

Aus dem NeuroCure Clinical Research Center,
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung kognitiver Störungen bei Patienten
mit schubförmiger Multipler Sklerose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nicholetta Weinges-Evers
aus Homburg/Saar

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. F. Paul
2. Prof. Dr. med. L. Harms
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Flachenecker

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung und Zielstellung	5
3. Methodik	6
4. Ergebnisse	11
5. Diskussion	12
6. Literaturverzeichnis	15
7. Anteilserklärung	18
8. Ausgewählte Publikationen	19
8.1 Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis.	
8.2 Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis.	
8.3 Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis.	
9. Komplette Publikationsliste	20
10. Selbständigkeitserklärung	21
11. Danksagung	22

1. Zusammenfassung

Aufmerksamkeitsdefizite, „Fatigue“ (körperliche und/oder geistiger Erschöpfung) und ein eingeschränktes Sehvermögen sind mit einer Häufigkeit von bis zu 80% die gängigsten Symptome der Multiplen Sklerose (MS).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe von derzeit verwendeten neuropsychologischen Testbatterien auf ihre Fähigkeit hin getestet, ob sie das subjektive Symptom „Fatigue“ objektivieren können. Des Weiteren untersuchten wir, inwieweit der „Attention Network Test“ (ANT) auch bei MS-Patienten Defizite in den drei Aufmerksamkeitsbereichen „Alerting, Orienting, und Executive Control“ darstellen kann. Ferner interessierte uns, inwieweit Aufmerksamkeit und Sehvermögen einander beeinflussen, so dass eine Teilstudie sich im ersten Schritt mit visuellen Testverfahren zur Messung des Sehvermögens beschäftigte.

110 Patienten mit schubförmiger MS wurden untersucht. „Fatigue“ wurde anhand der „Fatigue Severity Scale“ (FSS) gemessen. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit Hilfe einer neuropsychologischen Testreihe untersucht: die drei Computer-Untertests des „Test of Attentional Performance“ (TAP), „Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests“ (BRB-N), der „Faces Symbol Test“ (FST) und der „Attention Network Test“ (ANT). Die Kontrastempfindlichkeit wurde mittels des „Functional Acuity Contrast Test“ (FACT) und die retinale Nervenfaserschichtdicke und das Makulavolumen anhand der Optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen.

Die Ergebnisse zeigten, dass laut dem FSS 51,1% der Patienten „fatigued“ waren. Die FSS-Werte waren ein unabhängiger Prädiktor für das Abschneiden in dem „Alertness“-Untertest des TAP ($p < 0,014$). Der ANT zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe im „Alerting Netzwerk“ ($p < 0,003$). Die Reaktionszeit im ANT war bei MS-Patienten signifikant länger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,032$). Die visuellen Tests ergaben unter anderem, dass die photopische und mesopische Kontrastempfindlichkeit bei MS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert sind.

Wir schließen hieraus, dass der „Alertness“-Untertest des TAP eine objektive Methode zur Untersuchung von anamnestisch angegebener „Fatigue“ darstellen könnte – zusätzlich zum FSS. Weiterhin wurde deutlich, dass der ANT spezifische Veränderungen des Aufmerksamkeitsnetzwerkes von MS-Patienten aufzeigt, die nicht durch eine generelle kognitive Verlangsamung zu erklären sind. Inwieweit nun Aufmerksamkeit und Kontrastempfindlichkeit bei MS-Patienten zusammenhängen, wird in einer aktuellen Untersuchung analysiert.

2. Einleitung und Zielstellung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter (1). Die Fülle an neurologischen Symptomen mindert wegen ihrer unvorhersehbaren Entwicklung erheblich die Lebensqualität der Patienten. Sie stellen den wesentlichen Grund für Arbeitslosigkeit und eine oft frühzeitige Berentung dar (2,3).

Kognitive Defizite zählen mit bis zu 70% zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit MS. Die Aufmerksamkeit ist hierbei einer der kognitiv zentral betroffenen Bereiche (4). Vorangegangene Studien zeigten widersprüchliche Untersuchungsergebnisse. Dies beruht am ehesten auf der unterschiedlichen Definition von „Aufmerksamkeit“ und schließt ein, dass sie mit verschiedenen Testverfahren untersucht wird (5,6). Neuere Studien legen dar, dass das menschliche Aufmerksamkeitssystem drei spezifische Netzwerke umfasst: „Alerting“, „Orienting“ und „Executive Control“ (7,8). Der „Attention Network Test“ (ANT), ein EDV-gestütztes Verfahren, zeigt, dass die Arbeitsleistung jedes dieser drei Netzwerke mit angemessener Reliabilität einzeln messbar ist. Dies könnte somit neue Erkenntnisse für die Aufmerksamkeitsprozesse bei MS-Patienten liefern (9).

Diese Ergebnisse haben auch für die Untersuchung von „Fatigue“ Bedeutung. „Fatigue“ ist mit bis zu 83% das häufigste Symptom bei Patienten mit MS (10,11). Es wird als ein Gefühl der „Erschöpfung, Müdigkeit, und Energielosigkeit“ beschrieben (5). Die Methode der Wahl zur Quantifizierung der „Fatigue“ stellen seit Jahren spezifische Fragebögen dar, die sich rein auf die subjektive Beurteilung bzw. die Selbsteinschätzung der Patienten stützen. In einer Fallstudie, in der „Fatigue“ als einziges Symptom eines MS-Schubes auftrat, wurde diese zum ersten Mal in Verbindung mit einem objektiv gemessenen Aufmerksamkeitsdefizit beschrieben (12); dies zeigte erstmals, dass „Fatigue“ mittels neuropsychologischer Testung objektiv dargestellt werden kann.

Verschiedene Studien stellten bereits in den 1980er Jahren fest, dass Aufmerksamkeit eine große Rolle in der Selektion von visuellen Eindrücken spielt (13,14). Das Sehvermögen ist bei 50% bis 80% der Patienten im Verlauf der MS eingeschränkt (15,16). Mögliche Ursachen von Aufmerksamkeitsdefiziten könnten daher auch im Zusammenspiel von Aufmerksamkeit und eingeschränktem Sehvermögen liegen (17). Die Bestimmung der Kontrastempfindlichkeit gilt hierbei als eine wichtige Methode, um mögliche Einflüsse gestörter visueller Funktionen auf die Informationsverarbeitung zu untersuchen (18). Diese Messung ist entscheidend, um den Einfluss von Kontrastempfindlichkeit auf die Aufmerksamkeit zu untersuchen (19,20).

Vor diesem Hintergrund ergaben sich folgende Fragestellungen innerhalb der Querschnittsstudie:

(1) Wir testeten zum ersten Mal den ANT an Patienten mit schubförmiger MS im Hinblick auf spezifische Veränderungen in den drei Aufmerksamkeitsnetzwerken.

(2) Wir evaluierten neuropsychologische Tests im Hinblick auf die Möglichkeit, hiermit „Fatigue“ zu objektivieren und zu quantifizieren.

(3) Um das mögliche Zusammenspiel zwischen Aufmerksamkeit und visueller Kontrastempfindlichkeit zu untersuchen, testeten wir in einem ersten Schritt den Visus. Hierbei untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen den morphologischen Parametern (der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFLT) und des Makulavolumens (TMV)) und dem funktionellen Parameter (der Kontrastempfindlichkeit (CS)).

3. Methodik

Auswahl des Patientenkollektivs: Über einen Zeitraum von zwei Jahren (September 2007 – September 2009) untersuchten wir 110 Patienten mit schubförmiger MS, die an Auswahlverfahren für Therapiestudien in der Ambulanz der Cecilie-Vogt-Klinik und des NeuroCure Clinical Research Centers in Berlin teilnahmen. Die Studien waren von der Ethikkommission der Charité und des Landes Berlin zugelassen. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren: Alter ≥ 18 Jahre, schubfreie Zeit und ohne Kortison-Stoßtherapie in den letzten 30 Tagen vor Testung, keine Sehnervenentzündung innerhalb der letzten drei Monate, EDSS < 6 und Behandlung mit Glatirameracetat (Copaxone), einer immunmodulatorischen Therapie.

Bewertung von „Fatigue“, Depression und neurologischen Defiziten: „Fatigue“ wurde mit der „Fatigue“ Severity Scale (FSS) bestimmt (21) – Patienten mit einem Wert ≥ 4 wurden als „Fatigue“ klassifiziert (22). Depressivität wurde mit Hilfe des Beck Depression Inventory (BDI), einem eingeführten Selbstbeurteilungsverfahren, eingeschätzt (23). Die neurologischen Defizite wurden mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) erfasst, die Auskunft über den Schweregrad der Behinderung bei MS-Patienten gibt. Die Skala beginnt bei 0.0, keine Behinderung, und endet bei 10.0, Tod durch MS (24).

Neuropsychologische Testung: Aufmerksamkeit und Kognition wurden anhand von drei unterschiedlichen Testbatterien gemessen, die alle standardisiert angewandt wurden. Diese Testbatterien wurden in einer Sitzung mit einer Dauer von 60-80 Minuten durchgeführt. Die

individuelle Leistung in den einzelnen Verfahren wurde jeweils mit Daten eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen.

Die Sitzung begann mit drei rechnergestützten Aufgabengruppen des „Test of Attentional Performance“ (TAP) (25,26): (a) Der „Alertness Test“ (AL) untersucht die Reaktionszeit unter zwei Bedingungen. Die erste erfasst die intrinsische Aufmerksamkeit. Hierbei erscheint ein Kreuz in zufällig gestreuten Intervallen auf dem Bildschirm, auf das der Patient so schnell wie möglich reagieren muss, indem er eine Taste betätigt. Die zweite erfasst die zeitliche Orientierung des Aufmerksamkeitsfokus, hier zählt die Reaktionszeit auf einen entscheidenden Stimulus (das Kreuz), dem ein Hinweisstimulus in Form eines Warntons vorausgeht. Dieser Test ist in vier Blöcken in Form eines ABBA Modells angelegt (A: ohne Warnton, B: mit Warnton). Die Reaktionszeit wird in Millisekunden gemessen.

(b) Der „Visual Scanning Test“ (MA) untersucht die Fähigkeit des visuellen Abtastens des Gesichtsfeldes und des Vorausplanens. In diesem Test soll der Patient innerhalb einer matrixartigen Anordnung von 5×5 Reihen von Quadraten, denen eine beliebige Seite fehlt, entscheiden, ob in dieser Anordnung ein kritischer Reiz (Quadrat mit nach oben fehlender Seite) enthalten ist oder nicht. Jeweils eine von zwei Tasten dient der Antwort "enthalten" bzw. "nicht enthalten". Die Reaktionszeit wird in Millisekunden gemessen.

(c) Der „Executive Control Test“ (EC) erfasst Aspekte von Arbeitsgedächtnis, selektiver visueller Aufmerksamkeit, Inhibition und mentale Flexibilität. Es werden spezifische Reize (Zahlen und Buchstaben) in roter oder blauer Farbe präsentiert. Der Patient soll selektiv mit der Taste in der linken Hand nur auf rote Zahlen und mit der Taste in der rechten Hand nur auf blaue Buchstaben reagieren. Die Reaktionszeit wird in Millisekunden gemessen.

Im Anschluss an den TAP wurde der „Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests“ (BRB-N) mit allen Untertests in der deutschen Fassung durchgeführt (25-30 Minuten) (27). Der BRB-N beinhaltet: (a) die Zwölf-Worte-Version des „Selective Reminding Test“ (SRT), welcher das verbale Kurzzeitgedächtnis („Long Term Storage“ (LTS)), die Beständigkeit der langfristigen Abrufbarkeit („Consistent Long Term Retrieval Score“ (CLTR)) und das verbale Langzeitgedächtnis („Delayed Recall Score“ (DRS)) erfasst. Der Patient soll sich zwölf mündlich vorgebrachte Begriffe merken und wiedergeben (sechs Durchläufe). Nach jedem Durchlauf werden nur die jeweils nicht benannten Worte wiederholt, und es sollen wiederum möglichst alle Begriffe wiederholt werden. Am Ende der BRB-N Testbatterie wird der Patient nochmals aufgefordert, alle zwölf Begriffe ohne vorherige Aufzählung der Begriffe („Delayed

Recall“) zu wiederholen. Die Anzahl der in zwei aufeinander folgenden Durchläufen richtig genannten Begriffe geht in das Ergebnis des Langzeitgedächtnisses (LTS) ein. Die Begriffe, die durch regelmäßige Nennung in allen weiteren Durchläufen wiederholt werden, bilden das Ergebnis des konsistenten Abrufens von Gedächtnisinhalten des Langzeitgedächtnisses (CLTR). Die Anzahl der Begriffe, die die Testperson nach Beendigung der Testbatterie richtig nennt, geht in das Ergebnis DRS („Delayed Recall“) ein.

(b) Der „Spatial-Recall-Test“ (SPAT) untersucht visuell-räumliche Lernvorgänge („visuospatial learning“) und fragt diese Inhalte innerhalb eines Zeitintervalls von 90 Sekunden ab (SPAT-DR). Dem Patienten wird für zehn Sekunden ein weißes Brett mit 36 Feldern gezeigt, auf dem zehn schwarze Steine ein spezifisches Muster vorgeben. Der Patient soll dann auf einem eigenen Brett dieses Muster nachlegen (drei Durchläufe). Am Ende der BRB-N Testung wird der Patient nochmals aufgefordert, das Muster ohne vorherige Präsentation der Anordnung zu legen („Delayed Recall“). Das Testergebnis setzt sich aus der Anzahl der richtig gelegten Muster sowie der Anzahl der falschen Reproduktionen zusammen.

(c) Der „Symbol-Digit-Modality-Test“ (SDMT) verbindet visuelles Einprägen, Erkennen und Reagieren auf spezifische grafische Symbole. Dem Patienten werden die Zahlen eins bis neun, die neun spezifischen Symbolen zugeordnet sind, präsentiert. Nach einer kurzen Einprägungszeit soll der Patient nun in einer Reihe mit wahllos aufeinander folgenden Symbolen die Zahlen den entsprechenden Symbolen zuordnen (90 Sekunden). Der Patient kann hierbei jederzeit auf die vorgegebene Zuordnung zurückgreifen. Bewertet wird die Anzahl der den Symbolen richtig zugeordneten Zahlen.

(d) Der „Paced-Auditory-Serial-Addition-Test“ (PASAT) dient zur Messung von Informationsverarbeitungsvorgängen sowie fokussierter Aufmerksamkeit und Konzentration. Dem Patienten wird eine Tonaufnahme vorgespielt, in der 60 einstellige Zahlen genannt werden. Aufgabe des Patienten ist es, die zweite genannte Zahl zu der ersten zu addieren und das Ergebnis zu nennen. Im Verlauf soll nun die jeweils nächste Zahl mit der vorherigen (und nicht mit dem Ergebnis) zusammengezählt und die Summe genannt werden (Abstand der Zahlennennung von drei Sekunden). Die Anzahl der richtig genannten Zahlen wird gewertet.

(e) Der „Word-List-Generation-Test“ (WORD) prüft kognitive Abrufvorgänge von Begriffen, die einen semantischen Zusammenhang darstellen („semantic retrieval“). Dem Patienten wird ein übergeordneter Begriff (Obst und Gemüse) genannt. Er erhält nun 90 Sekunden Zeit, um möglichst viele untergeordnete Begriffe („Gurke“, „Banane“ etc.) zu nennen. Die Anzahl der

richtig genannten Begriffe ist das Ergebniskriterium. Zusätzlich werden „Intrusions“ (falsche Begriffe wie „Blatt“) und „Perserverations“ (beharrliches Wiederholen von Wörtern) als falsch festgehalten.

Anschließend wurde der „Faces-Symbol-Test“ (FST), der Konzentration, Daueraufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Funktionen des Arbeitsgedächtnisses erfasst, durchgeführt (28). Einleitend wurden zusätzlich zwei Prüfungen der motorischen Handfunktion und der Sehschärfe vorgenommen. Ähnlich dem SDMT musste neun Gesichtern einer Vorlage jeweils ein spezifisches Symbol zugeordnet werden: Der Patient soll innerhalb von maximal fünf Minuten einer Reihe von 67 Gesichtern die entsprechenden Symbole zuordnen und diese zügig und korrekt in vorhandene Kästchen zeichnen. Der Untersucher hat hierbei sicherzustellen, dass die Reihenfolge eingehalten wird. Das Ergebnis umfasst den Durchschnittswert der Zeit pro korrekt zugeordnetem Symbol in Sekunden.

Abschließend hatten die Patienten den „Attention Network Test“ (ANT) zu bearbeiten (8). Dieser rechnergestützter Test prüft die Aufmerksamkeitsbereiche „Orienting“, „Alerting“ und „Executive Control“ (Dauer ca. 20 Minuten). Er untersucht mittels einer Wahlreaktionsaufgabe, ob die drei Systeme unabhängig sind oder miteinander interagieren. Als erstes trainiert der Patient in einem Übungsdurchlauf, der ihm direkt Rückmeldung über die Richtigkeit der Reaktion und der Reaktionszeit gibt. Im Anschluss folgen drei Durchgänge, die der Patient alleine bearbeitet. Er erhält die Aufgabe, auf einen Pfeil zu reagieren, der in der Mitte von insgesamt fünf Pfeilen oder Linien lokalisiert ist. Zu Beginn wird er instruiert, sich auf ein Kreuz im Zentrum des Bildschirms zu konzentrieren. Hierauf folgen Sterne, die die zu bewertende Pfeilreihe ankündigen. Vier Stern-Variationen („cue-conditions“) werden unterschieden: kein Stern (kein Hinweis), jeweils ein Stern oberhalb und unterhalb des Kreuzes (doppelter Hinweis), ein Stern im Bereich des Kreuzes (zentraler Hinweis), ein Stern oberhalb oder unterhalb des Kreuzes (räumlicher Hinweis). Der Patient hat so schnell wie möglich festzulegen, in welche Richtung der mittlere Pfeil zeigt. Die Pfeilreihe besteht aus drei verschiedenen Pfeil-Konditionen („target conditions“): der zu beurteilende Pfeil wird von Linien umgeben (neutral), die Pfeile zeigen in die gleiche Richtung (kongruent), die flankierenden Pfeile zeigen in entgegengesetzte Richtung (inkongruent). Jeder Durchgang enthält zwölf Bedingungen in gleichen Anteilen: drei Zieltypen (kongruent, inkongruent, neutral) mit Intervallen von jeweils vier Hinweisreizen (kein, zentraler, doppelter und räumlicher). Der Patient bestimmt mit Betätigung der linken oder rechten Maustaste die Richtung des zentralen Pfeils nach links oder rechts. Das Testergebnis für „Alerting“ wird durch Subtraktion der Reaktionszeiten bei doppeltem bzw. fehlendem

Hinweisreiz berechnet; Orientierung ergibt sich aus der Differenz von räumlichem und zentralem Hinweisreiz. Ein Konfliktwert wird durch die Differenz der Reaktionszeiten bei inkongruenten und kongruenten Bedingungen errechnet. Ein hoher Konfliktwert lässt auf eine geringe exekutive Aufmerksamkeit schließen. Da neutrale und kongruente Pfeile nur geringe Abweichungen voneinander zeigen, kann man genauso gut die Reaktionszeiten der neutralen von den Reaktionszeiten der inkongruenten Pfeile abziehen.

Messung der Kontrastempfindlichkeit, der retinalen Nervenfaserschicht und des Makulavolumens: Die Kontrastempfindlichkeit wurde mit dem „Functional Acuity Contrast Test“ (FACT) gemessen. Dieser benutzt ein geradliniges Sinusgitter, das Kontraststufen bei unterschiedlichen räumlichen Frequenzen misst. Er wurde mittels Optec 6500 P Systems (Stereo Optical, Chicago, Illinois) durchgeführt. Die retinale Nervenfaserschicht (RNFLT) und das Makulavolumen (TMV) wurden durch den STRATUS 3000 Optischen Kohärenztomographen (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) mithilfe des „Fast RNFLT 3.4“ und „Fast Macula Thickness Map“-Protokolls (Software V4.0) ermittelt. Der durchschnittliche Wert der RNFLT wurde in μm und des TMV in mm^3 gemessen.

Statistische Auswertung: Die Daten wurden auf ihre Verteilung mit einer Kombination aus Q-Q-plots, Kolmogorov-Smirnov-Tests und Histogramm (Schiefe und Steigung) geprüft bzw. beurteilt. Die Fragestellungen der Studie wurden mittels parametrischer Verfahren analysiert:

Im Falle von Weinges-Evers et al. wurde der Zusammenhang zwischen FSS und neuropsychologischen Tests über eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, korrigiert für das Alter, den Ausbildungsstand (in Jahren Ausbildung) und den BDI-Wert.

Im Falle von Urbanek et al. wurden Gruppenunterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollen in den neuropsychologischen Untersuchungen mit t-Tests gegen den Zufall geprüft. Zusätzlich wurde mittels multivariater Varianzanalyse (MANCOVA) simultan auf Effekte bei neuropsychologischen Tests korrigiert und mit RT geprüft.

Im Falle von Bock et al. wurde ein Zusammenhang zwischen Optischer Kohärenztomographie und Kontrastsehen mittels verallgemeinerter Schätzungsgleichungen (GEE) analysiert, mit der Zwischen-Augen-Effekte berücksichtigt werden konnten. Für diese Arbeit wurde von A.U. Brandt in der Arbeitsgruppe ein eigenes Verfahren entwickelt, mit der das Kontrastsehen als Flächenfunktion über die fünf Einzelmesswerte beschrieben wurde.

Eine Signifikanz wurde in allen Fällen bei einem p-Wert von $<0,05$ erreicht. Bei allen Analysen handelte es sich um eine explorative Datenanalyse ohne vorherige Fallzahlkalkulation, so dass

keine Korrektur für multiple Tests durchgeführt wurde. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS durchgeführt.

4. Ergebnisse

Anhand des FSS waren 51,1% der Patienten „fatigued“. Im Vergleich zu der „non-fatigued“ Patientengruppe waren Patienten mit „Fatigue“ im Durchschnitt älter (mittleres Alter 41 Jahre vs. 39 Jahre), hatten eine geringere Ausbildungszeit (mittlere Zeit 14,7 Jahre vs. 15,8 Jahre), und erzielten einen höheren Wert für Depressivität (BDI: im Mittel 8 Punkte vs. 4 Punkte). Es zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied im EDSS-Score zwischen den beiden Gruppen (Patienten mit „Fatigue“ hatten einen höheren Schweregrad der Behinderung, Median 2,5 Punkte vs. 1,5 Punkte) und eine signifikante Korrelation zwischen EDSS- und FSS-Scores. Erkrankungsdauer und „Fatigue“ wiesen keine signifikante Korrelation auf. Demzufolge integrierten wir Alter, Ausbildungszeit, EDSS und BDI als Ko-Variablen in der weiterführenden statistischen Analyse, um diese als mögliche Störfaktoren mit einzuschließen. Die Untersuchungsdauer (1-1,5 Std.) sowie der Zeitpunkt der Untersuchung (morgens, mittags, abends) konnten als Einflussfaktoren ausgeschlossen werden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der kognitiven Testung stellte sich heraus, dass der BRB-N Index (Zusammenfassung aller Untertestergebnisse) und der FST signifikant miteinander korrelierten ($r=0.482$, $p<0.01$). Das Ergebnis beider Tests zeigte, dass nur 5,5% unseres Patientenkollektives („Fatigued“ und „non-Fatigued“ zusammen) kognitiv eingeschränkt war. In einer multivariaten linearen Regression mit Alter, Ausbildungszeit, BDI und EDSS als Ko-Variablen erwies sich der FSS als unabhängiger Prädiktor des AL-Testergebnisses (standardized beta=0.298, $p=0.014$), während der BDI-Wert dies nicht leistete (standardized beta=-0.122, $p=0.248$).

Hinsichtlich der Aufmerksamkeitstestung zeigte der ANT, dass die durchschnittliche Reaktionszeit in der MS-Patienten-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe signifikant mit dem Alter zunimmt (Patient $r=0.465$, $p<0.001$; Kontrollen $r=0.396$, $p<0.002$). Die Reaktionszeit im „Alerting“-Bereich ist innerhalb der MS-Patienten-Gruppe signifikant verlangsamt gegenüber der in der gesunden Kontrollgruppe ($p=0.012$). Der Einfluss von „Alerting Cues“ auf die Konfliktbewältigung war in der Gruppe der MS-Patienten ($p<0.001$) deutlicher ausgeprägt als in der gesunden Kontrollgruppe ($p=0.09$). Insgesamt zeigte sich keine Korrelation zwischen der durchschnittlichen Reaktionszeit in Bezug auf „Alerting“, „Orienting“ und „Fatigue“, Depression, EDSS und Erkrankungsdauer.

Die visuellen Untersuchungen zeigten, dass der Wert der Kontrastempfindlichkeit (AUC), der durchschnittliche RNFLT-, und der TMV-Wert bei MS-Patienten niedriger waren als in der Kontrollgruppe ($p < 0.001$). Eine Reduktion der AUC (Tag/Nacht) um 0.1 zeigte einen signifikanten RNFLT-Verlust ($p < 0.001/p = 0.012$) und eine signifikante TMV-Reduktion ($p = 0.004/p = 0.013$). Somit zeigte sich bei unseren Patienten ein statistischer Zusammenhang zwischen morphologischen (RNFLT, TMV) und funktionellen (Kontrastempfindlichkeit) visuellen Parametern, der in der gesunden Kontrollgruppe nicht festgestellt werden konnte.

5. Diskussion

Die vorgelegte Querschnittsstudie von Patienten mit schubförmiger MS konnte zum einen nachweisen, dass Aufmerksamkeitsdefizite (erfasst über den ANT) auf spezifische Veränderungen im „Alerting“-Netzwerk zurückzuführen sind. Zum anderen konnten wir einen Zusammenhang dieser Aufmerksamkeitsdefizite (gemessen mit AL) mit „Fatigue“ (erfasst mit FSS) bestätigen. Weiterhin zeigten sich eine Abnahme der Kontrastempfindlichkeit und eine damit zusammenhängende Reduktion in der RNFLT und im TMV.

In neueren Studien wurde Aufmerksamkeit definiert als ein interagierendes Netzwerk von „Alerting“, „Orienting“ und „Executive Control“ (10, 11). Wichtigstes Ergebnis von Urbanek und Weinges et al. ist eine spezifische Veränderung im „Alerting“-Netzwerk von MS-Patienten, während das Ergebnis des „Orienting“- und „Konflikt“-Netzwerks keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe bot. Der geringe „Alerting“-Effekt bei MS-Patienten spiegelt eine geringere Differenz in der Reaktionszeit zwischen Durchläufen mit und ohne Hinweis-Reiz wider. Dies kann zum einen auf eine eingeschränkte Fähigkeit in der Nutzung dieses Warnhinweises zur Verkürzung der Reaktionszeit hinweisen, zum anderen eine besondere Befähigung darstellen, Aufmerksamkeit ohne einen Reiz über einen längeren Zeitraum zu halten. In Anbetracht der Tatsache, dass die gesunde Kontrollgruppe selbst in den Durchgängen ohne Warnhinweis eine schnellere Reaktionszeit als die MS-Patienten-Gruppe in Durchgängen mit Warnhinweis aufwies (594ms gegen 601ms), gehen wir davon aus, dass Patienten mit schubförmiger MS, abgesehen von der globalen Reaktionszeitverlängerung, die Fähigkeit fehlt, zusätzliche Information in Gestalt von Warnhinweisen sinnvoll zu nutzen, um ihre Reaktionszeit zu verkürzen. Weiterhin verdeutlichte die Analyse der Interaktion des „Alerting“- und „Konflikt“-Netzwerkes, dass MS-Patienten weitaus weniger von Warnhinweisen vor Durchgängen mit inkongruenten Pfeilen als vor solchen mit kongruenten Pfeilen profitieren – im

Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe. Das „Alerting“-Netzwerk kann einen wachsamem Zustand herbeiführen, um für einen sensorischen Reiz zur Verfügung zu stehen (7). In einer jüngst durchgeführten funktionellen Magnetresonanztomographie-Studie zeigte sich, dass das „Alerting“-Netzwerk sowohl den Thalamus als auch frontale und kortikale Bereiche stark involviert (29). Defizite im visuellen Aufmerksamkeitsbereich wurden bei Demenz, affektiven Störungen und traumatischen Gehirnverletzungen aufgezeigt, während bei Schizophrenie die exekutive Funktion gestört ist (30–33). Interessant bleibt, dass die drei Netzwerke „Alerting“, „Orienting“ und „Executive Control“ unabhängig voneinander arbeiten (8,9).

In Weinges und Brandt et al. konzentrierten wir uns auf den Zusammenhang zwischen subjektiv empfundener „Fatigue“, erhoben durch den FSS, und objektiver Leistung, erfasst anhand eines neuropsychologischen Tests (AL) für Aufmerksamkeit. Wir konnten nachweisen, dass das Ausmaß der „Fatigue“ – im Gegensatz zum Ausmaß der depressiven Symptomatik (BDI) – ein unabhängiger Prädiktor der Leistung im AL war. Diese Ergebnisse bestätigen und erweitern Befunde einer Fallstudie, in der „Fatigue“ als einziges Symptom im akuten Schub mit einer verlängerten Reaktionszeit im AL korrelierte (12).

Zwei weitere Studien hatten bereits bei MS-Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten kognitiven Defiziten Zeichen einer möglichen „Fatigue“ in Aufmerksamkeitstests festgestellt, diese Kohorte jedoch nicht einer „Fatigue“-Testung (z.B. FSS) unterzogen und somit keinen Zusammenhang etablieren können (26,34). Hervorzuheben ist, dass unsere Ergebnisse einer Patientenkohorte entstammen, in der nur eine Minderheit (5,5%) kognitive Defizite aufwies. Dies steht im Einklang mit vorherigen Studien, die keinen Zusammenhang zwischen subjektiven „Fatigue“-Beurteilungsskalen und objektiven neuropsychologischen Testverfahren zeigten (35,36).

Die Grundlage der Untersuchung, inwieweit das Aufmerksamkeitsnetzwerk auch die Kontrastempfindlichkeit beeinflussen könnte, bilden die Ergebnisse von Bock und Brandt et al. Diese zeigen, dass die photopische und mesopische Kontrastempfindlichkeit bei MS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert ist. Ferner konnten sie belegen, dass RNFLT und TMV als morphologische Parameter neuroaxonalen retinalen Schadens Prädiktoren für den funktionellen visuellen Parameter Kontrastempfindlichkeit bei MS-Patienten sind. In der gesunden Kontrollgruppe waren die RNFLT und TMV keine Prädiktoren für Kontrastempfindlichkeit.

Die vorgestellten Arbeiten erweitern das Wissen um die Bedeutung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes bei Patienten mit Multipler Sklerose und liefern die Grundlage, dieses in folgenden Studien gezielter zu untersuchen, z.B. auch in Kombination mit funktionellem MRT. Unsere bisherigen Analysen zeigten, dass eine globale Einschränkung der Aufmerksamkeit, welche ein markantes und häufiges Charakteristikum bei MS-Patienten mit kognitiven Veränderungen ist (5), durch eine Störung des „Alerting“-Netzwerkes hervorgerufen wird. Hier stellte sich der ANT auch bei MS-Patienten als eine klinisch relevante Testmethode heraus. Der „Alertnesstest“ (Untertest des TAP) bietet eine einfache und schnell anwendbare Methode, um anhand von Aufmerksamkeitsdefiziten „Fatigue“ zu objektivieren. Dies ist unabhängig vom Krankheitsstadium oder Vorhandensein eines Schubs.

Aktuell werden die Ergebnisse der visuellen und kognitiven Studie daraufhin analysiert, wie Aufmerksamkeit und Kontrastempfindlichkeit zusammenhängen. Motoyoshi et al. legte dar, dass, wenn der Betrachter sich auf eine kognitive Testung konzentriert, die Kontrastempfindlichkeit um einen beachtlichen Wert im Bereich der „low temporal frequencies“ abnimmt, während sie sich im „high temporal frequencies“-Bereich kaum verringert (37). Diese Ergebnisse unterstützen unsere These, sowie die aus früheren Studien (13, 14), dass Aufmerksamkeit einen Einfluss auf die Kontrastempfindlichkeit ausübt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine frühzeitige Untersuchung und Berücksichtigung sowohl kognitiver Störungen als auch visueller Beeinträchtigungen bei MS-Patienten von großer Bedeutung sind, um die hier gewonnenen Erkenntnisse hoffentlich zukünftig in einen individualisierten Diagnose-, und Therapiealgorithmus einfließen lassen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359(9313):1221–31.
2. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2005;11(5):602–9.
3. Pompeii LA, Moon SD, McCrory DC. Measures of physical and cognitive function and work status among individuals with multiple sclerosis: a review of the literature. *J Occup Rehabil*. 2005;15(1):69–84.
4. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685–91.
5. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 1998;4(5):433–9.
6. Beatty WW. Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1993;11(1):189–204.
7. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci*. 1990;13:25–42.
8. Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*. 2002;14(3):340–7.
9. Posner MI. Measuring alertness. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2008;1129:193–9.
10. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult. Scler*. 2003;9(3):219–27.
11. Minden SL, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath KP, Hoaglin DC. The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Mult. Scler*. 2006;12(1):24–38.
12. Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult. Scler*. 2008;14(2):274–7.
13. Treisman AM, Gelade G. A feature-integration theory of attention. *Cogn Psychol*. 1980;12(1):97–136.
14. Wolfe JM, Cave KR, Franzel SL. Guided search: an alternative to the feature integration model for visual search. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1989;15(3):419–33.
15. McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1992;55(9):747–52.
16. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, et al.

- Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*. 2003;61(10):1367–73.
17. Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(3):544–8.
 18. Campbell FW, Robson JG. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J. Physiol. (Lond.)*. 1968;197(3):551–66.
 19. Lee DK, Koch C, Braun J. Spatial vision thresholds in the near absence of attention. *Vision Res*. 1997;37(17):2409–18.
 20. Lee DK, Itti L, Koch C, Braun J. Attention activates winner-take-all competition among visual filters. *Nat. Neurosci*. 1999;2(4):375–81.
 21. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol*. 1989;46(10):1121–3.
 22. Kos D, Nagels G, D’Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2006;6:27.
 23. Benedict RHB, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2003;9(4):393–6.
 24. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
 25. Zimmermann P. and Fimm B. Testaufmerksamkeitsbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Herzogenrath: Psytest-Verlag; 1995.
 26. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J. Neurol*. 2006;253(8):1002–10.
 27. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult. Scler*. 2009;15(9):1077–84.
 28. Scherer P, Penner IK, Rohr A, Boldt H, Ringel I, Wilke-Burger H, et al. The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult. Scler*. 2007;13(3):402–11.
 29. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional

- networks. *Neuroimage*. 2005;26(2):471–9.
30. Tales A, Muir JL, Bayer A, Jones R, Snowden RJ. Phasic visual alertness in Alzheimer's disease and ageing. *Neuroreport*. 2002;13(18):2557–60.
 31. Halterman CI, Langan J, Drew A, Rodriguez E, Osternig LR, Chou L-S, et al. Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain*. 2006;129(Pt 3):747–53.
 32. Dye MWG, Baril DE, Bavelier D. Which aspects of visual attention are changed by deafness? The case of the Attentional Network Test. *Neuropsychologia*. 2007 9;45(8):1801–11.
 33. Urbanek C, Neuhaus AHM, Opgen-Rhein C, Strathmann S, Wieseke N, Schaub R, et al. Attention network test (ANT) reveals gender-specific alterations of executive function in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2009;168(2):102–9.
 34. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1995;59(1):77–82.
 35. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;55(7):934–9.
 36. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco CR, Hames KA. Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol*. 1998;5(3):143–8.
 37. Motoyoshi I. Attentional Modulation of Temporal Contrast Sensitivity in Human Vision. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e19303.

7. Anteilserklärung

Die Promoventin Nicholetta Weinges-Evers hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

- Publikation 1: Weinges-Evers und Brandt et al., Mult Scler. 2010;16(9):1134-40.
(Beteiligung ca. 60%)
Beiträge im Einzelnen: Erstellung des Ablaufs einer neuropsychologischen Testserie, Durchführung und Auswertung der Testserie, Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.
- Publikation 2: Urbanek und Weinges-Evers et al., Mult Scler. 2010;16(1):93-9.
(Beteiligung ca. 50%)
Beiträge im Einzelnen: Erstellung des Ablaufs einer neuropsychologischen Testserie, Durchführung und Auswertung der Testserie, Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.
- Publikation 3: Bock und Brandt et al., Br J Ophthalmol. 2012;96(1):62-7.
(Beteiligung ca. 10%)
Beiträge im Einzelnen: Durchführung und Auswertung der neuropsychologischen Testung innerhalb des EDSS, Mitwirkung an Entwurf und Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form.

Prof. Dr. Friedemann Paul
Betreuender Hochschullehrer

Nicholetta Weinges-Evers
Promoventin

8. Ausgewählte Publikationen (*geteilte Erst-Autorenschaft)

Urbanek C*, Weinges-Evers N*, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TMT, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F. *Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2010; 16(1):93-9. **Impact Factor 2010:** 4.230.

Weinges-Evers N*, Brandt AU*, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. *Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2010; 16(9):1134-40. **Impact Factor 2010:** 4.230.

Bock M*, Brandt AU*, Kuchenbecker, Dörr J, Pfueller C, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. *Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis*. Br J Ophthalmol. 2012;96(1):62-7. Epub 2011 Mar 3. **Impact Factor 2010:** 2.934.

9. **Komplette Publikationsliste**

Bock M*, Brandt AU*, Kuchenbecker, Dörr J, Pfueller C, **Weinges-Evers N**, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. *Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis*. Br J Ophthalmol. 2012;96(1):62-7. Epub 2011 Mar 3.

Pfueller CF*, Brandt AU*, Schubert F, Bock M, Walaszek B, Waiczies H, Schwentek T, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Mohr C, **Weinges-Evers N**, Ittermann B, Wuerfel JT, Paul F. *Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis*. PLoS One. 2011;6(4):e18019.

Bock M*, Brandt AU*, Dörr J, Kraft H, **Weinges-Evers N**, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. *Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients*. Clin Neurol Neurosurg. 2010;112(8):647-52.

Weinges-Evers N*, Brandt AU*, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. *Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2010; 16(9):1134-40.

Urbanek C*, **Weinges-Evers N***, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TMT, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F. *Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2010; 16(1):93-9.

(*geteilte Erst-Autorenschaft)

10. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Nicholetta Weinges-Evers, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung kognitiver Störungen bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich während der Arbeit und ihrer Vollendung angetrieben, unterstützt und inspiriert haben.

Allen voran gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Friedemann Paul. In den Jahren unserer Zusammenarbeit habe ich ihn nicht nur als ausgezeichneten Wissenschaftler sondern viel mehr noch als Gesprächspartner und Querdenker kennen und schätzen gelernt. Es ist der schmale Grat zwischen Lenken und Loslassen, auf dem eigenständiges Denken gedeiht. Immer wieder ist es ihm auf diese, ihm eigene Art und Weise gelungen, mich als mein Mentor zu begleiten.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Herrn Alexander Brandt. Seine wissenschaftliche Expertise war Anreiz, seine Ideen und Ansätze waren Inspiration für mich Neues zu wagen und über Altes, scheinbar Bekanntes, erneut kritisch nachzudenken. Über die zahlreichen Stunden der Zusammenarbeit hinaus ist so eine echte Freundschaft gewachsen, für die ich mich an dieser Stelle ganz besonders bedanken möchte.

Darüber hinaus gilt mein Dank all jenen, die mich und mein Wirken innerhalb der Studie direkt oder indirekt beeinflusst haben.

Danken möchte ich Herrn Dr. Carsten Urbanek für die technische und inhaltliche Unterstützung bei der Entstehung unserer gemeinsamen Publikation. Ich danke Herrn Dr. Peter Scherer für die Beratung und die zahlreichen Programme zur Auswertung der Daten, Herrn Markus Bock, Herrn Dr. Jan Dörr, Herrn Caspar F. Pfüller, Frau Dr. Judith Bellmann-Strobel, Herrn Michael Glass, Frau Cordula Rudolph, Frau Franziska Lipske, Frau Antje Els, Frau Stephanie Ohlraun, Frau Ulrike Fahjen und Herrn Dr. Peter Münch.

Ohne deren Mithilfe wäre diese Arbeit in der hier vorliegenden Form nicht möglich gewesen.