive functions, **FDS-20** = Fragebogen zu dissoziativen Symptomen, **FND** = functional neurological disorder, **HC** = healthy control, **ICM** = Integrative Cognitive Model, **PNES** = psychogenic nonepileptic seizures, **PHQ-9** = Patient Health Questionnaire-9, **RT** = reaction time, **SDQ-20** = Somatoform Dissociation Questionnaire-20, **TMT-A** = Trail Making Test A, **TMT-B** = Trail Making Test B, **TMT-DIFF** = Trail Making Difference Score

SDC Supplemental Digital Content

From the Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin; and Department of Psychosomatic Medicine, Center of Internal Medicine and Dermatology, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany.

Address correspondence to Karim Hamouda, MD, Department of Psychosomatic Medicine, Charité University Hospital (Campus Mitte), Charitéplatz 1 (Sauerbruchweg 5, 2. Ebene), 10117 Berlin, Germany. E-mail: Karim.Hamouda@charite.de

K.H. and P.A.S.-B. contributed equally.

Received for publication August 6, 2020; revision received January 31, 2021.

DOI: 10.1097/PSY.0000000000000981

Copyright © 2021 by the American Psychosomatic Society

Whether EF components are loosely related and working memory is one of them, or working memory should be considered as distinct or all of them should be considered as one construct (with executive attention as the central component) is still under debate (14).

Another concept frame that is closely related to EF is the concept of attention and with it the question of where it is shifted to. In contrast to more clinically driven concepts of attention (e.g., sustained or selective attention), Posner and Petersen (15) developed a model of attention based on three networks that are anatomically and functionally distinct: alerting (achieving and maintaining an alert state), orienting (selection of information from sensory input), and executive control (resolving conflict among responses).

Alterations in EF and attention in patients with PNES could provide valuable explanations for symptom development: following the ICM, it could mean that patients with PNES triggered by stress may have difficulties in inhibitory control, updating information, and/or resolving conflict among different sensory inputs and their responses.

Few studies have investigated cognitive function specifically in patients with PNES: most of them found impairments in different cognitive domains, specifically sustained attention (16), working memory (17), inhibition (16,18), and cognitive task switching (19). However, results are inconsistent (20,21). Reasons for inconsistencies could be small sample sizes and the lack of a healthy control (HC) group. Some studies did not match for education or did not control for it in their analyses. Furthermore, some studies investigated mixed patient samples (different conversion disorders) yielding mixed results (22–25).

A high prevalence of trauma-associated symptoms and comorbidities has been reported in patients with PNES (26), which may further influence cognitive test results.

Dissociative symptoms in general are associated with memory disturbance and disengagement of consciousness and have been connected to impaired cognitive abilities (27). Furthermore, depression is highly prevalent in patients with PNES (26) and has been associated with impairment in different cognitive domains (28). Lastly, early life stress seems to be a risk factor for developing PNES in later life (29). A history of early life stress has been associated with impaired cognitive function independent of later psychopathology, although results have been mixed (30).

In sum, previous studies point toward impaired EF and attention in patients with PNES. However, the few existing studies are inconsistent and have limitations. Furthermore, it is not clear whether alterations in cognitive functions are related to comorbid psychopathology or early life stress.

We therefore investigated EF in a larger sample of patients with PNES and well-matched HC subjects. We hypothesized that patients with PNES would show impaired EF and that cognitive test results would be associated with comorbid depression, higher symptoms of dissociation, and childhood trauma.

MATERIALS AND METHODS

Participants

We recruited 40 patients (age, 18–65 years) diagnosed with documented PNES by a board-certified epileptologist and confirmed by video electroencephalography from a specialized outpatient clinic for patients with PNES at the Department of Psychosomatic

Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin. Patients met the *International Classification of Diseases, 10th Revision* criteria for PNES (“dissociative seizures,” F44.5) and reported ongoing seizures for more than 6 months with at least 1 seizure per every 2 months. Exclusion criteria were comorbid epilepsy, a lifetime history of dementia, psychosis, substance abuse or dependence in the past 6 months, suicidality, insufficient language skills and inability to complete the questionnaires (e.g., blindness), pregnancy, severe medical illness, and current psychological treatment.

Forty HC participants who were matched for age, sex, and education were recruited via public advertisements.

Education was matched based on the number of years the person spent in school (and university) and the final degree that was achieved in this time. Criteria for exclusion included former and present *DSM-V* Axis I disorders and, additionally, all exclusion criteria that were applied to the patient group.

All participants provided informed consent according to procedures approved by the ethics committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin. HCs received monetary compensation for participation.

Assessment

We collected baseline demographic, medical, and psychiatric data, and medication. All participants completed the following self-report questionnaires.

Childhood Trauma Questionnaire

Exposure to childhood trauma was assessed using the short form of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). The CTQ is a retrospective, 25-item self-report questionnaire measuring five domains of childhood maltreatment (emotional, physical and sexual abuse, physical and emotional neglect) on a 5-point Likert scale ranging from 1 (never true) to 5 (very often true) (31).

German Version of the Dissociative Experience Scale

The Dissociative Experience Scale (DES)-20 is the short version of the DES-28 (32) assessing the frequency (percentage of time) of dissociative experiences in daily life. The 20 items are scaled from 0% to 100% in 10% increments ranging from 0 (never happens) to 100 (happens constantly). The final score is the mean across all items. In this study, the German version was used (Fragebogen zu dissoziativen Symptomen) (33).

German Version of the Somatoform Dissociation Questionnaire-20

The Somatoform Dissociation Questionnaire-20 (SDQ-20) is a 20-item self-rating questionnaire for measuring somatoform dissociation. Each item describes a clinically observed somatoform dissociative symptom and is scored on a 5-point Likert scale from 1 (applies to me not at all) to 5 (applies to me extremely). The participant is also asked to indicate whether a physician has connected the symptom with a physical disease. Higher total scores indicate greater levels of somatoform dissociation (34).

Patient Health Questionnaire-9

The Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) consists of nine items scoring each of the nine *DSM-IV* criteria for major depressive disorder on a scale from 0 (not at all) to 3 (nearly every day). It is used to screen for depression and measure depressive symptom severity (35).

Neuropsychological Test Battery

Attention Network Task

The Attention Network Task (ANT) is a computerized test designed to assess the three networks of attention: alertness, orientation, and executive (36). It is a combination of a flanker task (with arrows) (37) and a cued reaction time (RT) task (38) and uses different cues (no cue, double cue, center cue, spatial cue) and target stimuli (congruent or incongruent flankers). Participants are asked to focus on a fixation cross, which is then replaced by one of the four cue types (e.g., double cue) providing information about the target. The target (an arrow) is flanked by four arrows pointing into the same ($\rightarrow \rightarrow \rightarrow \rightarrow$) (congruent) or opposite ($\rightarrow \rightarrow \leftarrow \rightarrow$) (incongruent) direction. Participants are asked to respond as quickly as possible by pressing a key (left or right) indicating the direction of the central arrow (target).

Dependent variables comprise overall RTs and three difference scores indicating a) alertness (“no cue” RTs minus “double cue” RTs), b) orientation “center cue” RTs minus “spatial cue” RTs, and c) executive (“incongruent flankers” RTs minus “congruent flankers” RTs).

Digit Span Forward and Backward

The Digit Span is a subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale (39) to assess working memory. Participants are required to correctly memorize and repeat increasingly long (thereby difficult) numerical series in the manner presented (Digit Span Forward [DSF]) or in reversed order (Digit Span Backward [DSB]). The test score is assessed by the maximum length of numbers that is repeated correctly in a trial of two series of same length.

Trail Making Tests A and B and Trail Making Difference Score

Attentional executive control and set-shifting abilities were measured using the Trail Making Tests A (TMT-A) and B (TMT-B). The TMT is a two-part paper-pencil test. In the TMT-A, participants have to connect numbers in an ascending order as fast as possible. In the TMT-B, participants have to connect numbers and letters in an ascending and alternating order as fast as possible. Here, set-shifting ability was estimated by subtracting TMT-A from TMT-B completion time to adjust performance for psychomotor speed.

Statistical Analysis

Data obtained in this study were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Demographic and clinical data were analyzed with two-sample t tests or χ^2 tests.

Normality of cognitive scores was assessed with histograms. Extreme outliers greater than 3 standard deviations above or below the sample mean were excluded. Cognitive outcome variables were compared between groups using the t test. Bootstrapping was performed to confirm results and to reduce the risk of bias, as assumption of normality was not met in all comparisons (40). Bias-corrected and accelerated (BCa) 95% confidence intervals (CIs) (41) based on 1000 bootstrap samples were calculated. We also calculated effects sizes (Cohen d) by dividing the differences between means by the pooled standard deviation (42,43).

Explorative correlation analyses were conducted to test for associations between depression, dissociation, and childhood trauma scores with cognitive outcome variables. If significantly correlated, these psychological factors were added as covariates into separated analysis of covariance (ANCOVA) with cognitive measures as the outcome variable and group (PNES versus HC) as the group variable.

RESULTS

Sample Characteristics

Table 1 summarizes the sociodemographic and clinical characteristics. Two patients had to be excluded because of tetrahydrocannabinol consumption, leaving 38 patients with PNES and 40 HCs in the final analysis. Further details are available in Tables S1 and S2, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/PSYMED/A762>.

Patients with PNES and HC did not differ with regard to age, sex, or education.

Three patients did not complete the self-rating questionnaires; CTQ ratings were available for 37 patients and 38 HCs. As expected, patients scored significantly higher in all psychopathology ratings.

Thirteen patients with PNES had been treated with an antiepileptic drug in the past. However, none of the participants were on current antiepileptic medication, as comorbid epilepsy was an exclusion criterion.

Cognitive Function

Table 2 summarizes the results of the cognitive assessment.

Two patient and two HC Trail Making Difference (TMT-DIFF) scores had to be omitted from the analyses as their test scores were considered extreme outliers. DSF tests were available for 36 patients and 39 HCs, and the DSB was available for 32 patients and 38 HCs because of technical problems at the beginning of the study. The ANT was available for 36 patients with PNES and 39 HCs in the final analysis, 3 ANT tests had to be excluded, 1 patient did not complete the ANT, and 2 scores (1 patient, 1 HC) were considered extreme outliers.

Group Comparison

Compared with HCs, patients with PNES showed reduced set-shifting ability. The mean TMT-DIFF score of 7.89 seconds (BCa 95% CI = 1.85 to 14.67) was statistically significant ($t(55.38) = 2.45, p = .02$, Cohen $d = 0.67$) with medium effect size.

Furthermore, patients with PNES remembered fewer numbers in the DS forward (mean difference = -1.36 , BCa 95% CI = -2.47 to -0.37) and backward (mean difference = -1.13 , BCa 95% CI = -2.12 to -0.17). Group differences were statistically significant (DSF: $t(58.78) = -2.56, p = .01$, Cohen $d = 0.62$; DSB: $t(68.50) = -2.23, p = .03$, Cohen $d = 0.62$) with medium effect sizes.

Mean group differences in ANT outcome variables were not statistically significant (ANT alerting: mean difference = 3.56 , BCa 95% CI = -7.84 to 16.81 , $t(67.74) = 0.56, p = .58$, Cohen $d = 0.013$; ANT orienting: mean difference = 10.98 , BCa 95% CI = -1.51 to 24.34 , $t(71.94) = 1.76, p = .08$, Cohen $d = 0.41$; ANT executive: mean difference = 7.46 , BCa 95% CI = -8.32 to 23.91 , $t(59.01) = 0.82, p = .42$, Cohen $d = 0.19$).

TABLE 1. Demographic Variables and Psychopathology

Variable	PNES, Mean (SD) or <i>n</i> (%)	HC, Mean (SD) or <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Age, y	35.82 (12.58)	36.48 (12.51)	.82
Age at seizure onset, y	27.15 (13.12)	—	—
Sex, women	30 (79%)	30 (75%)	.79
Years of education	11.94 (1.49)	11.95 (1.44)	.99
Pack-years	2.16 (6.12)	1.96 (4.47)	.88
PNES SE last 4 wk	14.43 (17.8)	0	<.001
CTQ	51.61 (19.53)	31.85 (7.62)	<.001
PHQ-9—Depression	11.15 (6.42)	1.73 (1.71)	<.001
FDS-20	24.21 (15.28)	2.74 (3.76)	<.001
SDQ-20	35.21 (7.41)	21.50 (2.42)	<.001

p Value based on *t* test for continuous variables and χ^2 test for dichotomous variables. The number of women is presented as absolute number of participants (*n*) and percentage (%). All other scores are presented as mean (SD). All significant values are in boldface.

PNES = psychogenic nonepileptic seizures; SD = standard deviation; *n* = number; HC = health controls; SE = seizure events; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; FDS-20 = Dissociation Experience Scale-20 (German version); SDQ-20 = Somatoform Dissociation Questionnaire-20.

Explorative Correlation Analyses

Because patients and HC differed with respect to depression (PHQ-9), dissociation (FDS and SDQ), and childhood trauma (CTQ) scores, we conducted explorative correlation analyses with PHQ-9, FDS, SDQ, CTQ, and cognitive outcome variables in patients with PNES: CTQ was associated on a trend level with TMT-DIFF ($r = 0.29, p = .09$) and DSB ($r = -0.31, p = .09$), indicating a possible influence of CTQ scores on test results.

Separate ANCOVAs

To further explore whether the observed group differences between patients and HCs regarding cognitive outcome variables were driven by symptoms of depression, dissociation, or a history of childhood trauma, we repeated the group comparison (PNES versus HC as the group variable and cognitive measures as the outcome variable) in separate ANCOVAs adding PHQ, FDS, SDQ, and CTQ scores as covariates:

CTQ was associated with TMT-DIFF ($F(1,73) = 3.91, p = .05$, partial $\eta^2 = 0.05$). When CTQ was added into the ANCOVA, group difference (PNES versus HC) was not significant anymore ($F(1,73) = 0.98, p = .33$, partial $\eta^2 = 0.01$), indicating a small to

medium effect of childhood trauma on TMT-DIFF results rather than an effect of diagnose (PNES versus HC).

Furthermore, CTQ was associated with ANT executive score ($F(1,72) = 4.26, p = .04$, partial $\eta^2 = 0.02$), and the group difference remained nonsignificant ($p = .69$).

No other significant associations were found. Lastly, a total of 11 patients with PNES were on current antidepressant medication. Comparing medicated with unmedicated patients did not reveal any significant results (data not shown).

DISCUSSION

In this study, we investigated EFs and attention in patients with PNES compared with HCs, taking scores of childhood trauma, depression, and dissociation into account.

Compared with HCs, patients with PNES performed significantly worse in the digit span test forward (DSF), backward (DSB), and trail making test (TMT-DIFF) indicating lower working memory and set-shifting ability. Lower TMT-DIFF scores were significantly associated with childhood trauma, and the observed group difference between patients with PNES and HCs regarding TMT results was driven by higher childhood trauma rates in patients with PNES.

TABLE 2. Group Comparison of Cognitive Measures

Variable	PNES, Mean (SD)	HC, Mean (SD)	<i>p</i>	BCa 95% CI
TMT-DIFF, s	27.74 (16.66)	19.84 (9.62)	.02	1.85 to 14.67
Digit Span				
Forward	8.67 (2.71)	10.03 (1.74)	.01	-2.47 to -0.37
Backward	6.13 (1.71)	7.26 (2.44)	.03	-2.12 to -0.17
ANT (RT), ms				
Alerting	46.54 (29.81)	42.99 (24.38)	.57	-7.84 to 16.81
Orienting	50.93 (27.59)	39.95 (26.50)	.08	-1.15 to 24.34
Executive	120.81 (45.01)	113.35 (30.50)	.41	-8.32 to 23.91

All significant values are in boldface.

PNES = psychogenic nonepileptic seizures; SD = standard deviation; HC = health controls; BCa 95% CI = bias-corrected and accelerated 95% confidence interval; TMT-DIFF = Trail Making Difference Score; ANT = Attention Network Task; RT = reaction time.

There was no statistically significant group difference in the ANT. In addition, we found no effect of depression or dissociation severity on cognitive function.

Our results primarily indicate impaired working memory capacity in patients with PNES. Furthermore, our results point toward the necessity of adjusting for early trauma, as EF alterations could rather be an effect of early life stress and not be an effect of psychopathology alone. Because of the cross-sectional design of our study, we were unable to disentangle the different effects. However, it is tempting to speculate that early life stress could lead to EF impairments, which in turn could be a risk factor for developing PNES in later life (44–46).

The TMT-DIFF is a well-established measure of set-shifting ability. In keeping with our results, one of the earliest studies exploring cognitive abilities of patients with PNES also observed deficits in set-shifting ability (19). Furthermore, in a study comparing women with PNES to age-matched normative sample data, below-average scores for task switching were reported (20). However, this study did not include a matched control group. A weakness in set-shifting ability has also been reported in more widely studied “conversion disorders” (23) to which PNESs have been associated. Notably, group differences between patients and healthy participants were not significant anymore when adjusting for depression and anxiety severity in their sample (23).

The latter finding is in contrast to our results, as, in our study, observed effects of depression on the outcome variables were small.

In our study sample, TMT results were mainly driven by the effect of childhood trauma, which was associated with TMT and highly prevalent in patients with PNES compared with HCs. Childhood trauma or early life stress seems to be a risk factor for developing PNES (29). To the best of our knowledge, effects of childhood trauma have not been linked to EF in patients with PNES before, even though childhood trauma has been associated with EF impairment (30) and dissociation (47,48).

Lastly, group differences in TMT could not be explained by higher (trait) dissociation scores in patients with PNES in our sample. However, we did not measure state dissociation, which might have produced different results.

Compared with HCs, patients with PNES showed impaired working memory capacity, which is in line with two earlier studies (17,20) as well as findings in children with conversion disorder (24). Albeit some ongoing debate, the working memory system is typically conceptualized as the core system for active maintenance and manipulation of information over brief time periods. Within that concept of the working memory system, the “central executive” is responsible for directing attention and memory retrieval (49).

Working memory capacity is closely related to attentional control, particularly under conditions of interference or response competition (14), and can be impaired by psychosocial stress (50).

Lower working memory capacity could mean that patients with PNES may have difficulties in disengaging attention from trauma-related stimuli, which would be in line with current concepts of posttraumatic distress disorder (44).

On the other hand, working memory capacity can be trained (51) and may be improved, for example, by mindfulness approaches (52). If the finding of impaired working memory capacity in patients with PNES would be replicated in the future, then these working memory training approaches could serve as a possible treatment strategy.

Altogether, research on memory functions in patients with PNES is still relatively scarce, and more specific studies are needed to address this topic (53).

Regarding attention, the ANT did not reveal any significant differences between patients with PNES and HCs, which was in contrast to our expectations. We found a weak trend (and a small to medium effect) regarding ANT orienting, indicating that selection of information from sensory input may be impaired in patients with PNES. Past research did not find an association between the ANT orienting and alerting scores with other standardized tests of attention (54,55), and there has been some debate about the validity of these two scores of the ANT. Nevertheless, the executive score of the ANT has been a reliable predictor of conflict resolution (executive control) (56).

It has been argued that attentional deficits are one of the most consistent findings in patients with PNES and that cognitive impairments in patients with PNES could be explained by the inability to focus on a given task (53). However, past findings regarding attention abilities in patients with PNES were mainly derived as a byproduct of neurocognitive tests (e.g., Stroop Test, TMT-A, Digit Span).

To the best of our knowledge, to date, only two studies implemented tests exclusively designed to measure attention in patients with PNES. One could show impairments in the continuous performance task (16), another deficits in an RT task (17). Both results point toward altered sustained and selective attention (57,58) in patients with PNES. However, the comparability with the ANT is limited because, although the ANT touches aspects of selective attention, it stems from a different concept frame of attention.

Very recently, Keynejad et al. (59) used the ANT to evaluate attentional control (executive control) in 37 patients with functional neurological disorder (FND; including 16 patients with PNES) compared with HC. They found evidence for deficits in attentional control in patients with FND. However, groups differed significantly with regard to age and education. Furthermore, 59% of patients with FND were under the influence of antidepressants or anticonvulsants, which may have influenced cognitive performance.

Because our study is the first one to apply the ANT in patients with PNES and in a carefully matched HC group, our (negative) results have to be interpreted with caution. Replication is needed before definite conclusions can be drawn. It may be that patients with PNES do not have impaired conflict resolution capacities. It may be that they do but profit from the fact that frequent interference trials (as present in the ANT) can be anticipated, which in turn can improve performance on conflict resolution tasks (60). Furthermore, impaired selection of information from sensory input may be impaired in patients with PNES and, if replicated, would be in line with the ICM.

Although all of these studies, including the present one, assessed cognitive function in resting conditions, there is evidence for altered EF in patients with PNES under stressful conditions (e.g., working memory (11)). Given the fact that stress is thought to play a crucial role in the development of PNES (7), this could mean that other aspects of EFs could deteriorate after stress induction as well.

Furthermore, whereas we measured “cold” EF, a recent study found a significant effect regarding EF of patients with PNES in an emotional go/no-go task (combining an inhibition task with an emotional processing task) (18).

Our study has several strengths. Patients and controls were carefully matched with respect to age, sex, and education. We

assessed comorbid psychopathology to assess the influence of depression, childhood trauma, and dissociation on cognitive function. None of the patients with PNES had comorbid epilepsy, so we could rule out the effects of epilepsy and antiepileptic medication.

Several limitations have to be taken into account: We assessed childhood trauma retrospectively and did not use an interview but a self-report questionnaire instead. The CTQ is a widely used and well-established measure (31); however, there has been some debate about it because it is a retrospective and “subjective” measure and thus prone to possible memory bias. Furthermore, because of the cross-sectional design, we cannot make inferences about causality. We did not assess state dissociation. Lastly, cognitive function was assessed in resting condition, inducing stress and/or symptoms may have yielded different results.

In sum, our study suggests that short-term and working memory as well as set-shifting ability are impaired in patients with PNES, whereas attention does not seem to be compromised, at least under resting conditions. Second, adjusting for childhood trauma seems to be relevant when assessing cognitive functions of patients with PNES and should be part of future neurocognitive studies.

Source of Funding and Conflicts of Interests: This study was supported by the “Else Kröner Fresenius Stiftung” (grant number 2016_AI78) and the “Heidehof-Stiftung” (grant number 59087.01.2/2.16, 17, and 18). The authors report no conflict of interest.

Ethical Standards: The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

REFERENCES

- Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2015;46:60–5.
- LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2013;54:53–67.
- Hubsch C, Baumann C, Hingray C, Gospodaru N, Vignal J-P, Vespignani H, Maillard L. Clinical classification of psychogenic non-epileptic seizures based on video-EEG analysis and automatic clustering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:955–60.
- World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th ed. 2004. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>. Accessed June 11, 2020.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. 2013. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>. Accessed June 11, 2020.
- Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev* 2016;47:55–70.
- Reuber M, Brown RJ. Understanding psychogenic nonepileptic seizures—phenomenology, semiology and the Integrative Cognitive Model. *Seizure* 2017;44:199–205.
- Bakvis P, Roelofs K, Kuyk J, Edelbroek PM, Swinkels WA, Spinhoven P. Trauma, stress, and preconscious threat processing in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2009;50:1001–11.
- Bakvis P, Spinhoven P, Roelofs K. Basal cortisol is positively correlated to threat vigilance in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2009;16:558–60.
- van der Kruis SJ, Vonck KE, Langereis GR, Feijs LM, Bodde NM, Lazeron RH, Carrette E, Boon PA, Backes WH, Jansen JF, Aldenkamp AP, Cluitmans PJ. Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: analysis of heart rate variability. *Epilepsy Behav* 2016;54:14–9.
- Bakvis P, Spinhoven P, Putman P, Zitman FG, Roelofs K. The effect of stress induction on working memory in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2010;19:448–54.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000;41:49–100.
- Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* 2013;64:135–68.
- Kane MJ, Engle RW. The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev* 2002;9:637–71.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25–42.
- Simani L, Roozbeh M, Rostami M, Pakdaman H, Ramezani M, Asadollahi M. Attention and inhibitory control deficits in patients with genetic generalized epilepsy and psychogenic nonepileptic seizure. *Epilepsy Behav* 2020;102:106672.
- O’Brien FM, Fortune GM, Dicker P, O’Hanlon E, Cassidy E, Delanty N, Garavan H, Murphy KC. Psychiatric and neuropsychological profiles of people with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2015;43:39–45.
- Jungilligens J, Wellmer J, Schlegel U, Kessler H, Axmacher N, Popkrov S. Impaired emotional and behavioural awareness and control in patients with dissociative seizures. *Psychol Med* 2019;1–9.
- Binder LM, Kindermann SS, Heaton RK, Salinsky MC. Neuropsychologic impairment in patients with nonepileptic seizures. *Arch Clin Neuropsychol* 1998;13:513–22.
- Strutt AM, Hill SW, Scott BM, Uber-Zak L, Fogel TG. A comprehensive neuropsychological profile of women with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2011;20:24–8.
- Pick S, Mellers JDC, Goldstein LH. Implicit attentional bias for facial emotion in dissociative seizures: additional evidence. *Epilepsy Behav* 2018;80:296–302.
- Demir S, Çelikel FÇ, Taycan SE, Etukan I. Neuropsychological assessment in conversion disorder. *Turk Psikiyatri Derg* 2013;24:75–83.
- Brown LB, Nicholson TR, Aybek S, Kanaan RA, David AS. Neuropsychological function and memory suppression in conversion disorder. *J Neuropsychol* 2014;8:171–85.
- Kozłowska K, Palmer DM, Brown KJ, Scher S, Chudleigh C, Davies F, Williams LM. Conversion disorder in children and adolescents: a disorder of cognitive control. *J Neuropsychol* 2015;9:87–108.
- Hammond-Tooke GD, Grajeda FT, Macrorie H, Franz EA. Response inhibition in patients with functional neurological symptom disorder. *J Clin Neurosci* 2018;56:38–43.
- Hingray C, Biberon J, El-Hage W, de Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:263–9.
- McKinnon MC, Boyd JE, Frewen PA, Lanius UF, Jetly R, Richardson JD, Lanius RA. A review of the relation between dissociation, memory, executive functioning and social cognition in military members and civilians with neuropsychiatric conditions. *Neuropsychologia* 2016;90:210–34.
- Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:2029–40.
- Ludwig L, Pasman JA, Nicholson T, Aybek S, David AS, Tuck S, Kanaan RA, Roelofs K, Carson A, Stone J. Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Lancet Psychiatry* 2018;5:307–20.
- Danese A, Moffitt TE, Arseneault L, Bleiberg BA, Dinardo PB, Gandelman SB, Houts R, Ambler A, Fisher HL, Poulton R, Caspi A. The origins of cognitive deficits in victimized children: implications for neuroscientists and clinicians. *Am J Psychiatry* 2017;174:349–61.
- Bemstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27:169–90.
- Carlson EB, Putnam FW. An update on the Dissociative Experiences Scale. *Dissociation* 1993;6:16–27.
- Spitzer C, Mestel R, Klingelhöfer J, Gänssle M, Freyberger HJ. Screening and measurement of change of dissociative psychopathology: psychometric properties of the short version of the Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen (FDS-20). *Psychother Psychosom Med Psychol* 2004;54:165–72.
- Nijenhuis ER, Spinhoven P, Van Dyck R, Van Der Hart O, Vanderlinden J. The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis* 1996;184:688–94.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606–13.
- Fan J, McCandless BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 2002;14:340–7.
- Eriksen BA, Eriksen CW. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys* 1974;16:143–9.
- Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 1980;32:3–25.
- Wechsler D. WAIS-IV Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.
- Field AP. Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2018.
- Efron B, Tibshirani R. An Introduction to the Bootstrap. New York, NY: Chapman & Hall; 1993:436 (Monographs on Statistics and Applied Probability).
- Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. England, United Kingdom: Routledge; 2013.
- Rosnow RL, Rosenthal R. Computing contrasts, effect sizes, and counterfactuals on other people’s published data: General procedures for research consumers. *Psychol Methods* 1996;1:331–40.

44. Aupperle RL, Melrose AJ, Stein MB, Paulus MP. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology* 2012;62:686–94.
45. Fay-Stammach T, Hawes DJ, Meredith P. Parenting influences on executive function in early childhood: a review. *Child Dev Perspect* 2014;8:258–64.
46. Spann MN, Mayes LC, Kalmar JH, Guiney J, Womer FY, Pittman B, Mazure CM, Sinha R, Blumberg HP. Childhood abuse and neglect and cognitive flexibility in adolescents. *Child Neuropsychol* 2012;18:182–9.
47. Chu JA, Ganzel BL. Memories of childhood abuse: dissociation, amnesia, and corroboration. *Am J Psychiatry* 1999;7.
48. Briere J, Spinazzola J. Phenomenology and psychological assessment of complex posttraumatic states. *J Trauma Stress* 2005;18:401–12.
49. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. San Diego, CA: Elsevier; 1974:47–89. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1). Accessed June 11, 2020.
50. Schoofs D, Preuß D, Wolf OT. Psychosocial stress induces working memory impairments in an n-back paradigm. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:643–53.
51. Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci* 2010;14:317–24.
52. Jha AP, Stanley EA, Kiyonaga A, Wong L, Gelfand L. Examining the protective effects of mindfulness training on working memory capacity and affective experience. *Emotion* 2010;10:54–64.
53. Willment K, Hill M, Baslet G, Loring DW. Cognitive impairment and evaluation in psychogenic nonepileptic seizures: an integrated cognitive-emotional approach. *Clin EEG Neurosci* 2015;46:42–53.
54. Ishigami Y. The Attention Network Test—Interaction (ANT-I): reliability and validity in healthy older adults. *Exp Brain Res* 2016;14.
55. Habekost T, Petersen A, Vangkilde S. Testing attention: comparing the ANT with TVA-based assessment. *Behav Res Methods* 2014;46:81–94.
56. MacLeod JW, Lawrence MA, McConnell MM, Eskes GA, Klein RM, Shore DI. Appraising the ANT: psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology* 2010;24:637–51.
57. Tinus TP. The Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test as a neuropsychological measure. *Arch Clin Neuropsychol* 2003;18:439–54.
58. Coull JT, Frith CD, Frackowiak RSJ, Grasby PM. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 1996;34:1085–95.
59. Keynejad RC, Fenby E, Pick S, Moss-Morris R, Hirsch C, Chalder T, Hughes AM, Nicholson TR. Attentional processing and interpretative bias in functional neurological disorder. *Psychosom Med* 2020;82:586–92.
60. Burgess GC, Braver TS. Neural mechanisms of interference control in working memory: effects of interference expectancy and fluid intelligence. *PLoS One* 2010;5:e12861.

8. Lebenslauf

9. Publikationsliste

Hamouda, K., Senf-Beckenbach, P. A., Gerhardt, C., Irorutola, F., Rose, M., & Hinkelmann, K. (2021). Executive Functions and Attention in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures Compared With Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatic Medicine*, *83*(8), 880–886.

Impact Factor: 4.3 (in 2021)

Gerhardt, C., Hamouda, K., Irorutola, F., Rose, M., Hinkelmann, K., Buchheim, A., & Senf-Beckenbach, P. (2021). Insecure and Unresolved/Disorganized Attachment in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*, *62*(3), 337–344.

Impact Factor: 2,4. (in 2021)

Irorutola, F., Gerhardt, C., Hamouda, K., Rose, M., Hinkelmann, K., & Senf-Beckenbach, P. (2020). Emotional and cognitive empathy in patients with non-epileptic seizures. *Seizure*, *81*, 280–286.

Impact Factor: 3,2 (in 2020)

Senf-Beckenbach, P., Hamouda, K., Irorutola, F., Gerhardt, C., Rose, M., & Hinkelmann, K. (2020). Ictal level of awareness in psychogenic nonepileptic seizures correlates with the experience of traumatic events in childhood: A cross sectional study. *Epilepsy & Behavior*, *112*, 107492.

Impact Factor: 2,9 (in 2021)

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, welche mich in den vergangenen Jahren bei der Arbeit an dieser Dissertation unterstützt und diese Arbeit dadurch möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Kim Hinkelmann aus der Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik der Charité Campus Benjamin Franklin (CBF) für die umfangreiche Zusammenarbeit in den letzten 4 Jahren, die fortwährende wissenschaftliche Förderung und eine insgesamt exzellente Betreuung basierend auf einer großen Expertise. Vielen Dank für die Beantwortung meiner Fragen, das stets kritische und konstruktive Feedback und die Hilfe bei Problemen in meiner noch jungen wissenschaftlichen Karriere.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Dr. Philine Anna Senf-Beckenbach aus der Klinik für Psychosomatik der Charité Campus Mitte (CCM) für die ausgezeichnete Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen bezüglich der vergangenen und potenziell zukünftigen wissenschaftlichen Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Kooperationspartnern Freddy Irorutola und Carola Gerhardt bedanken. Ich habe sehr von der unkomplizierten und produktiven Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe profitiert und die gemeinsame Zeit als Kollegen sehr genossen.