

DISSERTATION

Kognitiv-motorische Interferenz bei Multipler Sklerose und der
Zusammenhang mit kognitiven und motorischen
Einschränkungen

Cognitive-motor interference in multiple sclerosis and its
relation to cognitive and motor impairment

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Patrik Althoff

Erstbetreuung: PD Dr. med. Tanja Schmitz-Hübsch

Datum der Promotion: 30.06.2024

Vorwort

Teilergebnisse der Arbeit wurden in Form von Abstracts beziehungsweise Posterpräsentationen 2018 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie dem Kongress des Europäischen Komitees für Behandlung und Forschung bei Multipler Sklerose (ECTRIMS) veröffentlicht:

P. Althoff, L. Schäfer, F. Rosenthal, I. Hofmann, B. King, D. Drebinger, F. C. Oertel, N. Ayadi, K. Otte, R. M. Gieß, J. Bellmann-Strobl, C. Heesen, F. Paul, A. U. Brandt, J. P. Stellmann, T. Schmitz-Hübsch, L. Rasche, Der Zusammenhang kognitiv-motorischer Interferenz mit Erkrankungssymptomen bei MS, Fachkongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 02.11.2018, Berlin

P. Althoff, L. Schäfer, F. Rosenthal, B. King, D. Drebinger, F. C. Oertel, N. Ayadi, K. Otte, R. M. Gieß, J. Bellmann-Strobl, C. Heesen, F. Paul, A. U. Brandt, J. P. Stellmann, T. Schmitz-Hübsch, L. Rasche, Cognitive-motor interference in multiple sclerosis and its relation to cognitive and motor impairment, Kongress 2018 des Europäischen Komitees für Behandlung und Forschung bei Multipler Sklerose (ECTRIMS), 12.10.2018, Berlin.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstrakt	8
Abstract	10
1. Einleitung	11
1.1 <i>Dual task</i> und kognitiv-motorische Interferenz	11
1.2 Messaufbau zur Untersuchung der kognitiv-motorischen Interferenz	12
1.2.1 Motorische Aufgaben im <i>dual task</i> Versuchsaufbau	13
1.2.2 Kognitive Aufgaben im <i>dual task</i> Versuchsaufbau	14
1.2.3 Quantifizierung der Leistung im <i>dual task</i> Versuchsaufbau	15
1.2.4 Berechnung von Veränderungen der Leistung (<i>dual task cost</i>) im <i>dual task</i> Versuch	16
1.3 Erwartete Verhaltensänderung bei HC im <i>dual task</i> Versuch	17
1.4 Kognitiv-motorische Interferenz bei Probandinnen und Probanden mit Multipler Sklerose	19
2. Zielsetzung	25
3. Methoden	26
3.1 Ethikerklärung	26
3.2 Studienpopulation	26
3.3 Datenauswahl und Qualitätskontrolle	28
3.4 Erhobene Daten	30
3.4.1 Demografische Daten und Erhebung des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus	30

3.4.2 <i>Dual task</i> Posturografie	31
3.5 Statistik	34
3.5.1 Vorverarbeitung	34
3.5.2 Analyse.....	37
4. Ergebnisse.....	43
4.1 Populationsbeschreibung.....	43
4.2 Motorisches und kognitives Funktionsniveau im Gruppenvergleich	44
4.3 Motorische und kognitive Leistung in der <i>dual task</i> Posturografie im Gruppenvergleich.....	46
4.4 Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den jeweiligen Bedingungen in der <i>dual task</i> Posturografie	48
4.5 Korrelation der Leistungsveränderungen in der <i>dual task</i> Posturografie mit dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau und der Erkrankungsschwere	52
4.6 Gruppenvergleiche mit motorischer DT Ratio EO kleiner und größer 2	55
5. Diskussion	61
Referenzen	72
Anhang	78
1. Eidesstattliche Versicherung.....	78
2. Lebenslauf	79
3. Publikationsliste	81
4. Danksagung.....	82
5. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der HC und PmMS	43
Tabelle 2: Motorisches und kognitives Funktionsniveau der HC und PmMS im Gruppenvergleich.	45
Tabelle 3: Ergebnisse der motorischen und kognitiven Leistung im dual task Versuch im Gruppenvergleich	47
Tabelle 4: Darstellung der Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistungen zwischen den einzelnen Bedingungen	48
Tabelle 5: Ergebnisse der Korrelationsanalyse.	52
Tabelle 6: Vergleich demographischer Daten sowie des kognitiven und motorischen Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden mit einer motorischen dual task Ratio EO kleiner und größer als 2.....	57
Tabelle 7: Vergleich der absoluten Ergebnisse der Posturografieuntersuchung von Probandinnen und Probanden mit einer motorischen dual task Ratio EO kleiner und größer als 2	58
Tabelle 8: Vergleich der relativen Leistungsveränderung der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den Bedingungen der dual task Posturografie von Probandinnen und Probanden mit einer motorischen dual task Ratio EO kleiner und größer als 2	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kuratierung der Messdaten durch eine systematische Qualitätskontrolle vor der Auswertung	28
Abbildung 2: Darstellung der erhobenen Tiefendaten der dual-task Posturographie als Überlagerungsbild zur Qualitätskontrolle.....	29
Abbildung 3: Versuchsaufbau der dual task Posturografie	31
Abbildung 4: Messdurchlauf der dual task Posturografie.....	32
Abbildung 5: Messbedingungen der dual task Posturografie.....	33
Abbildung 6: Berechnungen der Veränderungen der motorischen Leistung durch die kognitive und motorische Herausforderung.....	36
Abbildung 7: Histogramm der motorischen dual task Ratio EO für HC und PmMS.....	41
Abbildung 8: Darstellung der Verteilung der untersuchten Daten in Form von Histogrammen	42
Abbildung 9: motorische Leistungsveränderung zwischen den jeweiligen Bedingungen	49
Abbildung 10: Auswirkung der motorischen Herausforderung (Augenschluss) auf die kognitive Leistung.....	50
Abbildung 11: grafischer Vergleich nichtsignifikanter, jedoch nomineller Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit motorischer dual task Ratio EO kleiner / größer 2.....	60

Abkürzungsverzeichnis

HC	<i>Healthy Control</i> Gesunde Probandinnen und Probanden
MS	Multiple Sklerose
PmMS	Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose
RRMS	<i>Relapsing-Remitting</i> Multiple Sklerose
SPMS	Sekundär Progressive Multiple Sklerose
PPMS	Primär Progressive Multiple Sklerose

Posturografie

CMI	Kognitiv-motorische Interferenz
MSV3D	<i>Mean angular sway velocity in 3 dimensions</i> mittlere Winkelgeschwindigkeit des Körperschwankens in drei Dimensionen In °/sec
ST	<i>Single Task</i>
DT	<i>Dual Task</i>
EO	<i>Eyes Open</i> Offene Augen
EC	<i>Eyes Closed</i> Geschlossene Augen
RR	Romberg Ratio
Motor. DTR	Motorische <i>Dual Task</i> Ratio
Cogn. DTR	Kognitive <i>Dual Task</i> Ratio
SMSW	<i>Short distance maximum walking speed</i> Maximale Gehgeschwindigkeit auf kurzer Distanz in m/s

Klinische Tests

SDMT	<i>Symbol digit modalities test</i>
EDSS	<i>Extended disability status scale</i>

Abstrakt

Einleitung: Kognitiv-motorische Interferenz (CMI) erklärt Veränderungen der Leistung kognitiver oder motorischer Aufgaben, wenn diese gleichzeitig ausgeführt werden, im Vergleich zur alleinigen Ausführung. Sowohl bei gesunden Probandinnen und Probanden (HC) als auch bei Patientinnen und Patienten mit MS (PmMS) konnte eine CMI nachgewiesen werden kann, jedoch ist die Datenlage begrenzt und widersprüchlich. Das erschwert die genaue Bewertung des Einflusses von motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen auf die CMI.

Zielsetzung: Ziel der Studie war es, kognitive und motorische Leistungsveränderungen durch CMI bei PmMS und HC nachzuweisen, zwischen den Gruppen zu vergleichen und explorativ den Einfluss des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus auf CMI zu analysieren.

Methoden: Die analysierten Daten stammen aus einer Interventionsstudie und vier Beobachtungsstudien, die Einschlusskriterien variierten je nach Studie. Die Daten wurden nach vordefinierten Kriterien ausgewählt und es wurde eine systematische Qualitätskontrolle durchgeführt. Insgesamt wurden Daten von 113 PmMS und 42 HC analysiert. Erhoben wurden demografische Daten sowie Parameter zur Darstellung des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus. In dem Versuchsaufbau wurde die motorische und kognitive Leistung im Stehen sowie nach Hinzunahme einer kognitiven, motorischen oder kombiniert kognitiv-motorischen Herausforderung erhoben. Im Anschluss wurden Veränderungen zwischen den jeweiligen Bedingungen berechnet und als Ratio zur Ausgangsbedingung ausgedrückt.

Ergebnisse: Es zeigte sich bei HC und PmMS eine gleichwertige Veränderung der motorischen und kognitiven Leistung durch eine kognitive oder kombiniert kognitiv-motorische Herausforderung. Eine stärkere Abnahme der kognitiven Leistung korrelierte bei PmMS mit einem geringeren kognitiven und motorischen Funktionsniveau. Eine Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive oder kombiniert kognitiv-motorische Herausforderung trat vor allem bei PmMS und HC mit besserem kognitivem und motorischem Funktionsniveau auf. Eine Kombination beider Aufgaben führte insgesamt zu keiner weiteren Veränderung der motorischen Leistung bei gleichzeitiger Abnahme der kognitiven Leistung.

Diskussion: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Einfluss der CMI kein krankheitsspezifischer Effekt ist, sondern vielmehr Ausdruck von individuell unterschiedlichen Adaptationsstrategien abhängig von dem jeweiligen motorischen und kognitiven Funktionsniveau ist. Es zeigte sich eine Priorisierung der motorischen Aufgabe bei PmMS mit niedrigerem kognitivem und motorischem Funktionsniveau, wahrscheinlich zur Vermeidung von Sturzereignissen. Dagegen erfolgte bei PmMS mit besserem kognitivem und motorischem Funktionsniveau eine Priorisierung der kognitiven Aufgabe zu Lasten der aktiven posturalen Kontrolle. Weitere Forschung könnte dazu beitragen, Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit erhöhter Sturzneigung zu identifizieren.

Abstract

Introduction: Cognitive-motor interference (CMI) explains changes in the performance of cognitive or motor tasks when they are executed simultaneously compared to their individual execution. CMI has been observed in both healthy individuals (HC) and patients with multiple sclerosis (PmMS), but the available data is limited and contradictory, making it challenging to accurately assess the influence of motor and cognitive impairments on CMI.

Objective: The aim of this study was to illustrate cognitive and motor performance changes due to CMI in PmMS and HC, compare them between groups and exploratively analyse the influence of motor and cognitive functioning on CMI.

Methods: The analysed data derived from one intervention study and four observational studies, with inclusion criteria varying across the studies. The data were selected based on predefined criteria and a systematic quality control was conducted. A total of 113 PmMS and 42 HC were included in the analysis. Demographic data and parameters representing motor and cognitive functioning were collected. The experimental setup involved assessing motor and cognitive performance in a standing position with the addition of a cognitive, motor, or combined cognitive-motor challenge. Subsequently, changes between the respective conditions were calculated and expressed as a ratio to the baseline condition.

Results: Comparable changes in motor and cognitive performance due to cognitive or combined cognitive-motor challenges were observed in both HC and PmMS. A significant reduction in cognitive performance correlated with lower levels of cognitive and motor functioning in PmMS. An increase in body sway due to a cognitive or combined cognitive-motor challenge was primarily observed in PmMS and HC with better cognitive and motor functioning. Combining both tasks did not result in further changes in motor performance overall but led to a decrease in cognitive performance.

Discussion: The results suggest that the influence of CMI is not a disease-specific effect but rather reflects individually different adaptation strategies depending on the specific motor and cognitive functioning levels. PmMS with lower cognitive and motor functioning prioritized the motor task, likely to avoid falling events. In contrast, PmMS with better cognitive and motor functioning prioritized the cognitive task at the expense of active postural control. Further research could help identify subgroups of patients with an increased risk of falls.

1. Einleitung

1.1 *Dual task* und kognitiv-motorische Interferenz

Im Alltag kommt es häufig vor, dass Menschen mehrere Tätigkeiten gleichzeitig ausüben: Wenn beim Gehen beispielsweise eine kurze Nachricht geschrieben wird, Preise beim Einkaufen berechnet werden, Zeitung beim Stehen im Bus gelesen wird oder die Uhrzeit auf dem Weg zu einem wichtigen Termin überprüft wird. Wenn, wie in den aufgezählten Beispielen, zwei Aufgaben unterschiedlicher neuronaler Domänen gleichzeitig ausgeführt werden, erfüllt dies das Kriterium einer „*dual-task*“ (DT) Situation. (1) Führen diese Situationen dazu, dass sich die Leistung einer oder beider Aufgaben verändert, verglichen mit der Leistung bei alleiniger Ausführung einer Aufgabe („*single-task* Bedingung“, ST), wird die Veränderung der Leistung als *dual-task cost* beschrieben. *Dual-task cost*, der sich im Speziellen aus der gleichzeitigen Durchführung einer kognitiven und motorischen Aufgabe ergibt, wird durch den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz (*Cognitive-Motor Interference*, CMI) beschrieben. (2)

Das Dual-Task Phänomen wird schon seit mehreren Jahrzehnten bei gesunden Probandinnen und Probanden (*Healthy Controls*, HC) untersucht mit zunehmendem Fokus im Speziellen auch auf den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz. (2, 3) In einer Studie beispielsweise führten HC eine räumlich-visuelle und eine nicht-räumlich-visuelle Gedächtnisaufgabe sowohl im Sitzen als auch im Stehen durch, um den Einfluss der veränderten motorischen Bedingung auf die Bewältigung der kognitiven Aufgaben zu untersuchen. In diesem konkreten Beispiel zeigte sich eine Abnahme der kognitiven Leistung in der visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe bei Durchführung im Stehen im Vergleich zum Sitzen. Somit konnte eine kognitiv-motorische Interferenz bei gesunden Probandinnen und Probanden nachgewiesen werden.

Doch auch im klinischen Kontext kam es zu einer zunehmenden Untersuchung des *dual-task* Phänomens. Eine frühe Studie wurde beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit Frontalhirnläsionen durchgeführt. Es sollte untersucht werden, inwiefern sich Einschränkungen der Exekutivfunktion auf die gleichzeitige Ausübung unterschiedlicher Aufgaben auswirken. (4) In dieser Studie führten die Patientinnen und Patienten zwei

kognitive Aufgaben durch: Zum einen eine Gedächtnisaufgabe (Erinnern von Zahlenreihen) und zum anderen eine Verfolgungsaufgabe (Durchstreichen von Boxen einem festgelegten Pfad entlang). Beide Aufgaben wurden jeweils allein und in Kombination miteinander durchgeführt. Hier konnte ein *dual-task cost* mit einer Abnahme der Leistung von der *single-task* zur *dual-task* Bedingung nachgewiesen werden. Da der Effekt vor allem in der Erkrankungsgruppe mit Einschränkungen der Exekutivfunktion auftrat, wurde der *dual-task cost* in diesem Fall als krankheitsspezifischer Effekt einer exekutiven Dysfunktion interpretiert.

Um Leistungsveränderungen durch den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz letztlich reliabel quantifizieren und vergleichbar zwischen Populationen untersuchen zu können, etablierte sich ein Messaufbau mit gezielter Kombination von Standardaufgaben, auf welchen im Folgenden weiter eingegangen wird.

1.2 Messaufbau zur Untersuchung der kognitiv-motorischen Interferenz

Um den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz zu untersuchen, müssen zunächst eine kognitive und eine motorische Aufgabe definiert werden. Diese sollten im Untersuchungsablauf jeweils unabhängig voneinander und im Verlauf der Untersuchung gleichzeitig durchgeführt werden. Dabei wird bestenfalls sowohl die Leistung der motorischen als auch der kognitiven Aufgabe mithilfe geeigneter Messinstrumente quantifiziert. Mit diesem Versuchsaufbau kann die absolute Leistung der motorischen und kognitiven Aufgabe sowohl in der *single-task* als auch unter der *dual-task* Bedingung beschrieben werden. Darauf aufbauend ist es möglich, Veränderungen der Leistung von der *single-* zur *dual-task* Bedingung zu berechnen. (5)

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Komplexität der motorischen oder kognitiven Aufgabe durch zusätzliche motorische oder kognitive Herausforderungen im Untersuchungsablauf zu erhöhen.

1.2.1 Motorische Aufgaben im *dual task* Versuchsaufbau

Als motorische Standardaufgaben haben sich vor allem Gang- und Standaufgaben etabliert. Diese sind einfach zu quantifizieren, die Ergebnisse leicht zu reproduzieren und die Aufgaben sind innerhalb vieler Studienpopulationen durchführbar. (2, 6, 7)

Die Komplexität der jeweiligen Aufgabe lässt sich variieren, indem beispielsweise die Anforderung an die posturale Kontrolle erhöht wird. Die posturale Kontrolle wird durch verschiedene neurologische Schaltkreise reguliert, sie entsteht durch konstantes Feedback zwischen mehreren Ebenen des zentralen Nervensystems (Rückenmark, Hirnstamm, Kleinhirn). In diesen neuronalen Zentren gehen zusätzliche sensorische Informationen, wie taktile, visuelle und vestibuläre Reizeindrücke, mit ein. Daraus resultiert eine Adaptation der Körperhaltung auf verschiedene Anforderungen und Umweltveränderungen mittels Steuerung der posturalen Muskulatur.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die posturale Kontrolle ist die Breite der Standbasis, das heißt der Spurbreite beim Gehen oder der Fußposition im Stehen.

Eine eher einfache motorische Anforderung an die Haltungskontrolle ist beispielsweise der Wechsel von einer sitzenden Position in den Stand. (2) Durch Veränderungen der Fußpositionen wird eine zusätzliche Zunahme der motorischen Anforderung vom natürlichen Stehen zum Stehen mit geschlossenen Füßen, zum Tandemstand bis zum Stehen auf einem Bein erreicht. (8)

Ein weiterer Weg, die motorische Aufgabe zu erschweren, ist es, den Untergrund und damit die somatosensorischen Informationen aus der Peripherie zu verändern. So kann die Schwierigkeit der motorischen Aufgabe des Gehens oder Stehens erhöht werden, indem diese beispielsweise entsprechend etablierten neurologischen Testverfahren auf einem Schaumstoffuntergrund durchgeführt werden (*standing on foam*). (8)

Um die Komplexität der motorischen Aufgabe des Gehens oder Stehens weiter zu erhöhen, wird entsprechend des etablierten Romberg-Stehversuchs der Augenschluss genutzt. Fällt durch den Augenschluss der visuelle Input als wichtiger Teil der sensorischen Informationen weg, führt dies zu einer Verringerung der posturalen Stabilität, die in individuell unterschiedlichem Ausmaß kompensiert werden kann. Studien

konnten zeigen, dass auch HC im Romberg-Stehversuch eine Zunahme im Körperschwanken nach Augenschluss zeigen. (9)

1.2.2 Kognitive Aufgaben im *dual task* Versuchsaufbau

Um den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz zu untersuchen, wird neben der standardisierten motorischen Aufgabe eine zusätzliche, gut standardisier- und quantifizierbare, kognitive Aufgabe benötigt.

Eine häufig gewählte Aufgabe ist dabei die Wortlistengenerierung (*Word List Generation*, WLG), bei der möglichst viele Wörter einer bestimmten Kategorie in einer begrenzten Zeit aus dem Gedächtnis aufzusagen sind. (10, 11, 12)

Außerdem wird die Aufgabe des alternierenden Alphabets (*alternate alphabet*) genutzt. Hier werden Probandinnen und Probanden gebeten, Buchstaben des Alphabets nach einem bestimmten, vorgegebenen Muster aufzusagen, wie beispielsweise nur jeden zweiten Buchstaben zu nennen. (13)

Weitere etablierte Aufgaben sind Subtraktionsaufgaben, insbesondere die serielle Subtraktion in Dreier- oder Siebenschritten. (14, 15, 16)

Es werden auch Aufgaben, die die Exekutivfunktion testen, genutzt, um die kognitiv-motorische Interferenz zu untersuchen. Ein Beispiel dafür ist die Stroop-Aufgabe (*stroop task*). Dabei werden Farbwörter in unterschiedlichen, zur Wortbedeutung inkongruenten, Farben präsentiert und die Probandinnen und Probanden werden gebeten, die Wörter vorzulesen bzw. die jeweilige Farbe zu nennen, ohne sich dabei durch den interferierenden Reiz beeinflussen zu lassen. (17, 18)

Prinzipiell kann jede kognitive Aufgabe im Stillen durchgeführt werden oder die Zwischenergebnisse werden laut aufgesagt. Während das stille Durchführen der kognitiven Aufgabe zu einer Reduktion ungewollter motorischer Artefakte führen kann, ist hierbei keine reliable Überprüfung der kognitiven Leistung während des Versuchs möglich.

1.2.3 Quantifizierung der Leistung im *dual task* Versuchsaufbau

Nach der Auswahl einer geeigneten motorischen und kognitiven Aufgabe muss nun die Leistung beider Aufgaben in geeigneter Weise quantifiziert werden.

Zur Quantifizierung der motorischen Leistung im Stehen, also zur Erhebung der posturalen Kontrolle, wird meist die Verlagerung des Körperschwerpunktes oder die Bewegung des Körpers über eine definierte Messzeit, üblicherweise unter 60 Sekunden, erfasst.

Dies erfolgt häufig mithilfe von Kraftplattformen (*force platforms*). Diese erfassen Bewegungen des Körperschwerpunktes (*Center of Pressure, COP*) in zwei Dimensionen. Hieraus lassen sich diverse Ausgangsparameter berechnen, wie das Areal des Körperschwankens (*sway area*) und die Schwankrate (*sway rate*). (19)

Die Quantifizierung der motorischen Leistung im Gehen ist technisch weniger aufwändig. Am häufigsten wird die maximale oder komfortable Gehgeschwindigkeit erhoben. Dazu werden Probandinnen und Probanden entsprechend instruiert, so schnell wie möglich, oder möglichst natürlich in selbstgewähltem Gehtempo, eine festgelegte Strecke zu gehen. Aus der gemessenen Zeit und der Gehstrecke kann die Gehgeschwindigkeit einfach berechnet werden. Weitere Parameter sind die Anzahl der Schritte pro Minute (Kadenz) oder die Untersuchung der Gehphasen, die jedoch eine technisch aufwändigere Ganganalyse erfordert. (20)

Visuo-perzeptive Kameratechnologie bietet ebenfalls eine Möglichkeit, posturale Stabilität, die Gehgeschwindigkeit oder Gangzyklen zu analysieren. Goldstandard ist hier die Verwendung von dreidimensionalen Bewegungsanalysesystemen (z.B. Mx3p VICON, California, USA). (21, 22) Dabei werden manuell Markierungen bestimmter anatomischer Orientierungspunkte an Probandinnen und Probanden vorgenommen, die dann während der Bewegungsausführung von der Kamera erfasst werden. Durch die automatische Erfassung der Bewegung dieser anatomischen Orientierungspunkte lässt sich mithilfe geeigneter Software die Bewegung des Körpers im Raum quantifizieren. Es werden aber beispielsweise auch Infrarot-Tiefenkameras aus der Unterhaltungselektronik genutzt. (23, 24, 25) Diese bieten den Vorteil eines geringen Messaufwandes durch algorithmisch, aus den Signalen selbst erstellte, anatomische

Orientierungspunkte, sodass im Vorfeld kein manuelles Anbringen von Markierungen notwendig ist.

Eine weitere Alternative ist die Nutzung von Akzelerometern. Dabei handelt es sich um Beschleunigungssensoren, die beispielsweise in Form eines Armbands oder am Gürtel getragen am Körper der Probandinnen und Probanden angebracht werden und die Beschleunigung des Körpers im Raum erfassen. Somit lässt sich auch mit dieser Technologie die Bewegung des Körperschwerpunktes im Stehen, die Gehgeschwindigkeit oder die Anzahl an Schritten quantifizieren. (26) Während sich Akzelerometer durch ihre Praktikabilität vor allem für den Alltag zur Gewinnung von Langzeitdaten eignen, ist der Informationsgewinn für einen Messablauf von kurzer Dauer im Vergleich zu den optischen Systemen weniger genau.

Die Messung der kognitiven Leistung erfordert meist kein aufwändiges technisches Instrumentarium, sondern wird direkt vom Untersucher dokumentiert. Dabei ist die Angabe mehrerer Parameter möglich: Am gängigsten wird die Anzahl der (richtigen) Ergebnisse der jeweiligen Aufgabe berichtet: So kann im Test der Wortlistengenerierung die Anzahl der genannten Wörter oder im Falle der seriellen Subtraktion die Anzahl der Rechenschritte berichtet werden. (12, 14) Manche Studien berichten ebenfalls die Reaktionszeit, beispielsweise im Stroop-Test. (27) Eine Quantifizierung der Leistung in der kognitiven Aufgabe und eine damit verbundene Untersuchung der kognitiven Leistungsveränderung von der *single-* zur *dual task* Bedingung erfolgte im Vergleich zu der motorischen Aufgabe in der bisherigen Forschung jedoch eher selten. (20, 28)

1.2.4 Berechnung von Veränderungen der Leistung (*dual task cost*) im *dual task* Versuch

Um auszudrücken, inwiefern sich die motorische oder kognitive Leistung von der *single-* zur *dual task* Situation verändert, werden verschiedene Maßangaben zur Beschreibung verwendet. Bei der Beschreibung der Leistungsveränderung sollte das gewählte Messparadigma und die Verteilung der Daten berücksichtigt werden. (4)

Die Veränderung kann prinzipiell ausgedrückt werden als:

- Differenz (Leistung Aufgabe im DT – Leistung Aufgabe im ST)
- Ratio (Leistung Aufgabe im DT / Leistung Aufgabe im ST)
- Prozentuale Änderung $((\text{Leistung DT} - \text{Leistung ST}) / \text{Leistung ST}) \times 100\%$

1.3 Erwartete Verhaltensänderung bei HC im *dual task* Versuch

Bereits seit vielen Jahrzehnten wurden *dual-task* Situationen in unterschiedlichsten Konstellationen in einer Vielzahl von Studien bei HC untersucht. (2, 3) Die Autoren eines aktuellen Reviews, in welchem Ergebnisse zur kognitiv-motorischen Interferenz bei HC untersucht wurden, benannten neun Verhaltensmuster, die theoretisch aus dem Effekt der CMI resultieren könnten: (29)

- keine Interferenz (Keine Veränderung der Leistung der motorischen und kognitiven Aufgabe)
- Verbesserung der kognitiven Leistung im DT bei unveränderter motorischer Leistung
- Verbesserung der motorischen Leistung im DT bei unveränderter kognitiver Leistung
- Verschlechterung der kognitiven Leistung im DT bei unveränderter motorischer Leistung
- Verschlechterung der motorischen Leistung im DT bei unveränderter kognitiver Leistung
- kognitive Priorisierung (Verbesserung der kognitiven Aufgabe bei Verschlechterung der motorischen Aufgabe)
- motorische Priorisierung (Verbesserung der motorischen Aufgabe bei Verschlechterung der kognitiven Aufgabe)
- gleichwertige Interferenz, d.h. Verschlechterung in beiden Aufgaben
- gleichwertige Verbesserung in beiden Aufgaben

Es gibt dabei unterschiedliche Ansätze, die theoretisch möglichen Verhaltensänderungen zu erklären. Eine häufig postulierte Erklärung ist die so genannte Theorie der begrenzten Aufmerksamkeit (*attentional capacity theory*). Diese besagt, dass jeder Mensch über eine begrenzte Kapazität an Ressourcen zum Erhalt der Aufmerksamkeit verfüge. Wenn nun

mehrere Aufgaben gleichzeitig ausgeführt werden, käme es früher oder später zu einem Erreichen dieser individuellen Grenze der Aufmerksamkeitskapazität, was zwangsläufig zu einer Veränderung der Leistung in einer oder beiden Aufgaben führen würde. (30) Darauf baut das Modell der geteilten Kapazität (*capacity sharing model*) auf, welches die Veränderung in der Leistung dadurch zu erklären versucht, dass es beim gleichzeitigen Ausführen mehrerer Aufgaben zu einer Konkurrenz der Ressourcen zur Aufmerksamkeitserhaltung käme. Diese Konkurrenz führe zwangsläufig zu einer Priorisierung einer der beiden Aufgaben. Für diesen Effekt wird eine individuell unterschiedliche Ausprägung angenommen abhängig von zwei Faktoren: der Schwierigkeit der konkurrierenden Aufgaben und der individuellen Kapazität an Ressourcen zum Erhalt der Aufmerksamkeit. (2) Nach dieser Theorie sollte sich also bei entsprechend guter Leistungsfähigkeit anhand der CMI die Schwierigkeit der Aufgabe ablesen lassen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei der Erhebung der CMI mittels Standardaufgaben die individuelle Kapazität zur Bearbeitung konkurrierender Aufgaben bestimmt werden könnte.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist die Flaschenhals-Theorie (*bottle neck theory*): Hier wird die zentrale Informationsverarbeitung sinnbildlich mit einem Flaschenhals verglichen. In diesem Sinne wird hier die Fähigkeit des zentralen Nervensystems zur Informationsverarbeitung beschrieben, mit der mehrere Aufgaben gleichzeitig ausgeführt werden können. Diese Fähigkeit sei individuell begrenzt und limitiere damit die maximal mögliche Geschwindigkeit zur Informationsverarbeitung, wodurch es zwangsläufig zur Veränderung in der Leistung einer oder beider Aufgaben käme. (6)

Während die oben genannten Theorien nur eine theoretische Verschlechterung einer oder beider Aufgaben erklären würden, wird mithilfe des ökologischen Modells (*ecological model*) versucht, auch eine mögliche Verbesserung einer oder beider Aufgaben zu erklären. Das Modell definiert eine stabile posturale Kontrolle als Voraussetzung für die Durchführung jeglicher Form von motorischen und kognitiven Aufgaben. Daraus resultiert eine effiziente, aufgabenspezifische Adaptation der Körperhaltung an die zusätzlich durchzuführende Aufgabe. Dies könne in der Theorie auch zu einer Verbesserung der posturalen Kontrolle führen, wenn dies für die Ausführung der zusätzlichen (kognitiven) Herausforderung notwendig sei. (29, 31)

Auch wenn das *dual task* Phänomen seit mehreren Jahrzehnten in einer Vielzahl von Studien bei HC untersucht wurde, war es bisher aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns nur schwer möglich, die Ergebnisse zu vereinheitlichen. Bisher gelang es nicht, das meist sehr heterogene Verhalten gesunder Probandinnen und Probanden im *dual task* Versuch übereinstimmend darzustellen. Die Autoren eines Reviews zur kognitiv-motorischen Interferenz bei HC kamen zu dem Schluss, dass die Veränderung der Leistung in der motorischen oder kognitiven Aufgabe sowohl von der Komplexität der jeweiligen Aufgaben als auch von dem individuellen kognitiven Funktionsniveau der Probandinnen und Probanden abhängt. Somit kann die Veränderung der Leistung der motorischen und kognitiven Aufgabe unterschiedlich stark ausgeprägt sein, was ein Ausdruck von individuell unterschiedlichen Strategien zur Bewältigung der *dual-task* Aufgabe darstellen könnte. Am häufigsten scheint jedoch eine Abnahme der Leistung einer oder beider Aufgaben beobachtet zu werden. Die Autoren wiesen dabei ebenso auf wesentliche Limitationen für die Interpretation der Datenlage hin, wie beispielsweise fehlende Angaben zur kognitiven Leistung im *dual-task* Versuch sowie auf fehlende Standardisierung der motorischen und kognitiven Aufgaben. (29)

1.4 Kognitiv-motorische Interferenz bei Probandinnen und Probanden mit Multipler Sklerose

Es besteht wie oben beschrieben die Annahme, dass die Ausprägung der kognitiv-motorischen Interferenz mit individuellen Ressourcen zur Aufmerksamkeitserhaltung zusammenhängt. (29) Da diese Ressourcen zur Aufmerksamkeitserhaltung speziell bei neurodegenerativen Erkrankungen verändert sein können, kann davon ausgegangen werden, dass es einen erkrankungsspezifischen Einfluss auf die kognitive-motorische Interferenz gibt. Daher sind Untersuchungen der CMI bei Patientinnen und Patienten mit chronisch-neurologischen Erkrankungen, wie der Multiplen Sklerose (MS), von besonderem Interesse.

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-inflammatorische, neurodegenerative Erkrankung. Diese entsteht durch eine T-Zell vermittelte Autoimmunreaktion gegen die Gliazellen der Myelinscheiden von Axonen im zentralen Nervensystem. Dies führt im Verlauf der Erkrankung zu fokalen strukturellen Veränderungen/ Demyelinisierungen und

funktionell zu einer verzögerten und gestörten Signalweiterleitung sowie auch zu neurodegenerativen Veränderungen mit Untergang von Neuronen.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung initial meist in Form einer Optikusneuritis oder in Form von Sensibilitätsstörungen. Bereits im frühen Erkrankungsstadium kommt es bei etwa 34 bis 65% der Patientinnen und Patienten mit MS (PmMS) zu kognitiven Einschränkungen. Am häufigsten sind dabei Beeinträchtigungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und des episodischen Gedächtnisses. Dies führt meist zu belastenden Einschränkungen der Konzentrationsfähigkeit im Alltag. (32) Im Verlauf der Erkrankung treten bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten auch motorische Einschränkungen auf, beispielsweise Störungen der Feinmotorik, der posturalen Kontrolle oder eine spastisch-ataktische Gangstörung.

Der Erkrankungsverlauf kann nach den aktuellen ICD-10 Diagnosekriterien in drei Verlaufsformen unterteilt werden: Die häufigste Verlaufsform ist die schubförmig remittierende MS (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS). Hier kommt es rezidivierend zu Schüben von Entzündungsaktivität, die mit neuen oder Verstärkung von bereits bestehenden Symptomen einhergehen, welche in den beschwerdefreien Intervallen teilweise bis vollständig reversibel sind. Aus der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose kann sich die Sekundär-Progressive Verlaufsform (SPMS) entwickeln. Diese ist durch eine im Erkrankungsverlauf irreversible progrediente Zunahme der Einschränkungen gekennzeichnet.

Etwa 10-15% aller Patientinnen und Patienten mit MS erkranken an der Primär-Progressiven Multiplen Sklerose (PPMS). Hier kommt es von der Diagnosestellung an zu einer chronischen Progression von Einschränkungen.

Aufgrund dieser besonderen Symptomkonstellation von Beeinträchtigungen sowohl im Bereich motorischer, aber auch kognitiver Fertigkeiten, besteht die Erwartung, dass sich die MS negativ auf den Effekt der CMI auswirken würde.

Die Autoren mehrerer Reviews, die Studien zum Thema kognitiv-motorische Interferenz bei PmMS untersucht haben, konnten einen Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz feststellen. (6, 7, 20) In einem dieser Reviews wurden 21 Studien untersucht, wovon 7 Studien Veränderungen der posturalen Kontrolle und 14 Studien Veränderungen im Gehen untersuchten. In den sieben Studien zu Veränderungen der posturalen Kontrolle zeigte sich in sechs eine Zunahme im Körperschwanken im *dual task* Versuch im Bereich von 20-95%. Nur in einer der Studien zeigte sich eine Abnahme des Körperschwankens

von etwa 25%. In den vierzehn Studien zur Veränderung der Gehgeschwindigkeit zeigte sich in allen Studien eine Abnahme der Gehgeschwindigkeit im Bereich von 5-30% im *dual-task* Versuch. (5)

Es fällt auf, dass im Regelfall die Veränderung der motorischen Leistung im *dual task* Versuch berichtet wurde, jedoch nur in wenigen Studien die Veränderung der kognitiven Leistung untersucht wurde. In einer Studie, die den *dual task* Versuch im Stehen untersucht hat, wurde eine Abnahme der Reaktionszeit und der Anzahl korrekter Antworten im Stroop-Test von etwa 13% durch eine interferierende motorische Aufgabe nachgewiesen. (27) In zwei Studien, in denen der *dual-task* Versuch im Gehen durchgeführt wurde, konnte eine Abnahme der korrekt wiederholten Zahlenreihen und korrekten Antworten im Stroop-Test von etwa 10% durch eine zusätzliche motorische Aufgabe nachgewiesen werden. (33, 34) In allen drei Studien kam es im *dual task* Versuch zusätzlich zur Veränderung der kognitiven Leistung zu einer Veränderung der motorischen Leistung von ähnlichem Ausmaß, sodass sich als Verhaltensmuster eine gleichwertige Verschlechterung zeigte.

Um herauszuarbeiten, ob sich der Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz als Diagnoseinstrument oder zur Früherkennung einer Multiplen Sklerose eignet, verglichen einige Studien das Verhalten der PmMS mit dem Verhalten von HC im *dual-task* Versuch. In einer Studie konnte herausgearbeitet werden, dass bereits Probandinnen und Probanden mit einem klinisch isolierten Syndrom (*Clinically Isolated Syndrome*, CIS) und PmMS eine ausgeprägtere Abnahme der Gehgeschwindigkeit im Vergleich zu HC im *dual task* Versuch zeigten. (10) In einer weiteren Studie konnte jedoch kein Unterschied in der Gehgeschwindigkeit zwischen leichtgradig eingeschränkten PmMS (EDSS 0-3) und HC im *dual task* Versuch festgestellt werden. (34)

Die generelle Befundlage wurde jedoch meist so interpretiert, dass krankheitsspezifische Einschränkungen der Multiplen Sklerose den Effekt der CMI beeinflussen sollten, sodass dieser Einfluss in verschiedenen Studien untersucht wurde. Es konnte dabei gezeigt werden, dass bei PmMS motorische Einschränkungen einen Einfluss auf den Effekt der CMI haben. So zeigten zwei Studien, die Veränderungen der Gehgeschwindigkeit im *dual task* Versuch untersucht haben, eine ausgeprägtere Abnahme der Gehgeschwindigkeit bei den Probandinnen und Probanden, die vor der Untersuchung eine kürzere

Gehstrecke im Sechs-Minuten Gehstest und eine geringere maximale Gehgeschwindigkeit im Test der 7,5m Gehzeit (*timed 25-feet walk*) aufwiesen. (11, 35) Es wurde jedoch auch beobachtet, dass PmMS mit bereits bestehender posturaler Instabilität eine geringere Zunahme im Körperschwanken im *dual task* Versuch zeigten. (19) Dieses Verhalten wurde von den Autoren als Deckeneffekt interpretiert, wonach der Körper nur eine Zunahme im Körperschwanken bis zu einem bestimmten Punkt erlaube, bis es zu einem Sturz käme. Um den Sturz zu verhindern, würde die motorische Aufgabe priorisiert werden, was zu einer geringeren Zunahme im Körperschwanken und damit erwartbar zu einer Verschlechterung in der kognitiven Aufgabe führen sollte. Veränderungen der Leistung in der kognitiven Aufgabe wurden für diese Studie jedoch nicht berichtet.

Es wurde ebenfalls der Einfluss des kognitiven Funktionsniveaus auf den Effekt der CMI bei PmMS untersucht. Als Maß für die zerebrale Verarbeitungsgeschwindigkeit wird in Populationen mit MS dabei häufig der *Single Digit Modalities Test* (SDMT) verwendet. Hierbei wird den Probandinnen und Probanden eine Aufgabe präsentiert, bei der die Zahlen 1 bis 9 durch verschiedene Symbole repräsentiert werden. Die Probandinnen und Probanden haben nach einer kurzen Übungssequenz 90 Sekunden Zeit, in einer vorgegebenen Reihe so viele Symbole wie möglich der jeweiligen Zahl zuzuordnen. Zwei Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einer geringeren kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit mit einer stärkeren Zunahme im Körperschwanken und einer Abnahme der Gehgeschwindigkeit im *dual task* Versuch. (35, 36)

Es wurde auch untersucht, ob die generelle Erkrankungsschwere der PmMS einen Einfluss auf den Effekt der CMI zeigt. Als gängiges Maß zur Erhebung der Erkrankungsschwere bei PmMS wurde die *Extended Disability Status Scale* (EDSS) erhoben. Hier wird die neurologisch-körperliche Untersuchung nach festgelegten Definitionen in den Funktionssystemen Sehfunktion, Pyramidenbahn, Kleinhirns, Hirnstamms, sensible Bahnen, Blasen- / Mastdarmfunktion, zerebrale Funktion und Gehfähigkeit skaliert. Aus diesen Bewertungen wird ein Wert zwischen 0 und 10 ermittelt, wobei 0 einem unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund und 10 dem Tod infolge der Erkrankung entspräche.

Autoren zweier Studien stellten bei Probandinnen und Probanden mit einem höheren EDSS eine größere Reduktion der Gehgeschwindigkeit im *dual task* Versuch fest. (10, 35) Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer weiteren Studie nicht repliziert werden. (33)

Ein wichtiger weiterer Einflussfaktor auf den Effekt der CMI ist dabei – wie bei HC auch – die Komplexität der kognitiven und motorischen Aufgabe. So untersuchten die Autoren einer Studie Veränderungen des Körperschwankens im Ein- und Zweibeinstand bei PmMS, die durch eine zusätzliche kognitive Aufgabe (Zahlenreihe rückwärts) verursacht wurden. Im Vergleich zum Stand mit beiden Beinen zeigte sich erst im Einbeinstand eine Veränderung der motorischen Leistung durch eine zusätzliche kognitive Aufgabe. (8)

Obwohl gängigerweise die Befundlage so interpretiert wurde, dass krankheitsspezifische Einschränkungen der Multiplen Sklerose einen Einfluss auf die Ausprägung der CMI nehmen, kamen die Autoren zweier Reviews zu dem Schluss, dass aufgrund der aktuell begrenzten und teilweise widersprüchlichen Datenlage kein sicherer Rückschluss darüber möglich ist, inwiefern motorische und kognitive Einschränkungen bei Patientinnen und Patienten mit MS einen Einfluss auf den Effekt der CMI zeigen. (7, 20) Autoren eines Reviews, in welchem 13 Studien zum Thema *dual task* bei Multipler Sklerose untersucht wurden, konnten Anhalt dafür finden, dass motorische und kognitive Beeinträchtigungen eher mit einer geringeren Veränderung der motorischen Leistung im *dual task* einhergehen. (37) Zur Veränderung der kognitiven Leistung im *dual task* liegen für PmMS bislang zu wenige Daten vor.

Letztlich untersuchten die Autoren eines anderen Reviews im Folgenden 13 Studien, die das Verhalten von PmMS dem Verhalten von HC im *dual task* Versuch (Gehen und Stehen) gegenübergestellt haben. Im Ergebnis unterschied sich das Verhalten von PmMS und gesunden Probandinnen und Probanden im *dual task* Versuch nicht. Daraus wurde geschlussfolgert, dass es sich bei dem Effekt der CMI um keinen krankheitsspezifischen, sondern vielmehr um einen physiologischen Effekt handele. Der Effekt sei dabei vor allem von der Komplexität der Aufgaben und den bestehenden individuellen Ressourcen abhängig. (6)

Die Anzahl an Studien zur CMI bei neurologischen Erkrankungen allgemein (38, 39, 40) und auch zur Multiplen Sklerose lassen erkennen, dass insgesamt eine Auswirkung der

erkrankungsspezifischen Beeinträchtigung auf die kognitiv-motorische Interferenz und eine damit entsprechende Alltagsrelevanz angenommen wird – auch, wenn sich diese bislang nicht belegen ließ.

Dabei ist der Effekt der CMI gerade bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose ein Ziel für Interventionen, um beispielsweise das Sturzrisiko, das mit einer hohen Krankheitslast und Mortalität assoziiert ist, zu verringern. (40, 41) So wurde *dual task* Training bei PmMS bereits in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Dabei werden meist zwei Gruppen gebildet und verglichen, die unterschiedliche Trainingsverfahren absolvieren. Eine Gruppe nimmt am *dual task* Training teil, bei dem eine motorische und eine kognitive Aufgabe gleichzeitig ausgeführt werden. In der Vergleichsgruppe werden die motorische und kognitive Aufgabe getrennt voneinander (*single task* Training) trainiert. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass das *dual-task* Training eine deutlichere Verbesserung kognitiver und motorischer Leistungen erbrachte im Vergleich zum *single-task* Training. (42, 43, 44, 45). Diese Ergebnisse ließen sich jedoch nicht immer reproduzieren. (46)

In Zusammenschau der Befunde ist für den Effekt der CMI bei HC und PmMS bis heute nicht eindeutig geklärt, inwiefern es sich dabei um einen physiologischen oder krankheitsspezifischen Effekt handelt. Eine genaue Interpretation der Datenlage und Bewertung individueller Unterschiede ist dadurch erschwert, dass bisher viel zu selten Veränderungen der kognitiven Leistung im *dual task* Versuch erhoben wurden. Auch ist unklar, inwiefern Veränderungen des motorischen und kognitiven Funktionsniveau Einfluss auf den Effekt der CMI in den beiden Domänen haben.

2. Zielsetzung

Ziel der Studie war es, CMI in der *dual task* Posturografie in einer größeren Kohorte von PmMS und HC zu beschreiben. Um herauszuarbeiten, inwiefern es sich bei der CMI um einen physiologischen oder erkrankungsspezifischen Effekt handelt, erfolgte ein Vergleich der Veränderung der motorischen und kognitiven Leistung zwischen HC und PmMS.

Die bisherige Datenlage sollte dabei um zwei relevante Aspekte erweitert werden: Es sollten Veränderungen in der Leistung sowohl der motorischen als auch der kognitiven Aufgabe erfasst werden. Dazu wurden neben der kognitiven Herausforderung zwei weitere Messbedingungen eingeführt: die Messung unter erhöhter motorischer Anforderung (Augenschluss) und die Kombination von kognitiver und zusätzlicher motorischer Anforderung.

Darüber hinaus sollte mittels Korrelationsanalysen exploriert werden, inwiefern das motorische und kognitive Funktionsniveau der Probandinnen und Probanden einen Einfluss auf den Effekt der CMI ausübt.

3. Methoden

3.1 Ethikerklärung

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen von vier Observationsstudien und einer Interventionsstudie. Der Ethikantrag der jeweiligen Studien wurde durch die Ethikkommissionen der durchführenden Institutionen genehmigt (CIS EA1/182/10, VIMS EA1/163/12, VALKINECT EA1/339/16 durch die Charité – Universitätsmedizin Berlin; OPRIMS PV3961, AMBOS PV5408 durch das UKE Hamburg).

Es lag von allen Probandinnen und Probanden eine schriftliche Einwilligung vor, an den jeweiligen Studien teilzunehmen und die erhobenen Studiendaten zu Zwecken diagnostischer Verfahrensentwicklungen zur Verfügung zu stellen. Es wurde jedoch keine Einwilligung zur Open-Data-Nutzung eingeholt.

3.2 Studienpopulation

Die retrospektive Analyse basierte auf Daten aus einer Interventionsstudie (Ambos-Studie) und vier Observationsstudien (VIMS-Studie, CIS-Studie, OPRIMS-Studie, VALKINECT-Studie), in denen eine Dual-Task Posturografie nach unten beschriebenem Versuchsaufbau im Rahmen des Studienprotokolls durchgeführt wurde. Einschlusskriterien der Studien waren:

- VIMS-Studie: PmMS, Patientinnen und Patienten mit neurodegenerativen, anderen neuroinflammatorischen oder cerebro-vaskulären Erkrankungen sowie HC im Alter von 18-80 Jahren.
- CIS-Studie: Volljährige Männer und Frauen, die an einem *Clinically Isolated Syndrome* (CIS) oder einer frühen schubförmigen MS (einmaliges Schubereignis) erkrankt sind.
- VALKINECT-Studie: PmMS nach den überarbeiteten McDonald Kriterien von 2017 (47), die in der Lage waren, 6 Minuten frei oder mit einseitiger Gehhilfe zu gehen sowie HC in vergleichbarem Alter, Geschlechtsverhältnis und Größe.
- Ambos-Studie: Probandinnen und Probanden zwischen 18 und 60 Jahren mit Diagnose Multipler Sklerose und manifester Beeinträchtigung (EDSS 4 - 6,5), keine EDSS-Progression in 6 Monaten vor Studienbeginn, kein Schub in den

letzten 3 Monaten, erhaltene Fähigkeit eine Handkurbelergometrie durchzuführen, keine höhergradig eingeschränkte Hand-/Armfunktion, tägliches Training grundsätzlich durchführbar.

- OPRIMS-Studie: Probandinnen und Probanden mit einer Primär Progressiven Multiplen Sklerose nach McDonald Kriterien von 2010, EDSS unter 7 im Alter von 18 bis 65 Jahren.

Ausschlusskriterien waren:

- VIMS-Studie: Eine fehlende Einwilligungsfähigkeit sowie eine Rücknahme der Einwilligung.
- CIS-Studie: Beeinträchtigungsfaktoren der Optischen Kohärenztomographie (vor allem Augenerkrankungen wie Glaukom, Retinopathie bei fortgeschrittenem Diabetes mellitus), Schwangerschaft, Kontraindikationen für eine magnetische Magnetresonanztomographie (wie beispielsweise vorangegangene Nebenwirkungen, nicht gefahrlos entfernbare Elemente aus Metall im oder am Körper wie Herzschrittmacher), Immobilität, fehlende Kommunikationsfähigkeit sowie Alkohol- oder Drogenabusus.
- VALKINECT-Studie: Erkrankungsschub in den letzten 30 Tagen, Diagnose einer anderen neurologischen Erkrankung oder andere sonstige motorische Einschränkungen.
- Ambos-Studie: Kardiovaskuläre Erkrankungen, Metallteile im Körper, keine Aufstellmöglichkeit für ein Heimergometer, schwere kognitive Defizite, Herzschrittmacher oder andere elektronische Implantate, Schwangerschaft, bekannte Epilepsie.
- OPRIMS-Studie: Alter jünger als 18 Jahre und älter als 65 Jahre, Diagnose einer RRMS oder SPMS, schwere Erkrankungen neben der Multiplen Sklerose, Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie.

Die hier analysierten Daten wurden im Zeitraum von Juni 2016 bis einschließlich April 2019 erhoben. Die Erhebung erfolgte standardisiert durch geschulte Operatoren nach schriftlich festgelegtem SOP-Protokoll (*Standard Operation Procedure*). Bei longitudinaler Beobachtung wurde nur der jeweils erste vollständig erhobene Datensatz

aus dem Zeitraum verwendet. Es lagen Datensätze von insgesamt 265 PmMS sowie 92 HC vor (Abb. 1).

3.3 Datenauswahl und Qualitätskontrolle

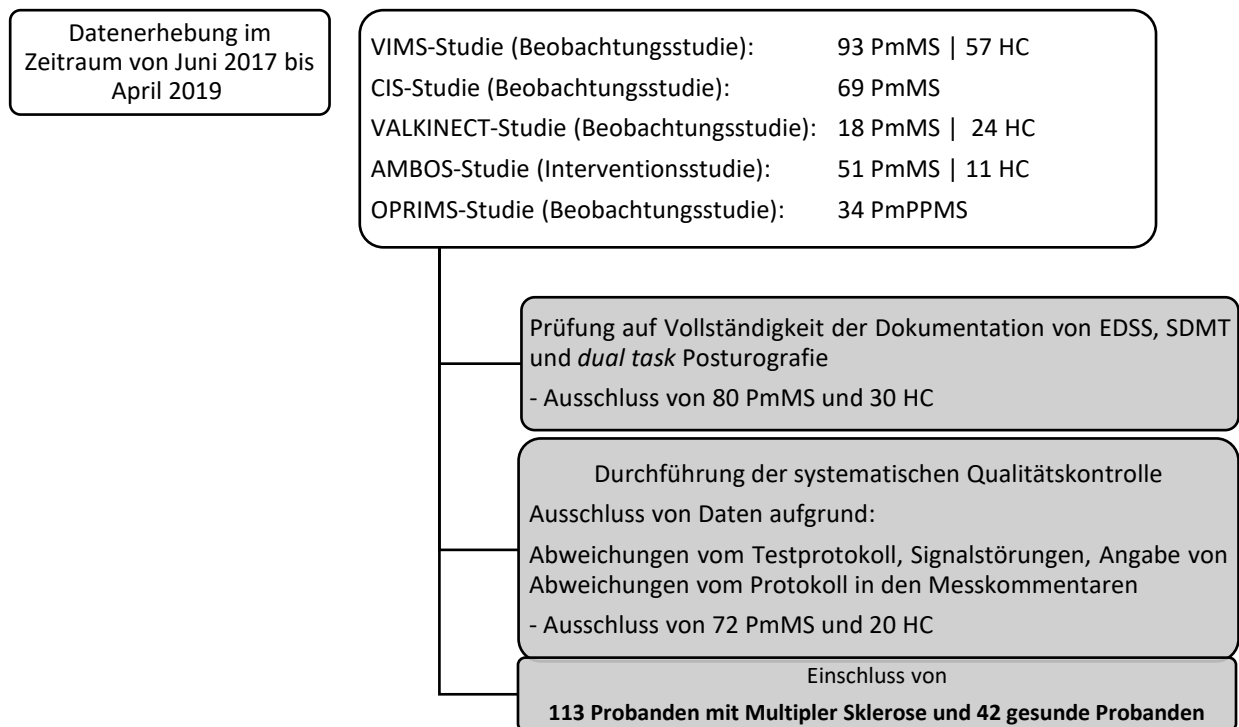


Abbildung 1: Kuratierung der Messdaten durch eine systematische Qualitätskontrolle vor der Auswertung

Es folgte eine Sichtung der erhobenen Datensätze und eine Datenauswahl nach vorab festgelegten Kriterien. Aus den vorliegenden Daten wurden nur Datensätze verwendet, die vom selben Untersuchungszeitpunkt einen protokollkonform erhobenen SDMT (90 Sekunden), EDSS-Score und eine abgeschlossene Dual-Task Posturografie nach unten beschriebenem Ablauf beinhalteten. Insbesondere wurden nur Probandinnen und Probanden mit eindeutiger Dokumentation der Rechenschritte mit offenen und geschlossenen Augen während der Dual-Task Posturografie eingeschlossen. Fehlende Daten bezüglich des Alters und der maximalen Gehgeschwindigkeit auf kurzer Strecke als ein Maß für das motorische Funktionsniveau (siehe unten) waren kein Ausschlusskriterium. So fehlte bei vier Probandinnen und Probanden die Angabe des Alters und bei drei Probandinnen und Probanden die maximale Gehgeschwindigkeit. Das

Geschlecht und die Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung wurden bei allen Probandinnen und Probanden vollständig erhoben (Abb. 1).

Für die 247 vollständigen Messdaten aus der Posturografie nach unten beschriebenem Ablauf wurde anschließend eine systematische Qualitätskontrolle nach hierfür entwickeltem Protokoll durchgeführt, um Abweichungen vom Testprotokoll sowie Messfehler zu erkennen. (48) Dazu erfolgte die visuelle Darstellung der erhobenen Tiefendaten jedes Messdurchlaufs der statischen Posturografie jeder Probandin sowie jedes Probanden als Überlagerungsbild (Abb. 2). Diese Darstellungen sowie Kommentare der Operatoren zu den einzelnen Messdurchläufen wurden auf Abweichungen vom Testprotokoll sowie auf technische Fehler inspiziert. Abweichungen vom Testprotokoll inkludierten Stehen mit offenen Füßen, Ausfallschritte, willkürliche Armbewegungen sowie das Abstützen mit der Hand. Auch technische Fehler wie beispielsweise unzureichende Signalqualität oder Fehler in der automatisierten Signalverarbeitung führten zu einem Ausschluss der Messung (Abb. 2).

Die Schwelle zum Ausschluss von Daten entsprechend den oben genannten Kriterien wurde niedrig angesetzt zur Verbesserung der Qualität der weiterführenden Analyse. Häufigster Ausschlussgrund war der Stand mit offenen Füßen. Der Größenbereich ausgeschlossener Daten stimmt weitestgehend mit den Ergebnissen der Publikation des entsprechenden Qualitätskontrollprozesses überein. (48)

Nach Anwendung der hier beschriebenen Auswahlkriterien blieb ein Datensatz von 113 PmMS und 42 HC übrig. Alle weiteren Berechnungen wurden an diesem Datensatz durchgeführt.

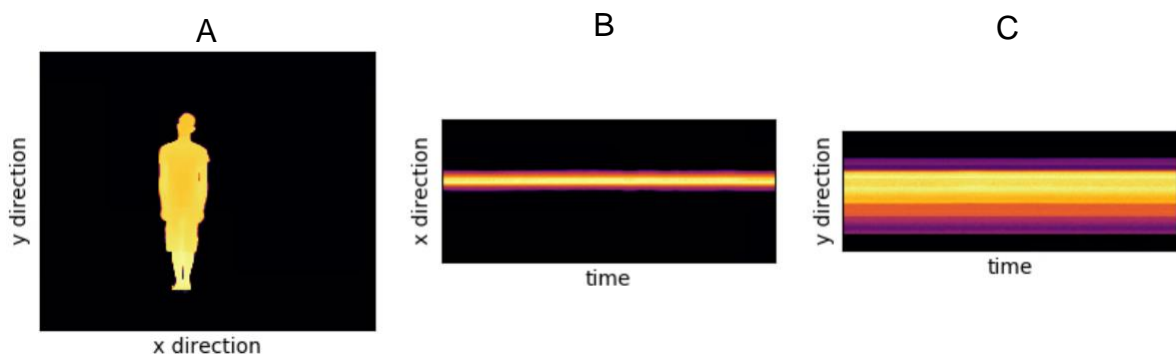


Abbildung 2: Darstellung der erhobenen Tiefendaten der dual-task Posturografie als Überlagerungsbild zur Qualitätskontrolle. A: Ansicht von vorne. B: Darstellung von Bewegungen in der X-Achse über die Zeit der Aufnahme. C: Darstellung von Bewegungen über die Y-Achse über die Zeit der Aufnahme.

3.4 Erhobene Daten

3.4.1 Demografische Daten und Erhebung des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus

Erhobene demografische Daten beinhalteten das Alter, Geschlecht und Gewicht der Probandinnen und Probanden. Des Weiteren wurde bei allen Probandinnen und Probanden das SDMT-Ergebnis nach 90 Sekunden als Maß für die zerebrale Verarbeitungsgeschwindigkeit erhoben. Außerdem wurde bei allen PmMS aus dem neurologischen Untersuchungsbefund der EDSS-Wert bestimmt als Maß für die Erkrankungsschwere. Zusätzlich wurde die Dauer seit Diagnosestellung in Jahren sowie die Verlaufsform der Multiplen Sklerose dokumentiert.

Als Parameter des motorischen Funktionsniveaus dienten zwei Messwerte: Die posturale Stabilität und die maximale Gehgeschwindigkeit.

Die posturale Stabilität der Probandinnen und Probanden wurde mittels Infrarot-3D-Tiefensensoren im Stehen mit geschlossenen Augen erhoben, wie in Vergleichsstudien vorgeschrieben. (49) Diese wurde ausgedrückt als MSV3D einer Lokalisation in der Nähe des Körperschwerpunktes in $^{\circ}/\text{sec}$ (*Mean angular Sway Velocity in 3D*). Vorherige Arbeiten konnten zeigen, dass das Ausmaß der Körperschwankung im Stehen keine Normalverteilung aufweist. (49) Zur Abgrenzung einer pathologischen posturalen Kontrolle wurde das 95% Konfidenzintervall von HC vorgeschlagen. Dementsprechend kann ab einem Wert von $0,51^{\circ}/\text{sec}$ eine gestörte posturale Kontrolle angenommen werden. (49) Dieser Wert wurde hier zur Klassifikation von normaler ($\text{MSV3D} < 0,51^{\circ}/\text{s}$) und beeinträchtigter posturaler Kontrolle ($\text{MSV3D} > 0,51^{\circ}/\text{s}$) genutzt.

Die maximale Gehgeschwindigkeit als Maß für das motorische Funktionsniveau wurde ebenfalls mittels der visuell-perzeptiven Bewegungsanalyse erhoben, wie zuvor beschrieben. (50) Dabei wurden die Probandinnen und Probanden gebeten, über eine kurze Strecke so schnell wie möglich auf die Kamera zuzugehen. Das Fortbewegungstempo wurde beschrieben als Progression des zentralen Körperpunktes in Vorwärtsrichtung. Der Parameter wurde als *Short distance maximum walking speed* (SMSW) bezeichnet und wird in zurückgelegter Strecke pro Zeiteinheit (m/s) ausgedrückt.

3.4.2 Dual task Posturografie

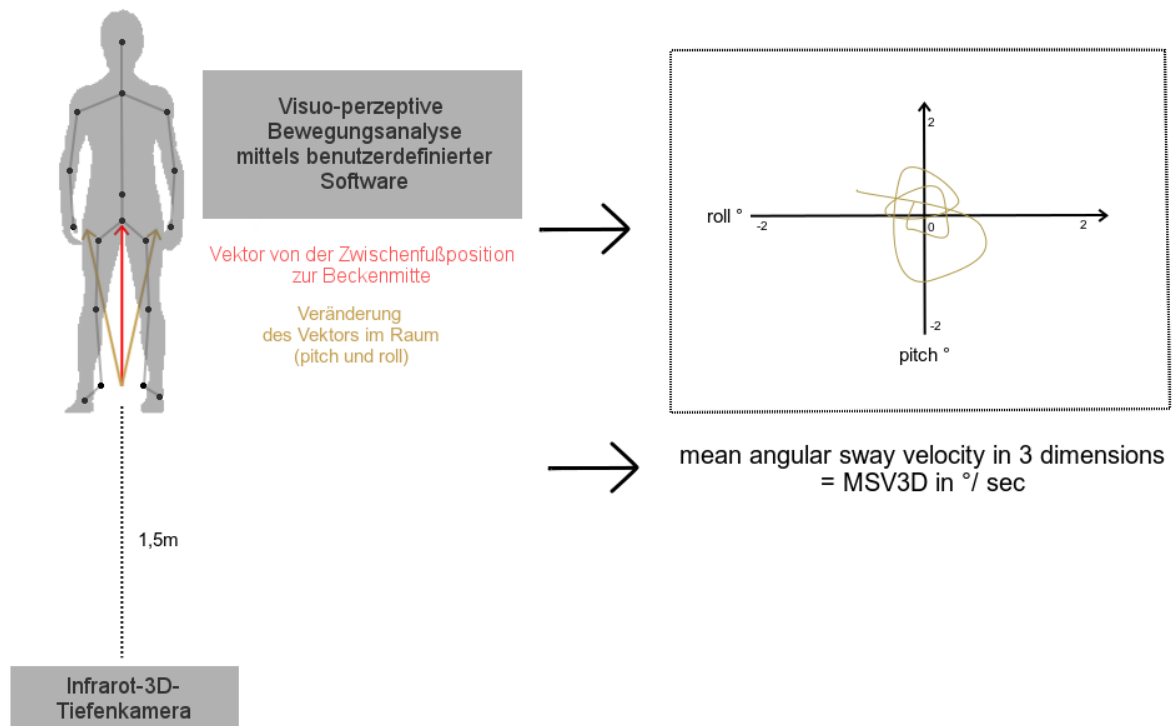


Abbildung 3: Versuchsaufbau der *dual task* Posturografie: Die Probandinnen und Probanden stehen im Abstand von 1,5m von dem visuo-perzeptiven Infrarottiefensensor entfernt. Dieser erkennt anatomische Orientierungspunkte und berechnet daraus als Maß für die Verlagerung des Körperschwerpunktes im Stehen einen Vektor von der Zwischenfußposition zur Beckenmitte. Veränderungen des Vektors werden erfasst und als MSV3D (mean angular sway velocity) in °/sec ausgegeben. (49)

Das Messparadigma zur Quantifizierung der CMI wurde als Erweiterung der statischen Posturografie durchgeführt. Es wurde dafür eine visuell-perzeptive Bewegungsaufnahmetechnologie (*visual-perceptive motion capture, VPC*) genutzt wie zuvor beschrieben. Der Aufbau bestand aus Infrarot-3D-Tiefensensoren (Microsoft Kinect V2 (Redmond, WA, USA)) und einer benutzerdefinierten Software zur Erhebung der erforderlichen kinematischen Parameter (Motognosis Labs PASS-MS, Motognosis GmbH, Berlin, Germany). Mit den Infrarot-3D-Tiefensensoren und Algorithmik des Herstellers wurden anatomische Orientierungspunkte erfasst. Um daraus Veränderungen des Körperschwerpunktes im Raum zu quantifizieren, wurde ein Vektor von der Zwischenfußposition zur Beckenmitte berechnet. Das Ausmaß des Körperschwankens im dreidimensionalen Raum während der Aufzeichnung wurde dann als mittlere Winkelgeschwindigkeit dieses Vektors in Grad pro Sekunde (*mean angular*

sway velocity, MSV3D in °/sec) ausgegeben. Dieser Parameter beschreibt also näherungsweise die Verlagerung des Körperschwerpunktes im Stehen und somit mittelbar die motorische Leistung der Probandinnen und Probanden als Maß für die posturale Kontrolle. Details dieses Aufbaus wurden bereits beschrieben (Abb. 3). (49, 51)

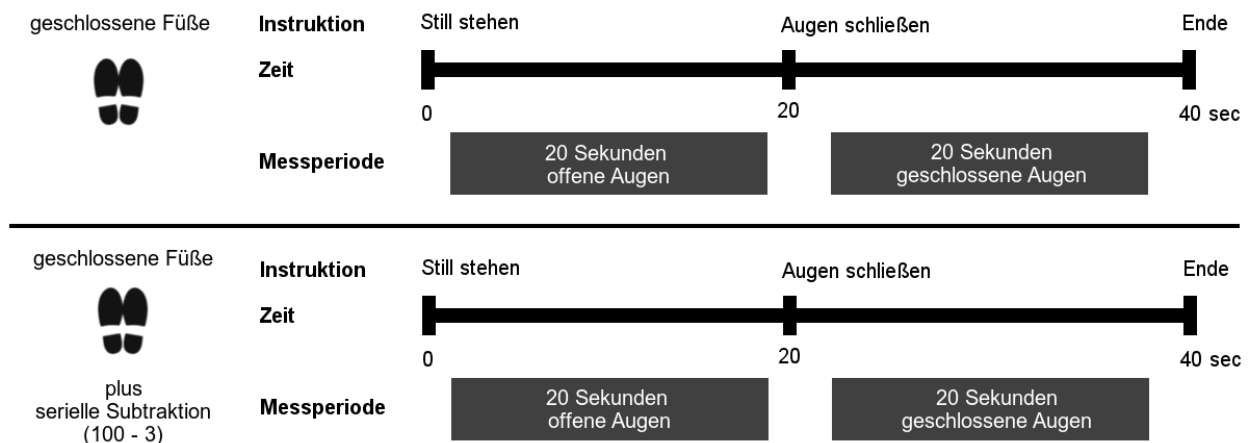


Abbildung 4: Messdurchlauf der dual task Posturografie: Es wurden insgesamt zwei Messdurchläufe durchgeführt. Die Probandinnen und Probanden stehen jeweils mit geschlossenen Füßen. Im ersten Messdurchlauf stehen die Probanden 20 Sekunden mit offenen Augen und im Anschluss 20 Sekunden mit geschlossenen Augen still vor der Kamera. Im zweiten Messdurchlauf wurden die Probandinnen und Probanden gebeten, zusätzlich über den Zeitraum der Messung eine serielle Subtraktion in Dreierschritten durchzuführen.

Die statische Posturografie erfolgte im Stehen mit geschlossenen Füßen mit dem gewöhnlichen Schuhwerk der Probandinnen und Probanden. Diese standen dabei etwa 1,5m von der Kamera entfernt.

Es wurden zwei Messdurchläufe unmittelbar hintereinander durchgeführt:

Im ersten Messdurchlauf standen die Probandinnen und Probanden mit geschlossenen Füßen und offenen Augen still vor der Kamera. Sie wurden instruiert, nach 20 Sekunden, bei Ertönen eines Signaltons, die Augen zu schließen und für weitere 20 Sekunden stehenzubleiben. Hier wurde dann die motorische Leistung getrennt für die Messphase mit offenen und geschlossenen Augen erhoben.

In einem zweiten Messdurchlauf wurden die Probandinnen und Probanden gebeten, von der Zahl 100 in Dreierschritten herunterzurechnen. Dabei standen diese initial wieder mit offenen Augen und geschlossenen Füßen still vor der Kamera. Die Probandinnen und Probanden wurden erneut instruiert, nach 20 Sekunden, bei Ertönen des Signaltons, die Augen zu schließen. Hier sollten sie darauf achten, unbeirrt die serielle Subtraktion

fortzuführen. Daraufhin erfolgte die Erfassung des Stehens für weitere 20 Sekunden bei geschlossenen Augen. Hier wurde also die motorische Leistung (als Maß für die posturale Kontrolle) der Probandinnen und Probanden im Stehen während der seriellen Subtraktion mit offenen und geschlossenen Augen erhoben (Abb. 4). Zusätzlich wurde die kognitive Leistung als Anzahl der Rechenschritte vom Operator getrennt für beide Standphasen notiert.

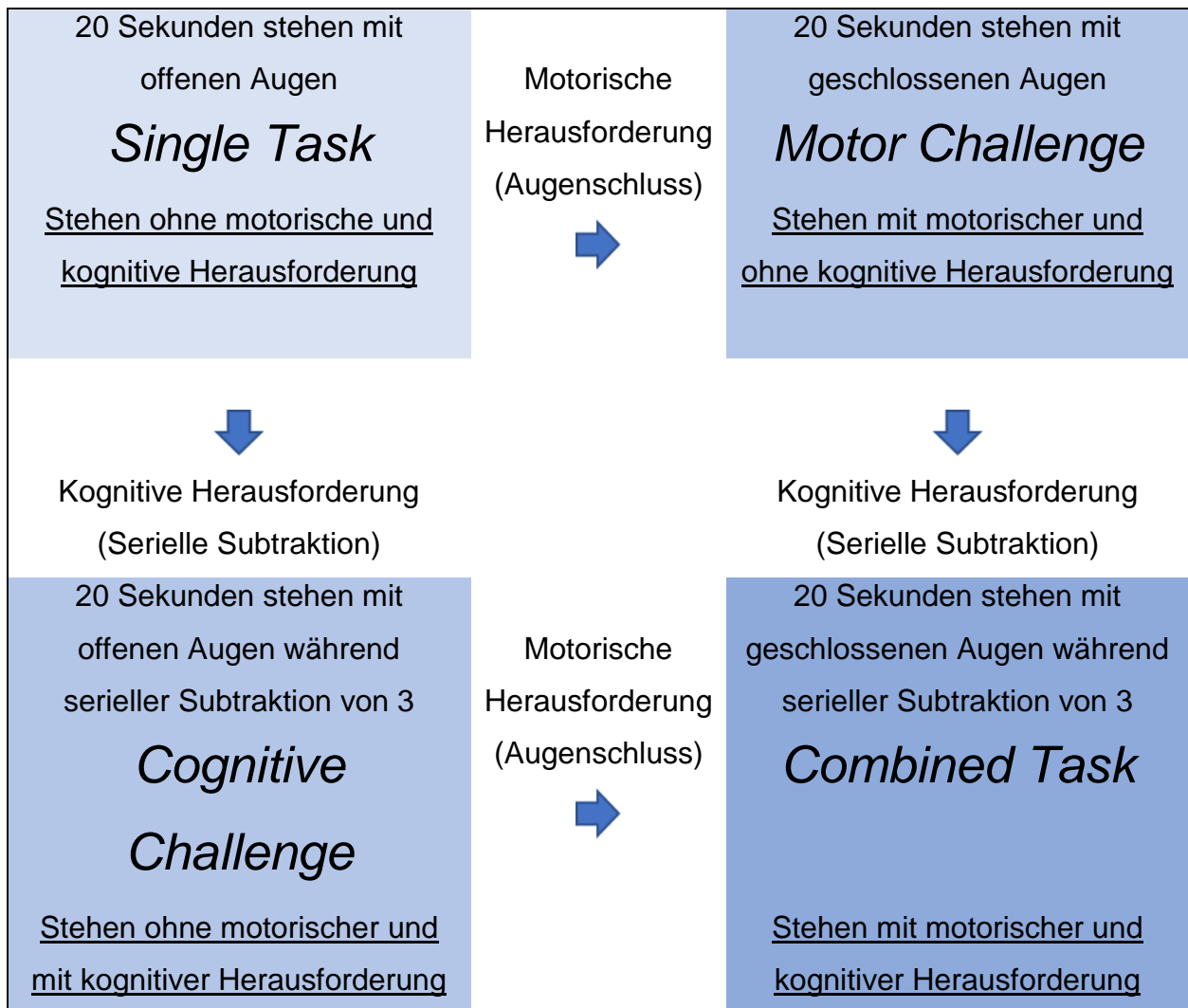


Abbildung 5: Messbedingungen der dual task Posturografie: Durch den Versuchsablauf ergeben sich Ergebnisse der Posturografie in vier Bedingungen nach jeweils 20 sec: Im Stehen mit offenen (*single task*) und geschlossenen (*motor challenge*), sowie beim Kopfrechnen mit offenen (*cognitive challenge*) und geschlossenen (*combined task*) Augen. Jede Messbedingung repräsentiert die Auswirkung einer oder mehrerer Herausforderungen im *dual task*.

Zur Untersuchung der kognitiv-motorischen Interferenz wurde also die statische Posturografie um zwei Aufgaben ergänzt: Die motorische Aufgabe (*motor challenge*) bestand aus einem Augenschluss (Romberg-Test). Die kognitive Herausforderung (*cognitive challenge*) bestand aus der seriellen Subtraktion von 100 in Dreierschritten.

Daraus ergab sich die Erhebung der motorischen Leistung (posturale Kontrolle) unter vier Messbedingungen sowie eine Erhebung der kognitiven Leistung in zwei Messbedingungen, wie in Abb. 5 dargestellt.

Zusammengefasst erfolgte eine Erhebung der motorischen Leistung im Sinne der posturalen Kontrolle mittels statischer Posturografie (MSV3D in °/sec) sowie eine Erhebung der kognitiven Leistung im Sinne der Anzahl der Rechenschritte bei serieller Subtraktion.

3.5 Statistik

3.5.1 Vorverarbeitung

Zur statistischen Evaluation von Effekten der kognitiv-motorischen Interferenz wurden sowohl Veränderungen der motorischen Leistung, also dem Körperschwanken, ausgedrückt als MSV3D, als auch der kognitiven Leistung, ausgedrückt als Anzahl der Rechenschritte, berücksichtigt. Die kognitiv-motorische Interferenz wurde dabei jeweils als relative Veränderung (Ratio) der Leistungen von der jeweiligen Ausgangsbedingung beschrieben. Daraus ergaben sich vier Parameter (Abb. 6):

- Veränderungen der motorischen Leistung, also des Körperschwankens, die durch die alleinige motorische Herausforderung, also den Augenschluss, verursacht wurden, wurden als **Romberg Ratio *single task*** ausgedrückt. Diese ergab sich aus der Veränderung im Körperschwanken von der *ST* zur *motor challenge* Bedingung ($MSV3D_{motor\ challenge} / single\ task$).
- Veränderungen der motorischen Leistung, die durch die alleinige kognitive Herausforderung, also durch die serielle Subtraktion verursacht wurden, wurden als **motorische *dual task* Ratio EO** ausgedrückt. Diese ergab sich aus der Veränderung im Körperschwanken von der *ST* zur *cognitive challenge* Bedingung ($MSV3D_{cognitive\ challenge} / single\ task$). Dies entspricht dem üblicherweise erhobenen Parameter zur Beschreibung von *dual task* Effekten.

- Veränderungen der motorischen Leistung während einer kognitiven Herausforderung, die durch eine zusätzliche motorische Herausforderung verursacht wurden, wurden als **Romberg Ratio DT** ausgedrückt. Diese ergab sich aus Veränderungen im Körperschwanken von der *cognitive challenge* zur *combined task* Bedingung (MSV3D *combined task* / *cognitive challenge*).
- Veränderungen der motorischen Leistung während einer motorischen Herausforderung, die durch eine zusätzliche kognitive Herausforderung verursacht wurden, wurden als **motorische dual task Ratio EC** ausgedrückt. Diese ergab sich durch Veränderungen im Körperschwanken von der *motor challenge* zur *combined task* Bedingung (MSV3D *combined task* / *motor challenge*).

Zusätzlich wurde auch die Veränderung der kognitiven Leistung (Anzahl der Rechenschritte), die durch die motorische Herausforderung hervorgerufen wurde, betrachtet:

Dazu wurde die Ratio aus der Anzahl der Rechenschritte bei offenen Augen und der Anzahl der Rechenschritte bei geschlossenen Augen berechnet. Das Ergebnis wurde als **kognitive dual task Ratio** (Rechenschritte bei offenen Augen / Rechenschritte bei geschlossenen Augen) ausgedrückt. Um die Berechnung zu ermöglichen, wenn es zu keinem Rechenschritt bei geschlossenen Augen kam (= 0), wurde diese in eine 1 umgeändert, um eine Division durch 0 zu vermeiden.

Somit drücken Ratios, die größer als 1 sind, eine Zunahme im Körperschwanken zwischen zwei Bedingungen, bzw. eine Abnahme der Rechenschritte zwischen zwei Bedingungen aus.

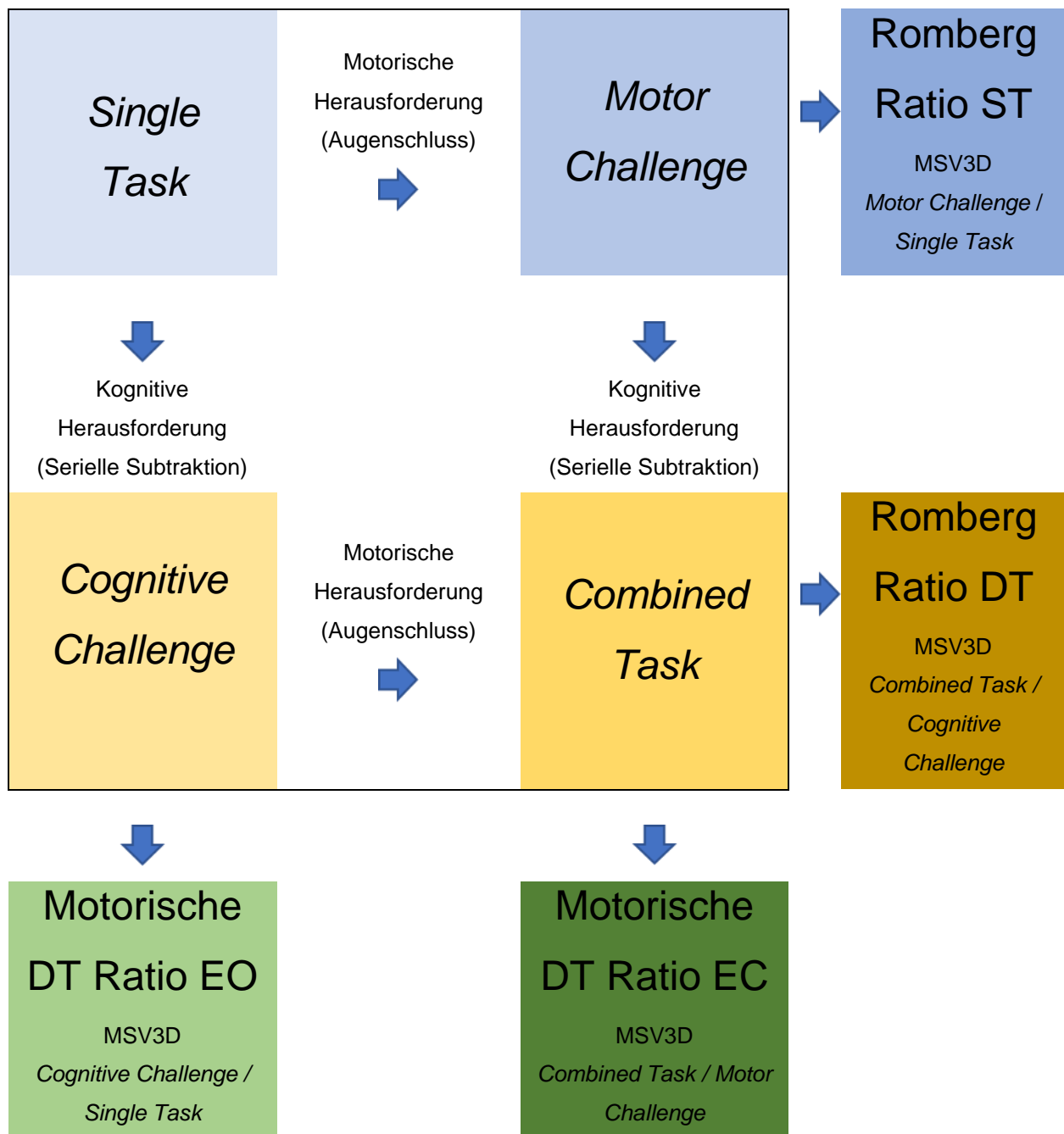


Abbildung 6: Berechnungen der Veränderungen der motorischen Leistung durch die kognitive und motorische Herausforderung: Es wurden Ratios der MSV3D-Werte zwischen den einzelnen Bedingungen berechnet, um die Auswirkung der kognitiven und motorischen Herausforderung auf die motorische Leistung darzustellen.

3.5.2 Analyse

I. Verteilungsprüfung

Es erfolgte eine Inspektion der Verteilung aller verwendeten metrischen Parameter in Form von Histogrammen getrennt für HC und PmMS (Abb. 8). Darüber hinaus wurden alle relevanten metrischen Parameter in der Gesamtpopulation statistisch auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Hier zeigte sich eine Normalverteilung des SDMT, der Rechenschritte bei geschlossenen Augen und der Gesamtrechenschritte. Bei allen weiteren untersuchten Parametern lag keine Normalverteilung vor. Hervorzuheben ist, dass sich in dieser Untersuchung klassischerweise normalverteilte Daten wie das Alter oder die maximale Gehgeschwindigkeit in der Gesamtpopulation statistisch als nicht-normalverteilt darstellten (Abb. 8).

II. Deskriptive Analyse der demographischen Daten

Zuerst wurden die demografischen Daten getrennt für PmMS und HC zusammenfassend dargestellt: Dazu wurde das Geschlechterverhältnis, der Median für das Alter der Probandinnen und Probanden sowie der Median bezüglich der Jahre seit Diagnosestellung bei PmMS ermittelt. Außerdem wurden für das Alter und die Jahre seit Diagnosestellung die jeweiligen Spannweiten dargestellt.

Diese Schritte wurden in den einzelnen Subgruppen entsprechend der Verlaufsform der Multiplen Sklerose (RRMS, PPMS, SPMS) wiederholt.

Zur weiteren Einordnung der Erkrankungsschwere der PmMS wurden ebenfalls der Median und die Spannweite der EDSS-Werte sowohl in der Gesamtgruppe der PmMS als auch getrennt nach Verlaufsform ermittelt.

III. Deskriptive Analyse des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus im Gruppenvergleich

Zur Darstellung des kognitiven Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden wurden der Mittelwert und die Spannweite der SDMT-Ergebnisse in beiden Gruppen (HC, PmMS) sowie nach Verlaufsform der MS ermittelt.

Zur Darstellung des motorischen Funktionsniveaus wurden der Median und die Spannweite der maximalen Gehgeschwindigkeit in beiden Gruppen (HC, PmMS) und nach Verlaufsform der MS ermittelt.

Zur Beschreibung der posturalen Kontrolle der Probandinnen und Probanden wurde der MSV3D Wert der *motor challenge* Bedingung aus der statischen Posturografie herangezogen. Aufgrund der ausgeprägten Schiefverteilung der Daten wurde, wie oben bereits beschrieben, der Anteil der Probandinnen und Probanden der jeweiligen Gruppe (HC, PmMS, Probandinnen und Probanden mit RRMS / SPMS / PPMS) mit einer posturalen Kontrolle innerhalb bzw. außerhalb des Normbereichs dargestellt.

Darüber hinaus erfolgte eine Analyse von Gruppenunterschieden zwischen PmMS und HC bezüglich des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus. Dazu wurden die SDMT-Ergebnisse mittels eines ungepaarten T-Tests und die mittlere maximale Gehgeschwindigkeit beider Gruppen mittels Mann-Whitney-U (MWU) Test verglichen. Außerdem wurde der Anteil der Probandinnen und Probanden mit einem MSV3D in der *motor challenge* Bedingung innerhalb bzw. außerhalb des Normbereichs (Trennwert 0,51 °/sec) mittels eines Chi-Quadrat Tests verglichen.

IV. Deskriptive Analyse der Posturografieergebnisse

Es erfolgte ebenso eine deskriptive Darstellung der motorischen und kognitiven Leistung in den vier Messbedingungen der statischen Posturografie. Dazu wurden die absoluten Posturografieergebnisse der einzelnen Bedingungen getrennt für beide Gruppen (HC, PmMS) und nach Verlaufsform der Multiplen Sklerose dargestellt als Median und Spannweite der jeweiligen MSV3D-Werte (*single task, motor challenge, cognitive challenge, combined task*). Außerdem wurden für die einzelnen Gruppen auch der Median und die Spannweite der Anzahl der Rechenschritte bei offenen und geschlossenen Augen sowie die Anzahl der Gesamtrechenschritte ermittelt.

Die relativen Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung durch eine motorische, kognitive oder kombinierte Aufgabe wurden beschrieben als Median und Spannweite der entsprechenden Ratios (Romberg Ratio ST und DT, motorische DT Ratio EO und EC, kognitive *dual task* Ratio) getrennt für PmMS und HC.

V. Konfirmatorische Analyse der Hauptfragestellung

Das Signifikanzniveau α wurde als kleiner 5% festgelegt. Für die Untersuchung der Hauptfragestellung erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni. Für die unten genannten 22 statistischen Analysen beträgt das Signifikanzniveau 0,0023.

V.I Nachweis kognitiv-motorischer Interferenz

Um den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz statistisch zu untersuchen, wurden in einem weiteren Schritt die Posturografieergebnisse zwischen den einzelnen Bedingungen miteinander verglichen. Dies erfolgte innerhalb der jeweiligen Gruppen, getrennt für PmMS und HC, mittels des Wilcoxon Tests aufgrund der verbundenen Stichproben bei nicht normalverteilten Parametern:

- MSV3D *single task* und *motor challenge*
→ Effekt der motorischen Herausforderung auf die motorische Leistung
- MSV3D *single task* und *cognitive challenge*
→ Effekt der kognitiven Herausforderung auf die motorische Leistung
- MSV3D *cognitive challenge* und *combined task*
→ Effekt der kognitiven Herausforderung auf die motorische Leistung bei bestehender motorischer Herausforderung
- MSV3D *motor challenge* und *combined task*
→ Effekt der motorischen Herausforderung auf die motorische Leistung bei bestehender kognitiver Herausforderung
- Rechenschritte bei offenen und geschlossenen Augen
→ Effekt der motorischen Herausforderung auf die kognitive Leistung

V.II Gruppenunterschiede

Nachdem der Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz getrennt für PmMS und HC untersucht wurde, wurde die Studienpopulation auf Gruppenunterschiede untersucht. Dabei wurden einerseits absolute Unterschiede der jeweiligen motorischen und kognitiven Leistungen in den 4 Bedingungen zwischen beiden Gruppen vergleichen als auch die relativen Leistungsveränderungen zwischen den jeweiligen Bedingungen.

Die absolute motorische Leistung wurde zwischen beiden Gruppen in den jeweiligen Konditionen (*MSV3D single task, motor challenge, cognitive challenge, combined task*) mittels des Mann-Whitney-U Tests verglichen. Außerdem erfolgte zwischen beiden Gruppen ein Vergleich der Anzahl der Rechenschritte bei offenen Augen mittels des Mann-Whitney-U Tests sowie der Anzahl der Rechenschritte bei geschlossenen Augen und der Gesamtrechenschritte mittels des ungepaarten T-Tests.

Zur Analyse von Gruppenunterschieden in Bezug auf die relative Leistungsveränderung der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den jeweiligen Bedingungen wurden die jeweiligen Ratios (Romberg Ratio Single- und Dual-Task, motorische Dual-Task-Ratio EO und EC, kognitive *dual task* Ratio) beider Gruppen ebenfalls mittels Mann-Whitney-U Test verglichen.

VI. Exploration des Zusammenhangs zwischen dem Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz und des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden

Zuletzt wurden explorativ Zusammenhänge zwischen den motorischen und kognitiven Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden und der motorischen und kognitiven Leistungsveränderung zwischen den einzelnen Bedingungen betrachtet. Dazu wurden die jeweiligen Ratios (Romberg Ratio *single task* und *dual task*, motorische *dual task* Ratio EO und EC, kognitive *dual task* Ratio) mit dem SDMT-Ergebnis nach 90 Sekunden, dem MSV3D Wert in der *motor challenge* Bedingung, der maximalen Gehgeschwindigkeit und dem EDSS-Wert (nur PmMS) mittels Spearman-Korrelation korreliert. Es erfolgte die Wahl der Spearman-Korrelation aufgrund der Schiefverteilung der Daten der Ratios. Dieser Auswertungsschritt erfolgte getrennt für HC und PmMS.

In der Inspektion der Daten ergab sich ein Hinweis auf eine Gruppierung der motorischen Dual-Task Ratio EO sowohl bei HC als auch PmMS (Abb. 7). Es zeigte sich ein zweiter Gipfel bei einer motorischen *dual task* Ratio EO von über 2. Das heißt, es gab in beiden Untersuchungsgruppen einen kleineren Anteil von Probandinnen und Probanden, die mehr als eine Verdopplung im Schwanken durch eine zusätzliche kognitive Aufgabe zeigte, während die Mehrheit der jeweiligen Untersuchungsgruppe eine nur geringe Zunahme im Schwanken durch eine kognitive Aufgabe zeigte.

Um herauszufinden, worin sich die Gruppen unterschieden, erfolgte ein Vergleich von Probandinnen und Probanden mit einer motorischen *dual task* Ratio EO größer und kleiner als 2. Untersucht wurden Unterschiede hinsichtlich Alter, dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau (SDMT Ergebnis, maximale Gehgeschwindigkeit), der absoluten Leistung im *dual-task* Versuch (MSV3D-Werte in der *single task*, *cognitive challenge*, *combined task* und *motor challenge* Bedingung, Rechenschritte bei offenen und geschlossenen Augen, Gesamtrechenschritte) sowie der relativen Leistungsveränderung für die übrigen Bedingungen (Romberg Ratio ST und DT, Motor DT Ratio EC, kognitive *dual task* Ratio). Dies erfolgte für die normalverteilten Parameter mittels ungepaarten T-Test und für alle anderen Parameter mittels des Mann-Whitney-U Tests. Der Vergleich wurde getrennt für HC und PmMS durchgeführt.

Die statistische Analyse wurde mithilfe von IBM SPSS Statistics 24 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, United States) durchgeführt.

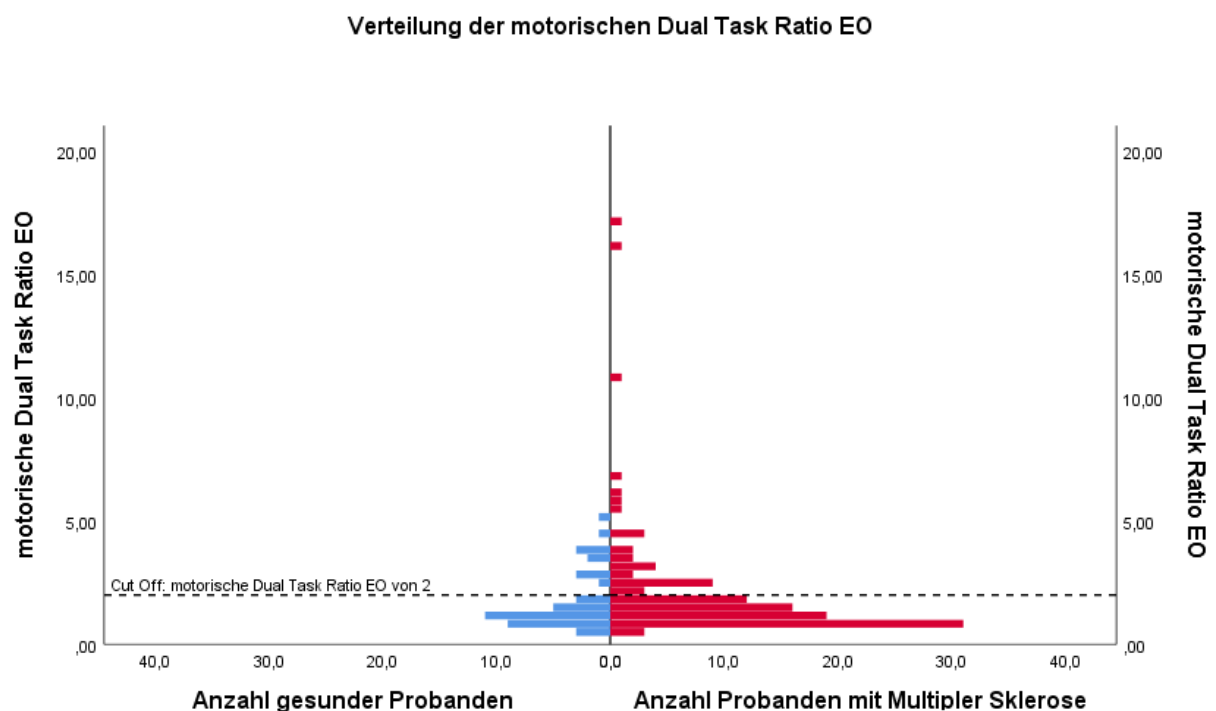


Abbildung 7: Histogramm der motorischen *dual task* Ratio EO für HC (links) und PmMS (rechts). Auf der X-Achse wird die Anzahl der Probandinnen und Probanden dargestellt, die Y-Achse stellt den numerischen Wert der motorischen Dual Task Ratio EO dar. Hervorgehoben wurde der Cut-Off Wert der motorischen DT Ratio EO von 2. Zu erkennen ist eine Schiefverteilung der Daten mit einem zweiten Peak bei einer motorischen *dual task* Ratio EO > 2.

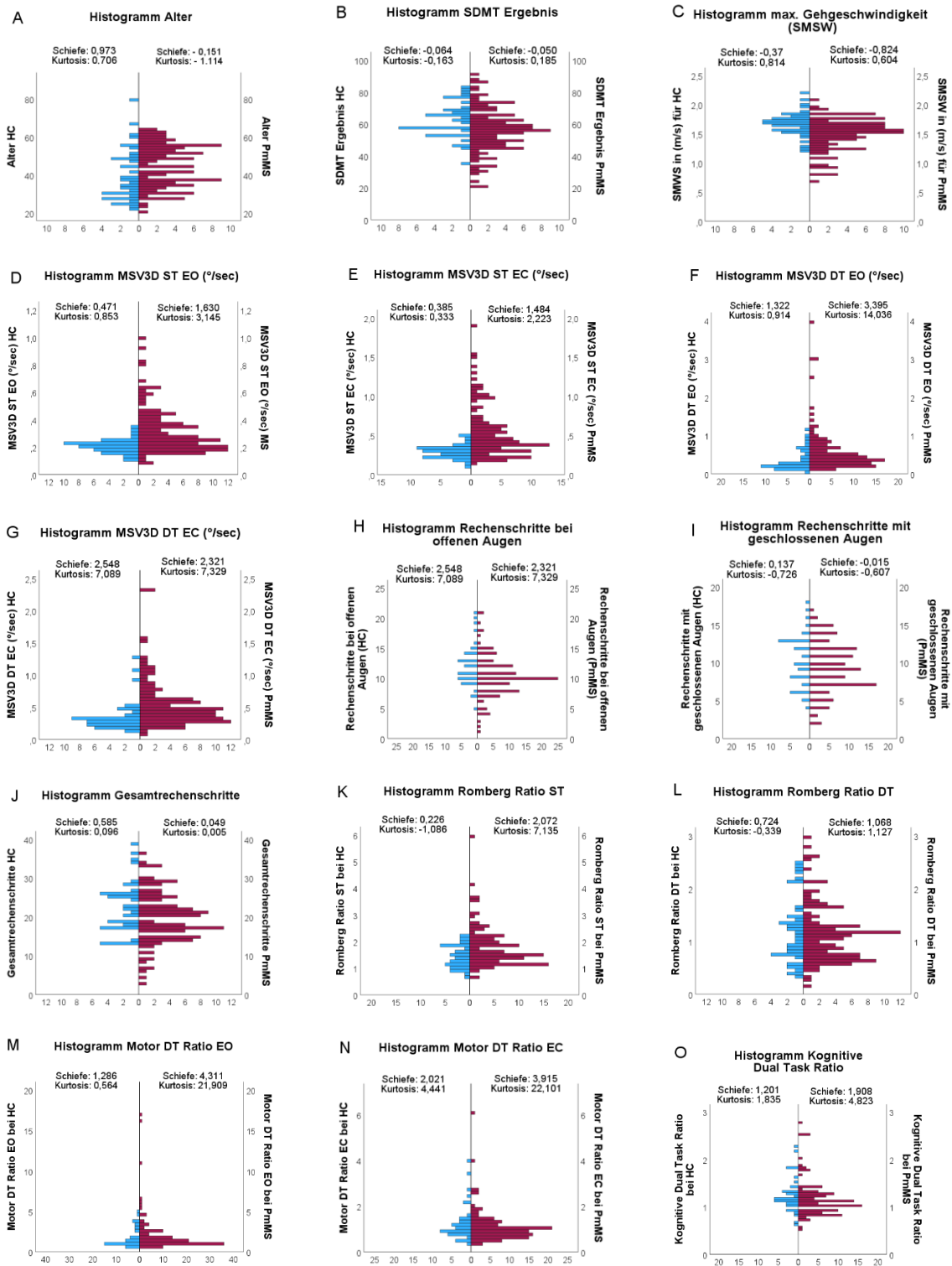


Abbildung 8: Darstellung der Verteilung der untersuchten Daten in Form von Histogrammen. Die Daten werden gegenübergestellt für HC (links) und PmMS (rechts). Auf der X-Achse wird die Anzahl der Probandinnen und Probanden dargestellt, die Y-Achse stellt den numerischen Wert der untersuchten Variable dar. Zusätzlich erfolgte die Angabe von Schiefe und Kurtosis der jeweiligen Verteilung getrennt für HC und PmMS. **A:** Alter, **B:** SDMT Ergebnis, **C:** Max. Gehgeschwindigkeit, **D:** MSV3D ST EO, **E:** MSV3D ST EC, **F:** MSV3D DT EO, **G:** MSV3D DT EC, **H:** Rechenschritte mit offenen Augen, **I:** Rechenschritte mit geschlossenen Augen, **J:** Gesamtrechenschritte, **K:** Romberg Ration ST, **L:** Romberg Ratio DT, **M:** Mot. DT Ratio EO, **N:** Mot. DT Ratio EC, **O:** Kogn. DT Ratio

4. Ergebnisse

4.1 Populationsbeschreibung

Es wurde die Studienpopulation bestehend aus 113 PmMS und 42 HC hinsichtlich des Alters, des Geschlechterverhältnisses und der Jahre seit Diagnosestellung untersucht (Tabelle 1).

Das mediane Alter der PmMS lag etwa 10 Jahre über dem mittleren Alter der HC, jedoch wurde in beiden Gruppen eine weite, ähnliche Altersspanne abgedeckt. Die HC waren im Median so alt wie die Patientinnen und Patienten mit einer RRMS-Verlaufsform. Die Patientinnen und Patienten mit einer SPMS- und PPMS-Verlaufsform waren dagegen im Median etwa 15 Jahre älter als die HC und Probandinnen und Probanden mit einer RRMS-Verlaufsform (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten der HC und PmMS, sowie nach Verlaufsform der MS

	HC	PmMS	
N	42	113	
Alter (Median, min-max)	36 (22 - 80)	46 (21 - 64)	
Geschlecht (F; M)	22; 18	53; 58	
Jahre seit Diagnosestellung (Median, min-max)	-	5 (0 - 26)	

	RRMS	SPMS	PPMS
N	69	18	24
Alter (Median, min-max)	38 (21 - 64)	53 (33 - 62)	54 (41 - 63)
Geschlecht (F; M)	37; 29	8; 10	6; 18
Jahre seit Diagnosestellung (Median, min-max)	5 (0 - 26)	12,5 (6 - 22)	4.5 (1 - 20)

In beiden Gruppen bestand ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis. In der Gruppe der HC betrug der Anteil der Frauen 55%, in der Gesamtgruppe der PmMS betrug der Anteil der Frauen 48%. Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilungen für die einzelnen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose zeigte sich, dass 56% der

Probandinnen und Probanden mit einer RRMS-Verlaufsform weiblich waren, was eine typische Geschlechterverteilung bei dieser Verlaufsform darstellt. Bei den Probandinnen und Probanden mit einer SPMS- und PPMS-Verlaufsform war dagegen ein größerer Teil männlich (Tabelle 1).

4.2 Motorisches und kognitives Funktionsniveau im Gruppenvergleich

Im nächsten Schritt wurden das motorische und kognitive Funktionsniveau sowie die Erkrankungsschwere der Probandinnen und Probanden untersucht (Tabelle 2).

Der Messwert für das kognitive Funktionsniveau (SDMT) zeigte in der Gesamtgruppe der PmMS ein schlechteres Ergebnis als bei HC mit im Mittel 6 weniger korrekten Antworten nach 90 Sekunden. Jedoch erreichte die Gruppe der Probandinnen und Probanden mit einer RRMS-Verlaufsform einen Wert, der fast dem Ergebnis der HC entsprach. Einschränkungen bestanden vor allem bei Probandinnen und Probanden mit einer SPMS- und PPMS-Verlaufsform: Hier zeigte sich eine Abweichung von 13 (PPMS) und 17 (SPMS) Punkten im Vergleich zu den HC (Tabelle 2).

Bezüglich des motorischen Funktionsniveaus wurden zwei Parameter betrachtet:

Zum einen wurde der Anteil der Probandinnen und Probanden mit einem MSV3D im Stehen mit geschlossenen Augen innerhalb bzw. außerhalb des Normbereichs betrachtet. Erwartbar lag der Wert bei fast der Hälfte aller PmMS außerhalb der Norm, jedoch nur bei einem gesunden Probanden. Der größte Anteil an Probandinnen und Probanden mit einer beeinträchtigten posturalen Kontrolle zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer SPMS-Verlaufsform mit über 90%. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit einer PPMS-Verlaufsform zeigten ebenfalls eine beeinträchtigte posturale Kontrolle. In der Gruppe der Probandinnen und Probanden mit einer RRMS-Verlaufsform war es lediglich jede fünfte Probandin bzw. jeder fünfte Proband (Tabelle 2).

Tabelle 2: Motorisches (Anteil Probandinnen und Probanden mit beeinträchtiger posturale Kontrolle, maximale Gehgeschwindigkeit) **und kognitives Funktionsniveau** (SDMT) **der HC und PmMS im Gruppenvergleich sowie Erkrankungsschwere** (EDSS) **der PmMS**. Zusätzlich Darstellung der Daten nach Verlaufsform für PmMS.

	HC	PmMS	Testwert* (p)
Erkrankungsschwere			
EDSS (Median, Verteilung)	-	2,5 (0 – 6,5)	
Kognitives Funktionsniveau			
SDMT: korrekte Antworten in 90s (Mittelwert, min - max)	62 (35 - 83)	56 (20 - 91)	2,93 ¹ (0,004)
Motorisches Funktionsniveau			
Anteil der Probandinnen und Probanden mit Abweichung der posturalen Stabilität von 95% der Norm* (Anzahl, % von der Gesamtgruppe)	1 (2 %)	47 (42 %)	44,1 ² (< 0,0001)
SMSW in m/s (Median, min - max)	1,68 (1,19 – 2,21)	1,53 (0,68 – 2,07)	1381 ³ (< 0,0001)

*Statistische Tests für den Gruppenvergleich:

¹ ungepaarter t-Test (T-Wert), ² chi²-Test (chi²-Wert), ³ Mann-Whitney-U Test (Mann-Whitney-U Wert)

* Abweichung der posturalen Stabilität von < 95% der Norm entsprechend einem MSV3D in der *motor challenge* > 0,51 °/sec

	RRMS	SPMS	PPMS
Erkrankungsschwere			
EDSS (Median, Verteilung)	2,0 (0,0 - 4.5)	5,0 (3,5 - 6,0)	3,5 (0,0 - 6,5)
Kognitives Funktionsniveau			
SDMT: korrekte Antworten in 90s (Mittelwert, min - max)	61 (20 - 91)	45 (24 - 61)	49 (21 - 71)
Motorisches Funktionsniveau			
Anteil der Probandinnen und Probanden mit Abweichung der posturalen Stabilität von 95% der Norm* (Anzahl, % von der Gesamtgruppe)	13 (19%)	17 (94%)	15 (63%)
SMSW in m/s (Median, min - max)	1,60 (0,91 - 2,07)	1,30 (0,79 - 1,59)	1,49 (0,68 - 1,67)

Als zweiter Parameter wurde die maximale Gehgeschwindigkeit auf kurzer Strecke betrachtet. Die mediane maximale Gehgeschwindigkeit in der Gruppe der PmMS lag um etwa 0,15m/s unter dem Ergebnis der HC. Während die Probandinnen und Probanden mit einer RRMS-Verlaufsform im Median etwa 0,1m/s langsamer waren als die HC, waren die Probandinnen und Probanden mit einer PPMS-Verlaufsform etwa 0,2m/s und die Probandinnen und Probanden mit einer SPMS-Verlaufsform sogar fast 0,4m/s langsamer als die HC (Tabelle 2).

Zusammenfassend zeigten sich in der Gruppe der PmMS größere Einschränkungen sowohl des motorischen als auch des kognitiven Funktionsniveaus im Vergleich zu HC. Diese Beeinträchtigungen zeigten sich verstärkt bei PmMS mit einer SPMS- oder PPMS-Verlaufsform.

Zuletzt wurden als Maß für die Erkrankungsschwere die EDSS-Werte in der Gruppe der PmMS betrachtet. Entsprechend des Wertebereichs für die Gesamtgruppe von 0 bis 6,5 Punkten repräsentiert diese Untersuchung sowohl Patientinnen und Patienten ohne Einschränkungen, mit minimaler und mäßiger Einschränkung bei uneingeschränkter Gehstrecke, mit deutlicher Einschränkung der Gehstrecke sowie mit Einschränkungen im Alltag bis hin zur Abhängigkeit von Hilfsmitteln. Zusammenfassend umfasst die hier analysierte Population eine breite Spanne an Verlaufs- und Erkrankungsformen sowie Beeinträchtigungsgraden der Multiplen Sklerose (Tabelle 2).

4.3 Motorische und kognitive Leistung in der *dual task* Posturografie im Gruppenvergleich

Zunächst wurde die absolute motorische und kognitive Leistung, die die Probandinnen und Probanden in der *dual task* Posturografie erbracht haben, beschrieben und zwischen PmMS und HC verglichen (Tabelle 3).

Bei Betrachtung der motorischen Leistung im Sinne der MSV3D-Werte in der statischen Posturografie zeigte sich in der Gruppe der PmMS ein im Median größeres Körperschwanken in allen vier Messbedingungen, d.h. im *single task*, in der *motor*

challenge Bedingung, in der *cognitive challenge* Bedingung und im *combined task*, verglichen mit den HC (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der motorischen und kognitiven Leistung im *dual task* Versuch im Gruppenvergleich:

Die kognitive Leistung wurde als Anzahl der Rechenschritte ohne (bei offenen Augen) und mit motorischer Herausforderung (bei geschlossenen Augen) und als Anzahl der Gesamtrechenschritte angegeben. Die motorische Leistung wurde als mittlere Körperschwankgeschwindigkeit in °/sec (MSV3D) in der *single task*, *motor challenge*, *cognitive challenge* und *combined task* Bedingung angegeben

	HC	PmMS	Testwert* (p)
MSV3D im <i>single task</i> in			
°/sec	0,21 (0,11 - 0,35)	0,26 (0,08 - 1,01)	1264 ² (<0,0001)
(Median, min - max)			
MSV3D der <i>motor</i>			
<i>challenge</i> in °/sec	0,30 (0,11 - 0,51)	0,44 (0,16 - 1,89)	1045 ² (<0,0001)
(Median, min - max)			
MSV3D der <i>cognitive</i>			
<i>challenge</i> in °/sec	0,25 (0,07 - 1,13)	0,41 (0,12 - 3,98)	1576 ² (0,001)
(Median, min - max)			
MSV3D im <i>combined task</i>			
in °/sec	0,29 (0,11 - 1,25)	0,45 (0,10 - 2,31)	1315 ² (<0,0001)
(Median, min - max)			
Gesamte Anzahl der			
Rechenschritte (median,	22 (13 - 39)	20 (3 - 36)	2,27 ¹ (0,025)
min - max)			
Anzahl Rechenschritte			
EO (Median, min - max)	12 (5 - 21)	10 (1 - 21)	1690 ² (0,006)
Anzahl Rechenschritte			
EC (Median, min - max)	10 (4 - 18)	9 (2 - 17)	1,52 ¹ (0,133)

* statistischer Vergleich mittels:

¹ Ungepaarter T-Test (T-Wert), ² Mann-Whitney-U Test (Mann-Whitney-U Wert)

Bezüglich der Ergebnisse der seriellen Subtraktion waren die Unterschiede zwischen den Gruppen bei gleichzeitig großer Streuung innerhalb der Gruppen nicht besonders ausgeprägt. So zeigten sich in der Gruppe der PmMS grenzwertig, jedoch nicht statistisch

signifikant, im Median weniger Rechenschritte bei geöffneten Augen sowie weniger Gesamtrechenschritte verglichen mit der Gruppe der HC (Tabelle 3).

4.4 Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den jeweiligen Bedingungen in der *dual task* Posturografie

Tabelle 4: Darstellung der Veränderungen der motorischen (Veränderungen des MSV3D ausgedrückt als Romberg Ratio ST, Motorische DT Ratio, Romberg Ratio DT und motorische DT Ratio EC) **und kognitiven** (Veränderung der Anzahl der Rechenschritte ausgedrückt als kognitive DT Ratio) **Leistungen zwischen den einzelnen Bedingungen** zur jeweils definierten Ausgangsbedingung, ausgedrückt als Ratio.

	HC	PmMS	Testwert* (p)
Veränderung der motorischen Leistung			
Romberg Ratio ST (Median, min - max)	1,38 (0,71 - 2,26)	1,55 (0,63 - 5,91)	1749 (0,012)
Motorische DT Ratio EO (Median, min - max)	1,19 (0,61 - 5,17)	1,43 (0,64 - 17,08)	2813 (0,444)
Romberg Ratio DT (Median, min - max)	1,08 (0,32 - 2,50)	1,09 (0,13 - 2,95)	2313 (0,809)
Motorische DT Ratio EC (Median, min - max)	1,03 (0,31 - 4,04)	0,97 (0,39 - 6,07)	2107 (0,284)
Veränderung der kognitiven Leistung			
kognitive DT Ratio (Median, min - max)	1,17 (0,63 - 2,25)	1,10 (0,50 - 2,75)	1932 (0,075)

* Durchgeführter statistischer Test für den Gruppenvergleich: Mann-Whitney-U Test (Mann-Whitney-U Wert)

Schließlich wurden Veränderungen in der motorischen und kognitiven Leistung, die durch eine motorische oder kognitive Herausforderung in der *dual task* Posturografie hervorgerufen wurden, untersucht.

Um den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz zu untersuchen, wurden getrennt für beide Untersuchungsgruppen die Posturografieergebnisse, also die MSV3D-Werte, zwischen den einzelnen Bedingungen, jeweils zu der definierten Ausgangsbedingung verglichen. Zusätzlich wurden zur Beschreibung und weiteren Analyse

(Gruppenvergleiche und explorative Korrelationen) die Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den jeweiligen Bedingungen als Ratio ausgedrückt (Abbildung 9, 10, Tabelle 4).

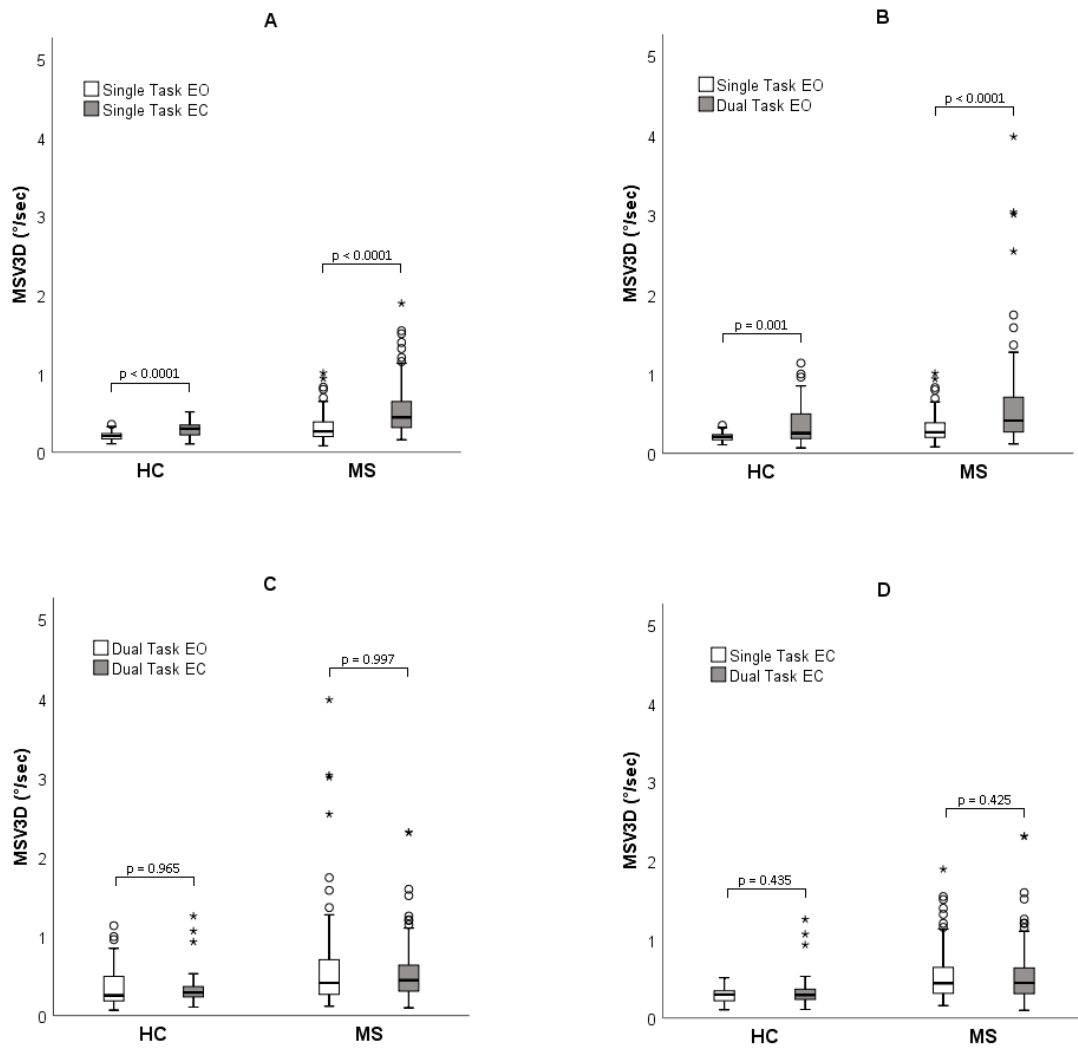


Abbildung 9: motorische Leistungsänderung zwischen den jeweiligen Bedingungen durch (A) eine motorische Herausforderung (Augenschluss), (B) eine kognitive Herausforderung (Serielle Subtraktion), (C) eine motorische Herausforderung bei bestehender kognitiver Aufgabe und (D) eine kognitive Herausforderung bei bestehender motorischer Aufgabe; Dargestellt wurden Boxplot Diagramme: Der Balken gibt das Intervall von der 25. bis zur 75. Perzentile an, der Schwarze Strich innerhalb des Balkens zeigt den Median. Der Schwarze Strich zeigt das Areal vom Minimum bis zum Maximum. Werte, die außerhalb der 1,5-fachen Länge der Box liegen, werden als Kreise und Sterne als Ausreißer dargestellt. Statistischer Test zum Gruppenvergleich: Wilcoxon-Test. Testwerte (Z): (A) HC: -4,7, MS: -8,8 (B) HC: -3,4, MS -6,5 (C) HC: -0,4, MS -0,004 (D) HC-0,8, MS -0,8.

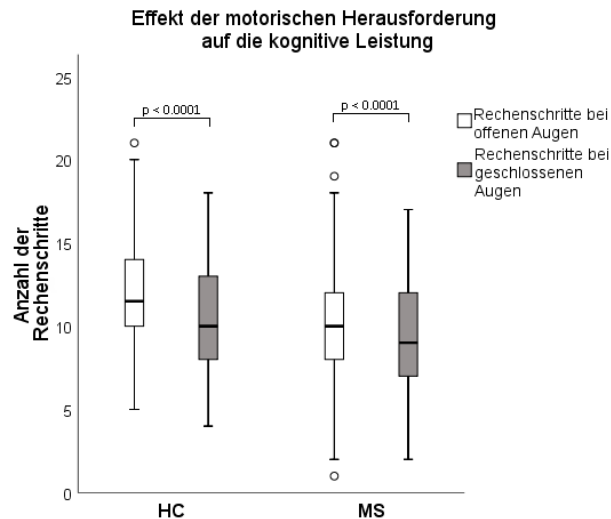


Abbildung 10: Auswirkung der motorischen Herausforderung (Augenschluss) auf die kognitive Leistung (Anzahl der Rechenschritte); Dargestellt wurden Boxplot Diagramme: Der Balken gibt das Intervall von der 25. bis zur 75. Perzentile an, der Schwarze Strich innerhalb des Balkens zeigt den Median. Der Schwarze Strich zeigt das Areal vom Minimum bis zum Maximum. Werte, die außerhalb der 1,5-fachen Länge der Box liegen, werden als Kreise und Sterne als Ausreißer dargestellt. Statistischer Test zum Gruppenvergleich: Wilcoxon-Test. Testwert (Z): HC: -3,9, MS: -3,5.

Zuerst wurde der Effekt der alleinigen motorischen Herausforderung im Sinne des Augenschlusses auf die motorische Leistung betrachtet. In beiden Gruppen kam es zu einer medianen Zunahme des Körperschwankens im Stehen mit geschlossenen Augen verglichen mit dem Stehen bei offenen Augen (Abb. 9A). Dies spiegelte sich in einer medianen Romberg Ratio ST von über 1,4 in beiden Gruppen wider. Diese Zunahme im Körperschwanken war in der Gruppe der PmMS deutlich ausgeprägter als in der Gruppe der HC (Tab. 4).

Daraufhin wurde der Effekt der alleinigen kognitiven Herausforderung auf die motorische Leistung betrachtet. In beiden Gruppen zeigte sich eine mediane Zunahme im Körperschwanken, wenn im Stehen zusätzlich die serielle Subtraktion durchgeführt wurde (Abb. 9B). Dies spiegelte sich in einer medianen motorischen *dual task* Ratio EO von fast 1,2 bei den HC und über 1,4 bei den PmMS wider. In der Gruppe PmMS zeigten wenige Probandinnen oder Probanden eine erhebliche Zunahme des Körperschwankens bei zusätzlichem Rechnen (Abb. 9B). Statistisch zeigte sich jedoch kein Gruppenunterschied zwischen den HC und PmMS. (Tab. 4).

Im nächsten Schritt wurde der Effekt einer Kombination beider Herausforderungen auf die motorische Leistung betrachtet.

Bei der Ergänzung der kognitiven Herausforderung um eine motorische, also der Hinzunahme des Augenschlusses während der seriellen Subtraktion, zeigte sich in beiden Gruppen keine weitere mediane Zunahme im Körperschwanken vom Stehen während der seriellen Subtraktion mit offenen zu geschlossenen Augen (Abb. 9C). Dies spiegelte sich in einer medianen Romberg Ratio *dual task* von unter 1,1 in der Gruppe der HC und den PmMS wider. Hier zeigte sich kein Gruppenunterschied zwischen den HC und PmMS (Tab. 4).

Bei der Ergänzung der motorischen Herausforderung um die kognitive Herausforderung, also der Hinzunahme der seriellen Subtraktion bei geschlossenen Augen, zeigte sich ebenfalls in beiden Gruppen keine weitere Zunahme im Körperschwanken (Abb. 9D). Dies spiegelte sich in einer medianen motorischen *dual task* Ratio EC von etwa 1 in der Gruppe der HC und der Gruppe der PmMS wider. Auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen der Gruppe der HC und der PmMS (Tab. 4).

Zuletzt wurde der Effekt der motorischen Herausforderung auf die kognitive Leistung, also die Auswirkung des Augenschlusses auf die Anzahl der Rechenschritte, betrachtet. Dabei wurde eine mediane Abnahme der Rechenschritte in beiden Gruppen nach Augenschluss festgestellt (Abb. 10). Dies spiegelte sich in einer kognitiven *dual task* Ratio von etwa 1,1 in beiden Gruppen wider. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den PmMS und den HC (Tab. 4).

Zusammenfassend führte sowohl jeweils die motorische als auch die kognitive Herausforderung in beiden Gruppen zu einer Zunahme im Körperschwanken und damit zu einer Veränderung der motorischen Leistung. Die motorische Herausforderung führte ebenfalls zu einer Abnahme der Rechenschritte und somit zu einer Veränderung der kognitiven Leistung. Ein Gruppenunterschied zeigte sich hier nur für die Zunahme im Körperschwanken durch eine alleinige motorische Herausforderung (Romberg Ratio). Eine Kombination beider Herausforderungen zeigte weder in der Gruppe der HC noch bei den PmMS einen weiterführenden Effekt auf die motorische Leistung (dem Körperschwanken im geschlossenen Stehen).

4.5 Korrelation der Leistungsveränderungen in der *dual task* Posturografie mit dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau und der Erkrankungsschwere

Tabelle 5: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman: Untersucht wurden Zusammenhänge zwischen den motorischen und kognitiven Leistungsveränderungen mit der Erkrankungsschwere (EDSS), dem motorischen (maximale Gehgeschwindigkeit, MSV3D der *motor challenge*) und dem kognitiven (SDMT) Funktionsniveau. Angegeben ist der Korrelationskoeffizient rho und der P-Wert. Hervorgehoben wurden signifikante Ergebnisse in zwei Tönen: helles Grau entspricht einem p von 0,05-0,001, dunkles Grau entspricht einem p < 0,001.

PmMS		EDSS	SMSW	MSV3D der <i>motor challenge</i>	SDMT
Romberg Ratio	rho	0,003	0,056	0,526	0,018
ST	p	0,978	0,564	< 0,0001	0,848
Motorische DT	rho	-0,114	0,021	-0,089	0,147
Ratio EO	p	0,23	0,829	0,348	0,12
Romberg Ratio	rho	-0,005	0,212	0,134	0,067
DT	p	0,958	0,026	0,158	0,48
Motorische DT	rho	-0,14	0,186	-0,338	0,237
Ratio EC	p	0,14	0,051	< 0,0001	0,012
kognitive DT	rho	0,139	-0,018	0,226	-0,214
Ratio	p	0,143	0,85	0,016	0,023

HC		EDSS	SMSW	MSV3D der <i>motor challenge</i>	SDMT
Romberg Ratio	rho		0,098	0,737	0,068
ST	p		0,537	< 0,001	0,667
Motorische DT	rho		-0,13	-0,147	-0,055
Ratio EO	p		0,413	0,353	0,732
Romberg Ratio	rho		0,049	0,203	0,037
DT	p		0,758	0,197	0,848
Motorische DT	rho		-0,027	-0,496	-0,177
Ratio EC	p		0,867	0,001	0,263
kognitive DT	rho		0,037	0,083	-0,197
Ratio	p		0,818	0,6	0,211

In einem nächsten Schritt erfolgte der Versuch zu eruieren, wovon die Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den einzelnen Bedingungen abhängig waren. Dazu wurden Korrelationsanalysen zwischen den motorischen und kognitiven Leistungsveränderungen (Romberg Ratio ST und DT, Motorische *dual task* Ratio EO und EC und kognitive *dual task* Ratio) und den drei Parametern des kognitiven und motorischen Funktionsniveaus durchgeführt (Tabelle 5).

Im ersten Schritt wurden die Korrelationsergebnisse der Romberg Ratio *single task* betrachtet. Diese entspricht Veränderungen der motorischen Leistung, die durch eine motorische Herausforderung, also den Augenschluss, verursacht werden.

In beiden Gruppen zeigte sich erwarteterweise eine starke Korrelation zwischen dem Körperschwanken bei geschlossenen Augen und der Romberg Ratio ST, da der Parameter MSV3D der *motor challenge* in die Berechnung der Romberg Ratio ST mit eingeht.

Hier zeigten sich jedoch in beiden Gruppen keine Korrelationen mit weiteren Parametern des motorischen (maximale Gehgeschwindigkeit) und kognitiven (SDMT) Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden. Auch die Erkrankungsschwere in der Gruppe der PmMS (EDSS) zeigte an dieser Stelle keine Korrelation (Tabelle 5).

Im nächsten Schritt wurden die Korrelationsergebnisse der motorischen *dual task* Ratio EO betrachtet. Diese entspricht Veränderungen der motorischen Leistung, die durch eine kognitive Herausforderung verursacht wurden. Hier konnte in beiden Gruppen keine Korrelation zwischen der Zunahme im Körperschwanken durch die serielle Subtraktion und des kognitiven und motorischen Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden ausmachgemacht werden. Das heißt, in beiden Gruppen zeigte sich keine Korrelation zwischen der motorischen *dual task* Ratio EO mit der maximalen Gehgeschwindigkeit, dem MSV3D in der *motor challenge* und dem SDMT-Ergebnis der Probandinnen und Probanden. In der Gruppe der PmMS zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere im Sinne des EDSS (Tabelle 5).

Danach wurden Korrelationsergebnisse, die mit Veränderungen der motorischen Leistung durch eine kombinierte motorische und kognitive Herausforderung zusammenhängen, betrachtet.

Zunächst wurden hier Korrelationsergebnisse der Romberg Ratio DT betrachtet. Diese beschreibt Veränderungen der motorischen Leistung, wenn zusätzlich eine motorische Aufgabe zu einer kognitiven Aufgabe ausgeführt wird.

Hier zeigte sich in der Gruppe der PmMS ein Zusammenhang zwischen einer schnelleren maximalen Gehgeschwindigkeit und einer stärkeren Zunahme des Körperschwankens, wenn diese durch Hinzunahme eines Augenschlusses während der seriellen Subtraktion verursacht wurde.

In der Gruppe der HC zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Zunahme im Körperschwanken durch Hinzunahme des Augenschlusses während der seriellen Subtraktion und des kognitiven und motorischen Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden (Tabelle 5).

Danach wurden die Korrelationsergebnisse der Motorischen DT Ratio EC betrachtet. Diese beschreibt Veränderungen der motorischen Leistung, wenn zu einer bestehenden motorischen Aufgabe eine kognitive Aufgabe hinzukommt.

Es zeigte sich in der Gruppe der HC und PmMS, dass eine bessere posturale Kontrolle mit einer größeren Zunahme im Körperschwanken korrelierte, wenn zum Stehen mit geschlossenen Augen eine kognitive Herausforderung hinzukam. Dies zeigte sich in einer Korrelation zwischen der motorischen *dual task* Ratio EC mit dem MSV3D in der *motor challenge*.

Außerdem zeigte sich hier in der Gruppe der PmMS, dass eine bessere zerebrale Verarbeitungsgeschwindigkeit schwach mit einer größeren Zunahme des Körperschwankens korrelierte, wenn zum Stehen mit geschlossenen Augen eine kognitive Herausforderung hinzukam. Dies zeigte sich in einer Korrelation zwischen der motorischen *dual task* Ratio EC mit dem SDMT (Tabelle 5).

Letztlich wurden Korrelationen, die mit der kognitiven *dual task* Ratio zusammenhingen, betrachtet. Diese drückt Veränderung der kognitiven Leistung durch eine motorische Herausforderung aus. Hier zeigte sich in der Gruppe der PmMS, dass Probandinnen und Probanden mit einer größeren posturalen Instabilität bei geschlossenen Augen eine stärkere Abnahme der Rechenschritte nach Augenschluss präsentierten.

Es zeigte sich bei PmMS eine negative Korrelation mit dem SDMT, das heißt, dass im Gegensatz zur motorischen Leistung eine Einschränkung der zerebralen Verarbeitungsgeschwindigkeit zu einer stärkeren Abnahme der Rechenschritte nach

Augenschluss führte. Beide Zusammenhänge waren zwar signifikant, jedoch nur schwach ausgeprägt ($\rho < 0,3$) (Tabelle 5).

In der Gruppe der HC zeigten sich keine Korrelationen zwischen der Abnahme der Rechenschritte nach Augenschluss und dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau (Tabelle 5).

Zusammengefasst war für die klassisch erhobene motorische *dual task* Testbedingung eine Zunahme der Körperschwankung im Stehen bei zusätzlicher kognitiver Aufgabe (motorische DT Ratio EO > 1), gleichermaßen bei Gesunden und bei PmMS zu beobachten. Das Ausmaß dieser Zunahme war weder mit dem motorischen noch kognitiven Funktionsniveau oder der Erkrankungsschwere (EDSS) korreliert. Demgegenüber zeigte sich eine Korrelation zwischen der kognitiven *dual task* Ratio und dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau in der Gruppe der PmMS im Sinne einer stärkeren Interferenz bei stärker beeinträchtigten Personen.

Eine weitere Zunahme im Körperschwanken durch eine zusätzliche kognitive Herausforderung bei bestehender motorischer Herausforderung (und umgekehrt) zeigte sich bei Probandinnen und Probanden mit stabilerem Stehen in beiden Untersuchungsgruppen (PmMS $\rho = -0,338$, $p < 0,001$; HC $\rho = -0,469$, $p = 0,001$) sowie in der Gruppe der PmMS besserem SDMT-Ergebnis ($p = 0,012$) bzw. höherer maximaler Gehgeschwindigkeit ($p = 0,026$).

4.6 Gruppenvergleiche mit motorischer DT Ratio EO kleiner und größer 2

Zuletzt wurden Unterschiede in der Demographie, den motorischen und kognitiven Funktionsniveaus sowie den Ergebnissen der *dual task* Posturografie zwischen Probandinnen und Probanden mit einer größeren und einer geringeren Zunahme im Körperschwanken unter klassischer *dual task* Bedingung (Motorische DT Ratio EO) untersucht. Hierfür wurden die Probandinnen und Probanden in Gruppen mit einer motorischen *dual task* Ratio EO kleiner und größer als 2 unterteilt. Der Grenzwert wurde nach Inspektion des Histogramms (Abb. 7) festgelegt. Dabei zeigten 11 HC, entsprechend 26% der Gruppe, und 32 PmMS, entsprechend 28% der Gruppe, eine motorische *dual task* Ratio von über 2, d.h. eine Zunahme der Körperschwankung im Stehen bei kognitiver Herausforderung um mehr als das Doppelte.

Probandinnen und Probanden mit einer mehr als 2-fachen Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung zeigten nominell ein jüngeres Alter sowie nominell eine geringere Anzahl von Rechenschritten im *dual task*, vor allem bei geschlossenen Augen (Tabelle 6, 7, Abb. 11). Dies gilt sowohl für HC als auch PmMS. Zusätzlich zeigte diese Subgruppe der PmMS nominell ein besseres Ergebnis im SDMT (Trend mit $p = 0,089$) als der Rest der PmMS, ein geringeres Körperschwanken unter *single task* Bedingung ($p=0,006$) sowie auch eine größere Zunahme im Körperschwanken durch Hinzunahme einer motorischen Aufgabe allein (Romberg Ratio ST, $p = 0,019$) (Tab. 6, 7, 8).

Am auffälligsten war in dieser Analyse jedoch ein Median der Romberg Ratio DT von deutlich unter eins bei den PmMS und den HC mit einer Motor DT Ratio EO über 2 (Tabelle 8). Dies impliziert, dass es trotz einer initialen starken Zunahme des Körperschwankens durch eine kognitive Aufgabe (Motor DT Ratio EO > 2) zu einer Abnahme des Körperschwankens kam, wenn eine zweite, motorische, Aufgabe durchgeführt wurde (Romberg Ratio DT < 1). Dagegen zeigte sich in der Gruppe der PmMS und HC mit einer Motor DT Ratio EO über 2 eine Motor DT Ratio EC von über 1 (Tabelle 8). Dies heißt, dass die Probanden, die eine größere Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung zeigten, auch eine größere Zunahme im Körperschwanken zeigten, wenn sie nach Augenschluss gebeten wurden, die kognitive Aufgabe durchzuführen.

Tabelle 6: Vergleich demographischer Daten sowie des kognitiven und motorischen Funktionsniveaus der Probandinnen und Probanden mit einer motorischen *dual task* Ratio EO kleiner und größer als 2

		PmMS		HC	
Motorische DT Ratio EO		<2	>2	<2	>2
N		81	32	31	11
Alter	Median (min - max)	49 (21 - 64)	40 (24 - 64)	41 (22 - 80)	32 (23 - 67)
	Testwert ¹ (p)	945,5 (0,064)*		109,5 (0,102)*	
SDMT	Mittelwert (min - max)	55 (20 - 91)	60 (30 - 87)	62 (35 - 83)	62 (52 - 76)
	Testwert ² (p)	-1,725 (0,089)*		-0,077 (0,939)	
Maximale Gehgeschwindigkeit in m/s	Median (min-max)	1,54 (0,68 - 2,07)	1,53 (0,80 - 1,92)	1,68 (1,23 - 2,21)	1,72 (1,19 - 1,98)
	Testwert ¹ (p)	1230,0 (0,906)		169,0 (0,978)	

* grafische Darstellung in Abbildung 11
¹ Mann-Whitney-U-Test (Mann-Whitney-U-Wert)
² ungepaarter T-Test (T-Wert)

Tabelle 7: Vergleich der absoluten Ergebnisse der Posturografieuntersuchung von Probandinnen und Probanden mit einer motorischen *dual task* Ratio EO kleiner und größer als 2

		PmMS		HC	
Motorische DT Ratio EO		<2	>2	<2	>2
N		81	32	31	11
MSV3D im <i>single task</i> ($^{\circ}$ /sec)	Median (min-max)	0,29 (0,11 – 1,01)	0,23 (0,08 – 0,55)	0,21 (0,11 – 0,35)	0,21 (0,11 – 0,33)
	Testwert ¹ (p)	863,0 (0,006)*		162,0 (0,822)	
MSV3D der <i>motor challenge</i> ($^{\circ}$ /sec)	Median (min - max)	0,45 (0,16 - 1,86)	0,44 (0,16 - 1,39)	0,30 (0,14 - 0,51)	0,30 (0,11 - 0,36)
	Testwert ¹ (p)	1213,0 (0,597)		144,0 (0,463)	
MSV3D der <i>cognitive challenge</i> ($^{\circ}$ /sec)	Median (min-max)	0,37 (0,12- 1,27)	0,83 (0,17 – 3,98)	0,23 (0,07- 0,49)	0,68 (0,29 – 1,13)
	Testwert ¹ (p)	375,0 (<0,0001)		8,0 (<0,0001)	
MSV3D der <i>combined task</i> ($^{\circ}$ /sec)	Median (min-max)	0,40 (0,10 – 1,51)	0,54 (0,11 – 2,31)	0,28 (0,11 – 0,53)	0,38 (0,17 – 1,25)
	Testwert ¹ (p)	846,0 (0,004)		97,0 (0,035)	
Rechenschritte EO	Median (min - max)	10 (1 - 21)	10 (2 - 21)	12 (5 - 21)	10 (7 - 16)
	Testwert ¹ (p)	1047,0 (0,11)		124,5 (0,191)	
Rechenschritte EC	Mittelwert (min - max)	10 (2 - 16)	9 (2 - 17)	11 (5 - 18)	9 (4 - 13)
	Testwert ² (p)	1,297 (0,2)		1,720 (0,102)	
Gesamt-rechenschritte	Mittelwert (min - max)	20 (3 - 36)	18 (4 - 33)	23 (13 - 39)	20 (13 - 28)
	Testwert ² (p)	1,524 (0,133)		1,789 (0,087)	

*graphische Darstellung in Abbildung 11

¹ Mann-Whitney-U-Test (Mann-Whitney-U-Wert); ² ungepaarter T-Test (T-Wert);

Tabelle 8: Vergleich der relativen Leistungsveränderung der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den Bedingungen der *dual task* Posturografie von Probandinnen und Probanden mit einer motorischen *dual task* Ratio EO kleiner und größer als 2

		PmMS		HC	
Motorische DT Ratio EO		<2	>2	<2	>2
N		81	32	31	11
Romberg Ratio ST	Median (min - max)	1,64 (0,63 - 3,65)	2,12 (0,97 - 5,91)	1,44 (0,71 - 2,26)	1,31 (0,92 - 1,96)
	Testwert ¹ (p)	929,0 (0,019)*		137,0 (0,350)*	
Romberg Ratio DT	Median (min - max)	1,18 (0,45 - 2,95)	0,72 (0,13 - 1,51)	1,31 (0,49 - 2,50)	0,57 (0,32 - 1,48)
	Testwert ¹ (p)	508,0 (<0,0001)*		49,0 (<0,0001)*	
Motor DT Ratio EC	Median (min-max)	0,88 (0,39 - 1,97)	1,15 (0,47 - 6,07)	0,96 (0,31 - 2,23)	1,59 (0,56 - 4,04)
	Testwert ¹ (p)	617,0 (<0,0001)*		67,0 (0,002)*	
Kognitive DT Ratio	Median (min - max)	1,10 (0,50 - 2,75)	1,06 (0,71 - 1,83)	1,15 (0,63 - 1,83)	1,33 (0,69 - 2,25)
	Testwert ¹ (p)	1245,0 (0,747)		128,0 (0,233)	

* grafische Darstellung in Abbildung 11
¹ Mann-Whitney-U-Test (Mann-Whitney-U-Wert)

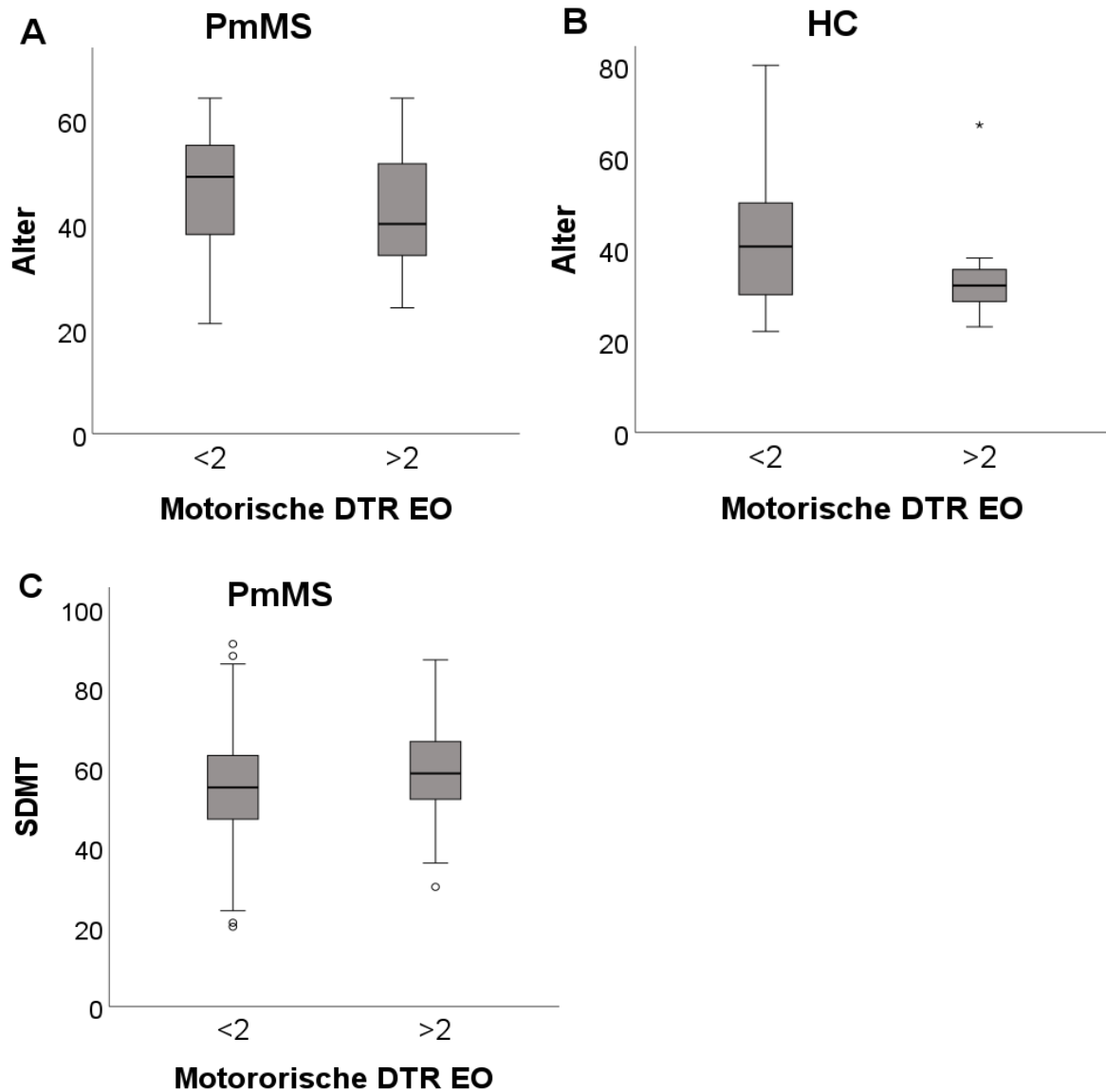


Abbildung 11: grafischer Vergleich nichtsignifikanter, jedoch nomineller Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit motorischer *dual task* Ratio EO kleiner / größer 2: Alter (A: PmMS, B: HC), SDMT (C: PmMS). Dargestellt wurden Boxplot Diagramme: Der Balken gibt das Intervall von der 25. bis zur 75. Perzentile an, der Schwarze Strich innerhalb des Balkens zeigt den Median. Der Schwarze Strich zeigt das Areal vom Minimum bis zum Maximum. Werte, die außerhalb der 1,5-fachen Länge der Box liegen, werden als Kreise und Sterne als Ausreißer dargestellt.

5. Diskussion

Auch wenn die kognitiv-motorische Interferenz bei HC und PmMS bereits in vielen Studien untersucht wurde, wird bis heute der physiologische und erkrankungsspezifische Effekt der CMI kontrovers diskutiert.

Das Ziel dieser Studie war es, zum Verständnis beizutragen, ob kognitiv-motorische Interferenz bei Gesunden und PmMS auftritt und wenn ja, inwiefern es sich um einen physiologischen oder erkrankungsspezifischen Effekt handelt. Außerdem sollte eruiert werden, ob und inwiefern der Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz von dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau beeinflusst wird.

Dazu wurde die kognitiv-motorische Interferenz in einem großen Datensatz von HC und PmMS, die sehr heterogen bezüglich ihrer Erkrankungsdauer, ihres Erkrankungsverlaufs und ihrer Erkrankungsschwere aufgestellt waren, untersucht. Die Fallzahl lag mit dem Einschluss von 113 PmMS und 42 HC deutlich über entsprechende Fallzahlen vergleichbarer Studien mit ähnlichem Messparadigma, in denen zwischen 13 und 92 PmMS sowie zwischen 13 und 46 HC inkludiert wurden. (6, 7)

Es konnte sowohl in der Gruppe der HC als auch in der Gruppe der PmMS eine Veränderung der motorischen Leistung durch den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz festgestellt werden. So kam es im Stehen durch die Ausführung einer seriellen Subtraktion bei HC zu einer medianen Zunahme im Körperschwanken von 19% und bei PmMS zu einer Zunahme von 43%. Auch wenn die Zunahme im Körperschwanken nominell in der Gruppe der PmMS stärker ausgeprägt war, zeigte sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied. Dies entspricht den Ergebnissen mehrerer Studien, in denen die Veränderungen der motorischen Leistung sowohl bei HC als auch bei PmMS, in ähnlichem Ausmaß beschrieben wurden. (6, 7, 20)

Auch konnte in beiden Untersuchungsgruppen eine Veränderung der kognitiven Leistung durch eine zusätzliche motorische Herausforderung festgestellt werden: So kam es nach Augenschluss bei HC zu einer Abnahme der Rechenschritte um 17% und bei PmMS zu einer Abnahme der Rechenschritte um 10%. Eine Veränderung der kognitiven Leistung in diesem Größenbereich wurde ebenfalls in vorherigen Arbeiten festgestellt. (20, 28)

Zusammengefasst zeigte sich also ein Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz sowohl auf die Leistung der motorischen als auch der kognitiven Aufgabe in beiden Gruppen. Dies spricht für eine gleichwertige Interferenz sowohl bei PmMS als auch HC, die beispielsweise durch das Modell der geteilten Kapazitäten bzw. der Flaschenhalstheorie erklärbar ist. (2, 7) Während der Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz von Autoren über lange Zeit als krankheitsbedingter Effekt angesehen wurde, konnten Autoren in einem aktuellen Review bereits herausarbeiten, dass es sich bei dem Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz wahrscheinlich vielmehr um einen physiologischen Effekt handele, der vor allem von der Komplexität der Aufgaben und dem individuellen Funktionsniveau abhängig sei. (6) Die hier gezeigten Ergebnisse stützen diese Auffassung.

Aus den Ergebnissen lässt sich also schlussfolgern, dass eine kognitiv-motorische Interferenz sowohl bei HC als auch PmMS nachgewiesen werden konnte und sich das Ausmaß der CMI nicht zwischen HC und PmMS unterschieden hat. Das heißt jedoch nicht unbedingt, dass sich PmMS und HC im *dual-task* Versuch gleich verhalten. Es gibt Evidenz, dass es bei der gleichzeitigen Durchführung motorischer und kognitiver Aufgaben zu unterschiedlichen Aktivierungen von Hirnarealen zwischen PmMS im Vergleich zu HC kommt. So zeigte sich beispielsweise bei PmMS im Vergleich zu HC während der Durchführung eines *dual task* Versuchs im Stehen eine vermehrte Aktivierung im Frontalhirn. (52, 53)

Weiter ließe sich der fehlende Gruppenunterschied gegebenenfalls dadurch erklären, dass die statische Posturografie selbst eventuell kein passender Versuchsaufbau ist, um einen ausreichend großen Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz zu erzielen, um zwischen PmMS und HC zu unterscheiden. Jedoch wurde in einer Übersichtsarbeit, die neben Studien zur *dual task* Posturografie auch Studien zum *dual task* im Gehen untersuchte, unabhängig vom Messparadigma kein nennenswerter Gruppenunterschied bezüglich des Ausmaßes der kognitiv-motorischen Interferenz zwischen HC und PmMS nachgewiesen. (6)

Eine weitere Erklärung für den fehlenden Gruppenunterschied könnte sein, dass die untersuchte Population von PmMS, vor allem der Probandinnen und Probanden mit RRMS, eine eher geringe Erkrankungsstärke mit entsprechend hohem motorischem und kognitiven Funktionsniveau aufweist. Die Untersuchungen zur kognitiv-motorischen

Interferenz werden in der Regel an Probandinnen und Probanden durchgeführt, die noch in der Lage sind, zu Gehen und zu Stehen. Dies führt zwangsläufig zu einem Selektionsbias und zu einer Verzerrung der Ergebnisse in der Gruppe der PmMS im Vergleich zur Gesamtpopulation. Allerdings lag entsprechend der Maße für die motorische und kognitive Beeinträchtigung in der hier untersuchten Gruppe der PmMS eine klinisch relevante Beeinträchtigung im Vergleich zu den HC vor.

Auch könnte der fehlende Gruppenunterschied durch das Vorliegen eines Deckeneffekts in der Gruppe der PmMS erklärt werden. In der Gruppe der PmMS zeigte sich in dieser Untersuchung bereits im Stehen mit offenen Augen ein höheres Körperschwanken als in der Gruppe der HC. Möglicherweise würde eine weitere Zunahme im Körperschwanken zu einem Ausfallschritt oder Sturz führen, das heißt zur Nichtdurchführbarkeit der Messung. Aufgrund dieses Deckeneffektes wäre es erschwert, Unterschiede in der motorischen Leistung zwischen den Bedingungen festzustellen. (54) In dieser Untersuchung wurden nur Datensätze mit einer fehlerfreien Durchführung der *dual task* Posturografie unter allen vier Bedingungen eingeschlossen, was in einem Selektionsbias resultiert. Daher sollten in zukünftigen Untersuchungen auch Datensätze eingeschlossen werden, bei denen die *dual task* Posturografie beispielsweise aufgrund eines Ausfallschrittes oder Sturzes nicht sicher ausgewertet werden konnte. Beispielsweise könnte man im Falle solcher Messdurchläufe vorgegebene Werte (*default values*) einsetzen, damit diese Datensätze mit in die Auswertung eingehen können. Somit ließe sich der Einfluss des Deckeneffektes auf die Untersuchung besser untersuchen.

Insgesamt legen die Ergebnisse jedoch vielmehr nahe, dass der Effekt der CMI physiologisch auftritt und individuell vom motorischen und kognitiven Funktionsniveau und der Komplexität der Aufgaben abhängig auftritt. Dazu ist hervorzuheben, dass es bei der Betrachtung der motorischen und kognitiven Leistungsveränderung eine große Streuung sowohl in der Gruppe der HC als auch in der Gruppe der PmMS gab. Bei genauer Betrachtung der Verteilung der Werte ergaben sich Anhaltspunkte für Subgruppen mit spezifischen Verhaltensmustern. Beispielsweise stellten sich Subgruppen mit einer geringeren und stärkeren Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung heraus. Dies deutet darauf hin, dass unabhängig von der Erkrankung, unterschiedliche, individuelle Strategien bei der Durchführung der Aufgabe zur Anwendung kommen. Diese könnten sich beispielsweise in einer unterschiedlichen, individuellen Priorisierung der motorischen oder kognitiven Aufgabe geäußert haben.

Die explorativen Analyseschritte zielten darauf ab, herauszuarbeiten, inwiefern Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung zwischen den Bedingungen mit dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau der Probandinnen und Probanden zusammenhängen. Dadurch sollten mögliche Ursachen für eine unterschiedliche Priorisierung der motorischen und kognitiven Aufgaben identifiziert werden.

In den Korrelationsanalysen konnte kein Einfluss des motorischen und kognitiven Funktionsniveaus sowie der Erkrankungsschwere auf die Veränderung der motorischen Leistung durch eine kognitive Herausforderung festgestellt werden. Es konnte jedoch in der Gruppe der PmMS ein Einfluss des motorischen und kognitiven Ausgangsniveaus auf die Veränderung der kognitiven Leistung durch eine motorische Herausforderung festgestellt werden. Hier zeigte sich, dass ein höherer MSV3D im Stehen mit offenen Augen mit einer größeren Abnahme an Rechenschritten korrelierte. Dies kann so gedeutet werden, dass PmMS mit motorischen Beeinträchtigungen – speziell der posturalen Kontrolle – im hier gewählten Messaufbau die motorische Aufgabe über die kognitive Aufgabe priorisierten. Somit kam es zwar nur zu einer geringen Zunahme im Körperschwanken, sodass beispielsweise ein Ausfallschritt vermieden werden konnte, jedoch zu Lasten einer stärkeren Abnahme der Rechenschritte. Auch niedrigere SDMT-Werte bei PmMS gingen mit einer stärkeren Abnahme an Rechenschritten einher. Entsprechend können sowohl motorische als auch kognitive Beeinträchtigungen bei PmMS zu einer spezifischen Priorisierung führen, hier erkennbar als Abnahme der Rechenleistung bei gleichzeitiger Durchführung einer motorischen Aufgabe. Die kognitiven Defizite speziell im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit könnten im Sinne der Theorie der geteilten Kapazitäten begrenzte Ressourcen zur Informationsverarbeitung widerspiegeln. Aber auch die oben erwähnten motorischen Beeinträchtigungen der posturalen Kontrolle könnten durch eine vermehrte Aufmerksamkeitsbindung für die Aufrechterhalten der Balance zu einer Begrenzung der Ressourcen zur Informationsverarbeitung und somit zu einer Verschlechterung der konkurrierenden Aufgabe führen. (2)

In einer vergleichbaren Studie zeigte sich bei PmMS mit motorischen Beeinträchtigungen im Speziellen der posturalen Kontrolle eine Abnahme im Körperschwanken bereits bei Durchführung einer alleinigen kognitiven Aufgabe. Die Autoren führten dies auf das Vorliegen des oben beschriebenen Deckeneffekts zurück, eine genauere Einschätzung war aufgrund des Fehlens einer zusätzlichen motorischen Herausforderung jedoch nicht

möglich. In der gleichen Studie zeigte sich bei PmMS mit besserer posturaler Stabilität und besserem Punktwert im SDMT eine Zunahme im Körperschwanken bei Durchführung einer kognitiven Aufgabe. Dies wurde von den Autoren nicht weiter diskutiert, könnte jedoch als eine Priorisierung der kognitiven Aufgabe mit entsprechender Verschlechterung der motorischen Aufgabe bei kognitiv und motorisch weniger beeinträchtigten PmMS sprechen. (19)

Auch unterstützt der explorative Subgruppenvergleich, bei dem Probandinnen und Probanden mit einer stärker und weniger stark ausgeprägten Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung verglichen wurden, die Hypothese der unterschiedlichen Priorisierung. Hier zeigte sich für die Gruppe der PmMS, die mehr als eine Verdopplung im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung präsentierten, eine tendenziell eher bessere posturale Stabilität (MSV3D), ein tendenziell jüngeres Alter und ein höheres kognitives Funktionsniveau. Bei diesen Probandinnen und Probanden ist anzunehmen, dass das Funktionsniveau eine Priorisierung der kognitiven Aufgabe zulässt, da eine Zunahme im Körperschwanken ohne das Risiko einer zunehmenden Instabilität mit daraus resultierendem Sturz oder Ausfallschritt toleriert werden kann. Dagegen spricht jedoch, dass sich gerade in dieser Untersuchungsgruppe nominell eine geringere Gesamtrechenschrittzahl zeigte, obwohl bei Priorisierung der kognitiven Aufgabe und höherem kognitiven Funktionsniveau eher eine höhere Gesamtrechenschrittzahl zu erwarten gewesen wäre. Die geringere Gesamtrechenschrittzahl ist dabei vor allem auf eine geringere Rechenschrittzahl bei geschlossenen Augen zurückzuführen.

Interessanterweise zeigten in diesem Analyseschritte diejenigen HC und PmMS, die eine mehr als zweifache Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Aufgabe präsentierten, keine weitere Zunahme bzw. sogar eine Abnahme im Körperschwanken, wenn zusätzlich eine motorische Anforderung zu bewältigen war. Dies legt nahe, dass bei zunehmender Komplexität der geforderten Aufgaben auch bei den Probandinnen und Probanden mit einem besseren motorischen und kognitiven Funktionsniveau zwangsläufig eine physiologische Adaptation der Haltung im Sinne des Deckeneffekts eintritt. Hier präsentierte sich also letztlich unter der komplexeren Aufgabenstellung auch in dieser Untersuchungsgruppe eine zunehmende Priorisierung der motorischen Aufgabe, wodurch sich zumindest auch die Abnahme der Rechenschritte, die vor allem bei geschlossenen Augen auftrat, erklären ließe. Damit ist davon auszugehen, dass es

initial im Stehen mit offenen Augen zu einer Priorisierung der kognitiven Aufgabe kam, die aufgrund des guten Funktionsniveaus toleriert werden konnte und somit initial zu einer Zunahme im Körperschwanken führte. Bei zusätzlicher motorischer Herausforderung im Sinne des Augenschlusses war es dann auch in dieser Gruppe notwendig, die motorische Aufgabe zu priorisieren, sodass es zu einer deutlicheren Abnahme der Rechenschritte kam im Vergleich zu Probandinnen und Probanden, die bereits initial die motorische Aufgabe priorisiert haben.

Diese Ergebnisse spiegeln sich in der weiterführenden Korrelationsanalyse wider. Für die Gruppe der PmMS konnte dabei gezeigt werden, dass eine Zunahme im Körperschwanken im Stand auch eher mit einer besseren posturalen Stabilität und höheren SDMT-Punktwerten korrelierte, wenn eine motorische Aufgabe um eine kognitive Aufgabe ergänzt wurde (Motorische DTR EC). Daraus lässt sich schließen, dass Probandinnen und Probanden mit gutem motorischem und kognitiven Funktionsniveau vermutlich trotz motorischer Aufgabe in der Lage waren, bei Hinzunahme der kognitiven Aufgabe diese zu Lasten der aktiven posturalen Kontrolle zu priorisieren, was sich in einer Zunahme im Körperschwanken widerspiegelte. Auch zeigte sich bei PmMS mit geringeren Beeinträchtigungen im Gehen (SMSW) eine weitere Zunahme im Körperschwanken, wenn eine kognitive Aufgabe um eine motorische Aufgabe (Romberg Ratio DT) ergänzt wurde. Gleichmaßen ist davon auszugehen, dass hier erneut geringere Einschränkungen im motorischen Funktionsniveau eine kognitive Priorisierung zu Lasten der posturalen Kontrolle zugelassen haben.

Letztlich bleibt zu diskutieren, warum sich diese Korrelationen zwar in dem motorischen und kognitiven Funktionsniveau, jedoch nicht in der Erkrankungsschwere im Sinne des EDSS widerspiegeln. Ursächlich könnte sein, dass es aufgrund der ordinalen Maßeinheit und der fehlenden Normalverteilung des EDSS erschwert ist, Korrelationen herauszuarbeiten. Auch besteht gerade im niedrigen Scorebereich keine ausreichende Trennschärfe bezüglich ursächlicher motorischer Defizite und der Gleichgewichtskontrolle, da gerade im Bereich von ein bis drei Punkten Defizite unterschiedlicher Domänen zu einem Anstieg des EDSS führen können und er somit nicht unbedingt das motorische Funktionsniveau der Probandinnen und Probanden widerspiegelt.

Hervorzuheben ist, dass die Untersuchung an einem multi-zentrisch erhobenen Datensatz durchgeführt wurde, wobei die PmMS einen heterogenen Erkrankungsverlauf repräsentieren. Die Größe der Untersuchungsgruppen liegt deutlich über der Größenordnung vergleichbarer Studien. (6, 7) Dennoch ist zu erwähnen, dass gerade die Probandinnen und Probanden mit der Verlaufsform RRMS ein zu HC sehr ähnliches motorisches und kognitives Funktionsniveau präsentierten, wodurch Unterschiede zwischen den Gruppen erschwert zu Geltung gekommen sein könnten. Zudem ist es weiterhin möglich, dass aufgrund der Schiefverteilung bestimmter Werte (EDSS, MSV3D) die Stärke vor allem der Korrelationsanalysen reduziert wurden. Es erfolgte eine aufwändige Qualitätskontrolle der technischen Messdaten mit Ausreißeranalyse im Vorfeld der Untersuchung, wodurch eine Verzerrung der Daten aufgrund technischer Fehler und Fehlinstruktionen deutlich reduziert werden sollten. Das hierfür entwickelte Verfahren hatte bereits gezeigt, dass insbesondere bei der Posturografie Abweichungen vom Messprotokoll – wie z.B. offene statt geschlossene Fußposition – nicht selten sind und die Ergebnisse von Analysen beeinflussen können. (48) Auf der anderen Seite führte die Auswahl nur solcher Probandinnen und Probanden, für die Messwerte aus allen vier Bedingungen vorlagen, zu einem Ausschluss von Personen mit Auftreten von Instabilität in einer der Messbedingungen und damit zu einem möglichen Selektionsbias hin zu geringer beeinträchtigten Personen.

Zusätzlich zu den häufig erhobenen Veränderungen der motorischen Leistung durch eine kognitive Herausforderung wurde die Posturografie unter vier Bedingungen mit einer zusätzlichen motorischen Herausforderung durchgeführt. Während in den meisten Studienprotokollen keine Angaben zur genauen Fußposition zu finden sind, oder mit offenen Fußpositionen durchgeführt wurden, wurde die Posturografie hier standardisiert im Stehen mit geschlossenen Füßen durchgeführt, was eine leichtgradige Erhöhung des Schwierigkeitsgrades darstellt. Damit könnten Effekte der kognitiv-motorischen Interferenz erfolgreicher hervorgerufen worden sein. Vorherige Studien konnten zeigen, dass eine natürliche Fußposition nicht ausreichend ist, um PmMS und HC zu differenzieren. (49)

Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit wurde die Posturografie als Messparadigma gewählt. Dennoch ist zu erwähnen, dass die statische Posturografie, gerade im Vergleich zu Ganganalysen, aufgrund der nicht normalverteilten Daten in Bezug auf das Körperschwanken eventuell schlechter dazu geeignet sein könnte, den Effekt der

kognitiv-motorischen Interferenz zu untersuchen. Dies konnte jedoch in einem Review, bei dem kognitiv-motorische Interferenz im Stehen und Gehen verglichen wurde, widerlegt werden. Dort zeigte sich, dass beide Messparadigmen gleichermaßen zur Evaluation der kognitiv-motorischen Interferenz geeignet waren. (6)

Zu diskutieren ist ebenfalls ein möglicher Einfluss der gewählten Methode zur technischen Aufzeichnung. Die hier verwendete Aufzeichnung der Posturografie mittels Infrarot-Tiefensensoren hat den Vorteil einer einfachen Handhabung und weitestgehend automatisierten Berechnung der hier wichtigen Messgrößen. Zwar besteht bei der Posturografie mittels Infrarot-Tiefensensoren theoretisch eine erhöhte Fehleranfälligkeit im Vergleich zum Goldstandard im Sinne von dreidimensionalen Bewegungsanalysesystemen (z.B. Mx3p VICON, California, USA). Allerdings konnten vorangegangene vergleichende Untersuchungen eine ausreichende Richtigkeit und Reliabilität insbesondere für die Bewegung der Körperachse nachweisen. (51) Auch bietet die Posturografie mittels Infrarot-Tiefensensoren gegenüber beispielsweise akzelerometrischen Messverfahren die Möglichkeit einer nachträglichen Visualisierung und Überprüfung der Bewegungsausführung.

Hervorzuheben ist, dass im Vergleich zu vielen anderen Studien, hier auch die Veränderungen der kognitiven Leistung, die durch eine motorische Herausforderung verursacht wurden, untersucht wurden. Dabei ist jedoch zu erwähnen, dass die serielle Subtraktion in Dreierschritten möglicherweise keine ausreichende kognitive Herausforderung bietet, um den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz reliabel zu untersuchen. (20) Auch ist zu erwähnen, dass keine Erhebung der kognitiven Leistung im Sinne eines *single-tasks* erfolgte, sondern lediglich im *dual-* und *triple-task*. Hierfür hätte die kognitive Leistung beispielsweise im Sitzen erhoben werden können, wie es in anderen Studien durchgeführt wurde. (2) Auch ist zu diskutieren, ob es aufgrund des Übungseffektes zu einer Verzerrung der Ergebnisse des Kopfrechnens vor allem bei geschlossenen Augen gekommen sein könnte.

Zusammenfassend konnte ein Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz sowohl bei HC als auch PmMS nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich der Effekt der CMI als physiologischer Effekt, der sich unabhängig von der Erkrankung, jedoch abhängig vom individuellen motorischen und kognitiven Ausgangsniveau sowie der Komplexität der Aufgabe in einer Priorisierung der jeweils motorischen oder kognitiven Aufgabe

widerspiegelte. Unterschiedlich ausgeprägte Veränderungen der motorischen und kognitiven Leistung durch eine kognitive oder motorische Herausforderung scheinen eher heterogene, unbewusst gewählte Adaptationsstrategien darzustellen.

Klassischerweise wurde bisher in den meisten Studien, gerade im Bereich MS, eine Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Aufgabe als Verschlechterung der motorischen Leistung angesehen und als erkrankungsspezifischen Effekt interpretiert, der vor allem bei Probandinnen und Probanden mit motorischen und kognitiven Defiziten auftreten würde. (7) Die hier gezeigten Ergebnisse legen jedoch gegenteilig nahe, dass Patientinnen und Patienten mit motorischen und kognitiven Defiziten eher eine geringere Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung zeigten auf Kosten der Leistung in der kognitiven Aufgabe. Dies spricht dagegen, dass eine starke Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Aufgabe Zeichen einer ausgeprägten Erkrankungsschwere ist, wie es in bisher meist diskutiert wurde, sondern eher Ausdruck eines besseren Funktionsniveaus ist, im Rahmen dessen eine Zunahme des Körperschwankens toleriert werden kann. Das bedeutet auch, dass sich erkrankungsbedingte Einschränkungen des kognitiven und motorischen Funktionsniveaus nicht verlässlich im klassischen Messwert der Zunahme des Körperschwankens bei zusätzlicher kognitiver Aufgabe abbilden lassen.

Die Ergebnisse legen vielmehr nahe, dass die alleinige Erhebung der motorischen Veränderung durch eine kognitive Herausforderung ohne Erhebung der Veränderung der kognitiven Leistung nicht ausreichend ist, den Effekt der kognitiv-motorischen Interferenz im Ganzen darzustellen. Die fehlende Erhebung von Veränderungen in der kognitiven Leistung könnte der Grund dafür sein, dass in vorangegangenen Studien eine Zunahme im Körperschwanken durch eine kognitive Herausforderung als Verschlechterung der motorischen Leistung im Sinne eines erkrankungsspezifischen Effektes interpretiert und eine entsprechende Priorisierung gegebenenfalls übersehen wurde. Für eine verlässliche Interpretation des Effektes der CMI ist es darum notwendig, dass neben der motorischen Leistungsveränderung auch die kognitive Leistungsveränderung mit erhoben wird. Nur so können überhaupt erst Unterschiede in der motorischen oder kognitiven Priorisierung festgestellt und untersucht werden.

Dennoch ist zu erwähnen, dass die explorativ durchgeführte Korrelationsanalyse nur schwache Korrelationswerte zeigte. Da das Studiendesign nicht auf die Untersuchung der Priorisierung der motorischen und kognitiven Aufgabe ausgelegt war, bedarf es

diesbezüglich weitere confirmatorische Analysen. Dabei ist im Speziellen zu untersuchen, ob motorische und kognitive Defizite tatsächlich zu einer Priorisierung der motorischen Aufgabe führen. Auch sollte untersucht werden, ob Probandinnen und Probanden mit besserem motorischem und kognitivem Funktionsniveau tatsächlich eine bessere kognitive Leistung im *dual task* Versuch zeigen, also die kognitive Aufgabe priorisieren. Eine solche Untersuchung sollte dabei gezielt Probandinnen und Probanden mit – auch unabhängig von einer zugrundeliegenden Erkrankung – heterogenem motorischen und kognitivem Funktionsniveau umfassen.

Letztlich legen die Ergebnisse der Untersuchung nahe, dass sich die Erhebung des Effektes der CMI im Rahmen der Posturografie nicht dafür eignet, um bei geh- und stehfähigen Personen zwischen HC und PmMS zu unterscheiden. Daraus kann geschlossen werden, dass erhobene Veränderungen der kognitiven und motorischen Leistung im *dual task* Assessment eher nicht als Marker zur Früherkennung einer MS oder zur Beschreibung der Erkrankungsprogression geeignet sind.

Dennoch sollte beachtet werden, dass der Effekt der CMI und die hier beobachteten Strategien der Priorisierung durchaus alltagsrelevant sein können. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass im Gegensatz zum hier verwendeten Messaufbau mit im Vorhinein bekannten Messbedingungen, *dual task* Anforderungen im Alltag oft unvorhergesehen auftreten. Es könnte Patientinnen und Patienten mit beeinträchtigtem motorischen und kognitivem Funktionsniveau geben, die bei *dual task* Anforderungen im Alltag beispielsweise die kognitiven Aufgaben priorisieren. Dies könnte bei nicht ausreichenden Kompensationsmöglichkeiten zu einer erhöhten Fallneigung führen. Dabei könnte es sich um Subgruppen von PmMS, aber auch von Patientinnen und Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, Demenzen oder *Mild Cognitive Impairment* handeln. Die *dual task* Posturografie könnte in dem Kontext dazu genutzt werden, Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko zu identifizieren. Im Speziellen handelt es sich dabei in diesem Assessment um diejenigen Probandinnen und Probanden, die die motorische Aufgabe priorisieren. Bei diesen Probandinnen und Probanden könnte eine problematische, aber noch kompensierte kognitiv-motorische Interferenz bestehen, die bei stärkerer kognitiver oder motorischer Anforderung alltagsrelevant wird.

Auch könnte genau diese Subgruppe von *dual task* basierten Trainingskonzepten profitieren. Weitere aktuelle Forschungen in diesen Untergruppen könnten zum Wissen dazu beitragen, *dual-task* basierte therapeutische Strategien zu entwickeln, um das Sturzrisiko dieser Patientinnen und Patienten zu senken. (40, 41, 55)

Referenzen

1. Friedman A, Polson MC, Dafoe CG, Gaskill SJ. Dividing attention within and between hemispheres: testing a multiple resources approach to limited-capacity information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1982;8(5):625-50.
2. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture.* 2002;16(1):1-14.
3. Pashler H. Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychol Bull.* 1994;116(2):220-44.
4. Baddeley A, Della Sala S, Papagno C, Spinnler H. Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology.* 1997;11(2):187-94.
5. Della Sala S, Baddeley A, Papagno C, Spinnler H. Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;769:161-71.
6. Learmonth YC, Ensari I, Motl RW. Cognitive Motor Interference in Multiple Sclerosis: Insights From a Systematic Quantitative Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(6):1229-40.
7. Wajda DA, Sosnoff JJ. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. *Biomed Res Int.* 2015;2015:720856.
8. Negahban H, Hadian MR, Salavati M, Mazaheri M, Talebian S, Jafari AH, Parnianpour M. The effects of dual-tasking on postural control in people with unilateral anterior cruciate ligament injury. *Gait Posture.* 2009;30(4):477-81.
9. Baloh RW, Fife TD, Zwerling L, Socotch T, Jacobson K, Bell T, Beykirch K. Comparison of static and dynamic posturography in young and older normal people. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(4):405-12.
10. Kalron A, Dvir Z, Achiron A. Walking while talking--difficulties incurred during the initial stages of multiple sclerosis disease process. *Gait Posture.* 2010;32(3):332-5.
11. Sosnoff JJ, Socie MJ, Sandroff BM, Balantrapu S, Suh Y, Pula JH, Motl RW. Mobility and cognitive correlates of dual task cost of walking in persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2014;36(3):205-9.
12. Sosnoff JJ, Boes MK, Sandroff BM, Socie MJ, Pula JH, Motl RW. Walking and thinking in persons with multiple sclerosis who vary in disability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(12):2028-33.

13. Verghese J, Kuslansky G, Holtzer R, Katz M, Xue X, Buschke H, Pahor M. Walking while talking: effect of task prioritization in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(1):50-3.
14. Srygley JM, Mirelman A, Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. When does walking alter thinking? Age and task associated findings. *Brain Res.* 2009;1253:92-9.
15. Negahban H, Mofateh R, Arastoo AA, Mazaheri M, Yazdi MJ, Salavati M, Majdinasab N. The effects of cognitive loading on balance control in patients with multiple sclerosis. *Gait Posture.* 2011;34(4):479-84.
16. Negahban H, Sanjari MA, Mofateh R, Parnianpour M. Nonlinear dynamical structure of sway path during standing in patients with multiple sclerosis and in healthy controls is affected by changes in sensory input and cognitive load. *Neurosci Lett.* 2013;553:126-31.
17. Prosperini L, Castelli L, De Luca F, Fabiano F, Ferrante I, De Giglio L. Task-dependent deterioration of balance underpinning cognitive-postural interference in MS. *Neurology.* 2016;87(11):1085-92.
18. Kalron A, Dvir Z, Achiron A. Effect of a cognitive task on postural control in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(4):579-86.
19. Wajda DA, Motl RW, Sosnoff JJ. Correlates of dual task cost of standing balance in individuals with multiple sclerosis. *Gait Posture.* 2014;40(3):352-6.
20. Postigo-Alonso B, Galvao-Carmona A, Benitez I, Conde-Gavilan C, Jover A, Molina S, Pena-Toledo MA, Aguera E. Cognitive-motor interference during gait in patients with Multiple Sclerosis: a mixed methods Systematic Review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:126-48.
21. Galna B, Lord S, Daud D, Archibald N, Burn D, Rochester L. Visual sampling during walking in people with Parkinson's disease and the influence of environment and dual-task. *Brain Res.* 2012;1473:35-43.
22. Paterson KL, Clark RA, Mullins A, Bryant AL, Mentiplay BF. Predicting Dynamic Foot Function From Static Foot Posture: Comparison Between Visual Assessment, Motion Analysis, and a Commercially Available Depth Camera. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(10):789-98.
23. Gutierrez Cruz C, Miangolarra Page JC, Rojas Ruiz FJ. Effect of dual-task-induced uncertainty on gait biomechanics in patients with multiple sclerosis with 2-6.5 EDSS grade. *Gait Posture.* 2016;49:30-5.

24. Clark RA, Pua YH, Fortin K, Ritchie C, Webster KE, Denehy L, Bryant AL. Validity of the Microsoft Kinect for assessment of postural control. *Gait Posture*. 2012;36(3):372-7.
25. Clark RA, Pua YH, Oliveira CC, Bower KJ, Thilarajah S, McGaw R, Hasanki K, Mentiplay BF. Reliability and concurrent validity of the Microsoft Xbox One Kinect for assessment of standing balance and postural control. *Gait Posture*. 2015;42(2):210-3.
26. Menant JC, Sturnieks DL, Brodie MA, Smith ST, Lord SR. Visuospatial tasks affect locomotor control more than nonspatial tasks in older people. *PLoS One*. 2014;9(10):e109802.
27. Jacobs JV, Kasser SL. Effects of dual tasking on the postural performance of people with and without multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol*. 2012;259(6):1166-76.
28. Prosperini L, Castelli L. Spotlight on postural control in patients with multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018;8:25-34.
29. Bayot M, Dujardin K, Tard C, Defebvre L, Bonnet CT, Allart E, Delval A. The interaction between cognition and motor control: A theoretical framework for dual-task interference effects on posture, gait initiation, gait and turning. *Neurophysiol Clin*. 2018;48(6):361-75.
30. Shiffrin RM, Gardner GT. Visual processing capacity and attentional control. *J Exp Psychol*. 1972;93(1):72-82.
31. Ruccio GE ST. Affordances as constraints on the control of stance. *Hum Mov Sci*. 1988;7:265—300.
32. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):860-71.
33. Hamilton F, Rochester L, Paul L, Rafferty D, O'Leary CP, Evans JJ. Walking and talking: an investigation of cognitive-motor dual tasking in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(10):1215-27.
34. Allali G, Laidet M, Assal F, Armand S, Lalive PH. Walking while talking in patients with multiple sclerosis: the impact of specific cognitive loads. *Neurophysiol Clin*. 2014;44(1):87-93.
35. Motl RW, Sosnoff JJ, Dlugonski D, Pilutti LA, Klaren R, Sandroff BM. Walking and cognition, but not symptoms, correlate with dual task cost of walking in multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2014;39(3):870-4.

36. Prosperini L, Castelli L, Sellitto G, De Luca F, De Giglio L, Gurreri F, Pozzilli C. Investigating the phenomenon of "cognitive-motor interference" in multiple sclerosis by means of dual-task posturography. *Gait Posture*. 2015;41(3):780-5.
37. Rooney S, Ozkul C, Paul L. Correlates of dual-task performance in people with multiple sclerosis: A systematic review. *Gait Posture*. 2020;81:172-82.
38. Wang XQ, Pi YL, Chen BL, Wang R, Li X, Chen PJ. Cognitive motor intervention for gait and balance in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2016;30(2):134-44.
39. Yang Q, Tian C, Tseng B, Zhang B, Huang S, Jin S, Mao J. Gait Change in Dual Task as a Behavioral Marker to Detect Mild Cognitive Impairment in Elderly Persons: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(10):1813-21.
40. Wajda DA, Mirelman A, Hausdorff JM, Sosnoff JJ. Intervention modalities for targeting cognitive-motor interference in individuals with neurodegenerative disease: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(3):251-61.
41. Hsieh KL, Mirelman A, Shema-Shiratzky S, Galperin I, Regev K, Shen S, Schmitz-Hubsch T, Karni A, Paul F, Devos H, Sosnoff JJ, Hausdorff JM. A multi-modal virtual reality treadmill intervention for enhancing mobility and cognitive function in people with multiple sclerosis: Protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2020;97:106122.
42. Sosnoff JJ, Wajda DA, Sandroff BM, Roeing KL, Sung J, Motl RW. Dual task training in persons with Multiple Sclerosis: a feasibility randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2017;31(10):1322-31.
43. Tacchino A, Veldkamp R, Coninx K, Brulmans J, Palmaers S, Hamalainen P, D'Hooge M, Vanzeir E, Kalron A, Bricchetto G, Feys P, Baert I. Design, Development, and Testing of an App for Dual-Task Assessment and Training Regarding Cognitive-Motor Interference (CMI-APP) in People With Multiple Sclerosis: Multicenter Pilot Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(4):e15344.
44. Veldkamp R, Baert I, Kalron A, Tacchino A, D'Hooge M, Vanzeir E, Van Geel F, Raats J, Goetschalckx M, Bricchetto G, Shalmoni N, Hellinckx P, De Weerd N, De Wilde D, Feys P. Structured Cognitive-Motor Dual Task Training Compared to Single Mobility Training in Persons with Multiple Sclerosis, a Multicenter RCT. *J Clin Med*. 2019;8(12).
45. Elwishy A, Ebraheim AM, Ashour AS, Mohamed AA, Sherbini A. Influences of Dual-Task Training on Walking and Cognitive Performance of People With Relapsing

Remitting Multiple Sclerosis: Randomized Controlled Trial. *J Chiropr Med.* 2020;19(1):1-8.

46. Monjezi S, Negahban H, Tajali S, Yadollahpour N, Majdinasab N. Effects of dual-task balance training on postural performance in patients with Multiple Sclerosis: a double-blind, randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil.* 2017;31(2):234-41.

47. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintore M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.

48. Rohling HM, Althoff P, Arsenova R, Drebingner D, Gigengack N, Chorschew A, Kroneberg D, Ronnefarth M, Ellermeyer T, Rosenkranz SC, Heesen C, Behnia B, Hirano S, Kuwabara S, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Proposal for Post Hoc Quality Control in Instrumented Motion Analysis Using Markerless Motion Capture: Development and Usability Study. *JMIR Hum Factors.* 2022;9(2):e26825.

49. Behrens JR, Mertens S, Kruger T, Grobelny A, Otte K, Mansow-Model S, Gusho E, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Validity of visual perceptive computing for static posturography in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(12):1596-606.

50. Grobelny A, Behrens JR, Mertens S, Otte K, Mansow-Model S, Kruger T, Gusho E, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189281.

51. Otte K, Kayser B, Mansow-Model S, Verrel J, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Accuracy and Reliability of the Kinect Version 2 for Clinical Measurement of Motor Function. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166532.

52. Chaparro G, Balto JM, Sandroff BM, Holtzer R, Izzetoglu M, Motl RW, Hernandez ME. Frontal brain activation changes due to dual-tasking under partial body weight support conditions in older adults with multiple sclerosis. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):65.

53. Leone C, Feys P, Moumdjian L, D'Amico E, Zappia M, Patti F. Cognitive-motor dual-task interference: A systematic review of neural correlates. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:348-60.

54. Boes MK, Sosnoff JJ, Socie MJ, Sandroff BM, Pula JH, Motl RW. Postural control in multiple sclerosis: effects of disability status and dual task. *J Neurol Sci.* 2012;315(1-2):44-8.
55. Wang X, Pi Y, Chen P, Liu Y, Wang R, Chan C. Cognitive motor interference for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing.* 2015;44(2):205-12.

Anhang

1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Patrik Althoff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kognitiv-motorische Interferenz bei Multipler Sklerose und der Zusammenhang mit kognitiven und motorischen Einschränkungen / Cognitive-motor interference in multiple sclerosis and its relation to cognitive and motor impairment“ 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 dem/der Erstbetreuer/in, 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.“

Datum

Unterschrift

2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

3. Publikationsliste

Vorpublikationen

Teilergebnisse der Arbeit wurden in Form von Abstracts beziehungsweise Posterpräsentationen 2018 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie dem Kongress des Europäischen Komitees für Behandlung und Forschung bei Multipler Sklerose (ECTRIMS) veröffentlicht:

P. Althoff, L. Schäfer, F. Rosenthal, I. Hofmann, B. King, D. Drebinger, F. C. Oertel, N. Ayadi, K. Otte, R. M. Gieß, J. Bellmann-Strobl, C. Heesen, F. Paul, A. U. Brandt, J. P. Stellmann, T. Schmitz-Hübsch, L. Rasche, Der Zusammenhang kognitiv-motorischer Interferenz mit Erkrankungssymptomen bei MS, Fachkongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 02.11.2018, Berlin

P. Althoff, L. Schäfer, F. Rosenthal, B. King, D. Drebinger, F. C. Oertel, N. Ayadi, K. Otte, R. M. Gieß, J. Bellmann-Strobl, C. Heesen, F. Paul, A. U. Brandt, J. P. Stellmann, T. Schmitz-Hübsch, L. Rasche, Cognitive-motor interference in multiple sclerosis and its relation to cognitive and motor impairment, Kongress 2018 des Europäischen Komitees für Behandlung und Forschung bei Multipler Sklerose (ECTRIMS), 12.10.2018, Berlin

Koautorenschaften

1. Rasche L, Scheel M, Otte K, Althoff P, van Vuuren AB, Giess RM, Kuchling J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. MRI Markers and Functional Performance in Patients With CIS and MS: A Cross-Sectional Study. *Front Neurol.* 2018;9:718.
2. Drebinger D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis-a Prospective Study. *Front Neurol.* 2020;11:208.
3. Rohling HM, Althoff P, Arsenova R, Drebinger D, Gigengack N, Chorschew A, Kroneberg D, Ronnefarth M, Ellermeyer T, Rosenkranz SC, Heesen C, Behnia B, Hirano S, Kuwabara S, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hubsch T. Proposal for Post Hoc Quality Control in Instrumented Motion Analysis Using Markerless Motion Capture: Development and Usability Study. *JMIR Hum Factors.* 2022;9(2):e26825.

4. Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung und Ermutigung vieler wundervoller Menschen nicht möglich gewesen. An erster Stelle möchte ich meiner Erstbetreuerin, Tanja Schmitz-Hübsch, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre Geduld, Kompetenz und ihr Engagement haben mir dabei geholfen, stets noch mehr aus mir herauszuholen. Sie war immer da, um meine Fragen zu beantworten, mich zum Nachdenken anzuregen, mir auf die Sprünge zu helfen und mir wertvolles Feedback zu geben. Ich schätze Ihre Führung und Unterstützung während meiner gesamten Promotionszeit sehr. Ohne sie wäre diese Arbeit im wahrsten Sinne des Wortes nie zustande gekommen.

Ein weiterer großer Dank gebührt meinen Kolleginnen und Kollegen im Institut. Ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit haben einen großen Beitrag zu meiner Doktorarbeit geleistet. Ein spezieller Dank ist dabei auch den Kolleginnen und Kollegen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die komplikationslose Zusammenarbeit auszusprechen.

Meinen Eltern möchte ich ebenso Dank aussprechen. Sie haben mir durch ihre Unterstützung und Opferbereitschaft die Bildung ermöglicht, die mich auf diesen Weg geführt hat. Ich bin dankbar für all die Werte, die sie mir vermittelt haben, und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Freunde, Geschwister und Kollegen, die mich stets unterstützt haben. Eure ermutigenden Worte und euer Verständnis haben mich in den schwierigen Zeiten motiviert und mir geholfen, durchzuhalten. Insbesondere möchte ich Wiebke, Radina, Anna, Daniel, Lioba, Luise und Björn für ihre geduldige Unterstützung bei der Verbesserung meiner Doktorarbeit danken. Ihr habt euch die Zeit genommen, meine Arbeit zu lesen, konstruktives Feedback zu geben und mich bei der Überwindung von Herausforderungen zu unterstützen. Auch möchte ich meinem Patenonkel Hermann dafür danken, mir die nötige Motivation verliehen zu haben, die Arbeit abzuschließen.

Abschließend möchte ich allen danken, die in irgendeiner Weise zu meiner akademischen Reise beigetragen haben. Eure Unterstützung hat mich inspiriert und dazu ermutigt, mein Bestes zu geben. Ich bin stolz auf das, was ich erreicht habe, und ich bin euch allen dankbar, dass ihr mich auf diesem Weg begleitet habt.

Patrik Althoff

5. Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Name, Vorname: Althoff, Patrik
Emailadresse: patrik.althoff@charite.de
Matrikelnummer: 220611
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Tanja Schmitz-Hübsch
Promotionsinstitution / Klinik: Experimental and Clinical Research Center

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Patrik Althoff innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Darstellung der Daten
- Keine Tests auf Normalverteilung, sondern Histogramme prüfen
- Pro Variable (z.B. Alter) und mehreren paarweisen Gruppenvergleichen nur einen Typ von statistischem Test (z.B. t-Test) verwenden
- Adjustierung für multiples Testen nach Bonferroni

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 20.07.2023

Name der Beraterin: Miriam Sieg



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58