

Aus dem Institut/der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Biomarker zur objektiven Beurteilung
der Krankheitsschwere bei Multipler Sklerose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa Maria Pech

aus Münster

Datum der Promotion: 26.02.2016

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	1
2	Zusammenfassung der Publikationspromotion	2
2.1.	Titel	2
2.2.	Autor	2
2.3.	Abstract - Deutsche Version	2
2.4.	Abstract - Englische Version	3
2.5.	Einleitung	5
2.6.	Zielstellung	6
2.7.	Methodik	7
2.8.	Ergebnisse	10
2.9.	Diskussion	12
2.10.	Referenzen	15
3	Anteilerklärung und Selbstständigkeitserklärung	17
4	Drei Publikationen als Promotionsleistung	21
4.1	<i>Dynamics of saccadic parameters in multiple sclerosis patients with fatigue.</i>	22
4.2	<i>Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study.</i>	30
4.3	<i>Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study.</i>	38
5	Tabellarischer Lebenslauf	42
6	Vollständige Publikationsliste	44
7	Danksagung	45

2 Zusammenfassung der Publikationspromotion

2.1. Titel

Biomarker zur objektiven Beurteilung der Krankheitsschwere bei Multipler Sklerose

2.2. Autorin

Luisa Maria Pech

2.3. Abstract, deutsche Fassung

Hintergrund:

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die sich mit einer Vielzahl neurologischer Symptome manifestiert [1]. Obwohl Paresen und Sensibilitätsstörungen im Vordergrund der Erkrankung stehen, zählen Fatigue und eine Verschlechterung des Visus mit 80% bis 90% zu den häufigsten Beschwerden [2, 3]. Eine limitierte Objektivierbarkeit der Fatigue und eine mögliche Beeinflussung visueller Testungen durch kognitive Defizite erschweren jedoch ihre klinische Beurteilbarkeit [2, 5, 6]. Darüber hinaus ist für die Langzeit-Behinderung der MS-Patienten die diffuse Schädigung des weißen Hirnparenchyms wesentlich verantwortlich, welche derzeit nur durch aufwändige MRT-Analysen untersucht werden kann [4]. Ziel der Arbeit ist die Evaluierung objektiver Biomarker für Fatigue, Visusminderung und Schädigung der weißen Substanz bei MS.

Methodik:

Mit einer okulomotorischen Ermüdungsaufgabe wurde MS-assoziierte Fatigue untersucht. In dieser Aufgabe mussten während eines Zeitraums von 10 Minuten 600 stereotype Sakkaden durchgeführt werden. Es wurden Latenz, Spitzengeschwindigkeit und Amplitude der Sakkaden im Verlauf der Aufgabe bestimmt.

Als objektives Maß visueller Schädigung wurde mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) gemessen. Testungen des Visus, der Kontrastempfindlichkeit und die RNFL-Messungen wurden mit der kognitiven Beeinträchtigung der Patienten korreliert, welche anhand der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N) quantifiziert wurde [7].

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob die RNFL mit der mikrostrukturellen Integrität der weißen Substanz korreliert. Hierzu wurde mittels Diffusion Tensor Imaging

(DTI) die fraktionelle Anisotropie (FA) in der Sehstrahlung, im Corpus callosum sowie der verbleibenden weißen Substanz von MS-Patienten und gesunden Kontrollen analysiert.

Ergebnisse:

Im okulomotorischen Fatigue-Test differenzierten die Sakkadenparameter signifikant zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue sowie gesunden Kontrollen. Die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit war der beste Parameter, um zwischen Patienten mit und ohne Fatigue zu unterscheiden.

Fast alle Werte der neuropsychologischen Testung korrelierten mit dem Visus, insbesondere mit dem Sehen bei niedrigem Kontrast (low contrast visual acuity – LCVA). Die RNFL-Dicke korrelierte signifikant mit der FA nicht nur der Sehstrahlung, sondern auch mit der FA des Corpus callosums und der verbliebenen weißen Substanz.

Diskussion:

MS-Patienten mit Fatigue weisen in einem okulomotorischen Fatigue-Test charakteristisch veränderte Sakkadenparameter auf, welche einen potentiellen Ansatz zur objektiven Quantifizierung von Fatigue bei MS bieten.

Visuelle Testungen wie die LCVA können von einer kognitiven Beeinträchtigung beeinflusst werden, sodass ihre Nutzung zur Quantifizierung der visuellen Beeinträchtigung der MS-Patienten eingeschränkt ist.

Die RNFL-Dicke zeigt sich zur Beurteilung des global-diffusen Parenchymschadens der weißen Substanz geeignet und könnte damit als Biomarker für die diffuse Gewebeschädigung bei MS-Patienten dienen.

2.4. Abstract

Multiple Sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system which presents itself with a variety of neurological symptoms [1]. Although motor dysfunction and sensory disturbances are often paramount the most common symptoms of the disease are fatigue and visual dysfunction in 80 to 90% of patients during the course of

the disease [2, 3]. The limited capability to objectify fatigue and cognitive dysfunction as a probable confounder impede the clinical assessment and their usage in clinical trials [2, 5,6]. Furthermore diffuse brain tissue damage of the white matter is responsible for long-term disability but can only be analysed using elaborate MRI-Studies [4]. Aim of this work is to evaluate biomarkers to assess fatigue, visual dysfunction and white matter damage in MS.

Methods:

Fatigue was analysed using a saccadic fatigue task. Over a period of 10 minutes 600 saccades were performed and the saccade parameters latency, peak velocity and amplitude determined.

Visual assessment included contrast sensitivity and visual acuity testing as well as measurement of the retinal nerve fibre layer thickness (RNFL-T) using optical coherence tomography (OCT). Correlations with a cognitive evaluation using the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N) of the patients were calculated.

Furthermore white matter damage was assessed using Diffusion Tensor Imaging (MRI). The fractional anisotropy (FA) of the optic radiation, the corpus callosum and further white matter derived was correlated with the RNFL-thickness in patients and controls.

Results:

Fatigued patients showed significant differences in the saccadic parameters compared to patients without fatigue and healthy controls. Best parameter to discriminate between fatigued and non-fatigued patients was the peak velocity change over time.

Correlation analysis between visual function and cognitive function tests showed – even if controlled for RNFL – an association especially between low contrast sensitivity and nearly all tests of the BRB-N.

Furthermore the RNFL thickness correlated not only with the FA of the optic radiation (OR) but also with the FA of the remaining white matter and the corpus callosum.

Discussion:

In an ocular motor fatigue task MS-patients with fatigue present characteristic saccade parameters compared to MS-patients without fatigue. Therefore this assessment may serve as a potential biomarker for quantifying fatigue in MS.

Visual function testing like LCVA is associated with cognitive impairment. Consequently cognitive impairment might bias complex visual function testing.

RNFL thickness seems to reflect global white matter damage. Thus the RNFL has the potential to become increasingly relevant as a biomarker for diffuse tissue damage in MS.

2.5. Einleitung

Die Multiple Sklerose ist mit einer Prävalenz von 500.000 in Europa eine der relevantesten Autoimmunerkrankungen des Zentralen Nervensystems und präsentiert sich mit einer Vielzahl neurologischer Symptome [1, 8]. Unter den am häufigsten von Patienten berichteten Symptomen sind Fatigue, eine Verschlechterung des Visus sowie eine progrediente kognitive Beeinträchtigung [3, 9, 10].

Fatigue, eine abnorme Erschöpfbarkeit und Ermüdbarkeit sowie verminderte Belastbarkeit, hat eine hohe sozialmedizinische Bedeutung. Fast die Hälfte der Patienten erfährt durch dieses Symptom die größte Einschränkung und Auswirkung auf ihre Lebensqualität [9]. Die Pathogenese der Fatigue ist bisher jedoch nur unzureichend verstanden und es existieren keine objektiven Methoden, um Fatigue zuverlässig zu untersuchen und zu objektivieren bzw. zu quantifizieren [2].

Eine visuelle Beeinträchtigung erleben 80% der MS-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung, wobei es für die Hälfte der Patienten das zur Diagnose führende Erstsymptom ist, häufig auf Basis einer Neuritis nervi optici [10]. Ein Verlust der Sehfähigkeit kann sich jedoch auch langsam progredient entwickeln, unabhängig von einer Sehnervenentzündung, in frühen Krankheitsstadien oder bei benigner MS [3, 11]. Neben der Beurteilung des Visus der MS-Patienten mittels Messung der Sehschärfe bei niedrigem Kontrast (low contrast visual acuity - LCVA) hat sich in den letzten Jahren die Optical Coherence Tomography (OCT) als eine sichere Methode zur Untersuchung der Netzhaut in klinischen Studien etabliert. Sie ermöglicht es, die strukturelle Zusammensetzung der Retina nicht-invasiv und sehr präzise zu untersuchen [12]. Dabei wurde eine Korrelation zwischen der Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und der Abnahme des Visus, gemessen als Sehschärfe bei niedrigem Kontrast (LCVA), nachgewiesen [3]. Vor diesem Hintergrund wurde

diskutiert, die LCVA zur Beurteilung des klinischen Krankheitsstadiums in den Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) zu integrieren, bei dem bisher das visuelle System nicht berücksichtigt wird [10, 13].

Unter einer kognitiven Beeinträchtigung leidet jeder zweite MS-Patient. Dieses Symptom kann in milder Form schon früh im Krankheitsverlauf auftreten und betrifft vor allem die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis und die exekutive Funktion [14]. Trotz der hohen Prävalenz ist der Einfluss kognitiver Defizite auf komplexe visuelle Testungen noch ungenügend untersucht und könnte diese beeinflussen [11].

In der Diskussion um die Übernahme der RNFL-Dicke als einen Biomarker für die Beurteilung der Krankheitsschwere bei MS wurden weiterführende Studien mittels aufwendiger MRT-Analysen durchgeführt. Mit Hilfe der MRT-Technik Diffusion Tensor Imaging (DTI) wurde gezeigt, dass die RNFL-Dicke mit strukturellen Veränderungen des Sehnervens sowie der Sehstrahlung assoziiert ist [4]. Da für die Langzeit-Behinderung der Patienten wesentlich die diffuse Schädigung der weißen Substanz verantwortlich ist untersuchten wir weitergehend die mikrostrukturelle Integrität der gesamten weißen Substanz anhand dessen Diffusionsverhaltens mittels DTI-Technik.

2.6. Zielsetzung

Das NeuroCure Clinical Research Center als Exzellenzcluster an der Charité hat es sich zur Aufgabe gemacht, Grundlagenforschung und klinische Forschung zu verknüpfen um neue Erkenntnisse möglichst schnell zur klinischen Anwendung zu bringen. In den ausgewählten Studien untersuchten wir häufige und für Patienten mit Multipler Sklerose alltäglich relevante Symptome.

Die Analyse okulomotorischer Parameter sollte Hinweise zur Pathophysiologie der Fatigue liefern und die Frage beantworten, ob diese zur Diagnose von Fatigue bei MS-Patienten beitragen kann. Die Korrelation kognitiver Testungen mit in der MS-Diagnostik relevanten visuellen Testungen sollte zeigen, ob kognitive Defizite diese Tests beeinflussen. Die Untersuchung des visuellen Systems mittels OCT und die Korrelation mit dem bildgebenden Verfahren DTI sollte uns Hinweise zu pathophysiologischen Zusammenhängen zwischen der Retina und der strukturellen Integrität der weißen

Substanz geben und damit die RNFL als möglichen Biomarker für die Beurteilung der diffusen Gewebeschädigung und der Krankheitsschwere bei MS genauer untersuchen.

2.7. Methodik

Zur Untersuchung der unterschiedlichen Symptome der Patienten mit Multipler Sklerose wurden verschiedene Methoden angewandt.

Okulomotorische Parameter bei MS-Patienten mit Fatigue

37 MS-Patienten (21 Frauen, Alter 44 ± 9 Jahre, *SD*) und 20 alters- und geschlechtsentsprechende gesunde Kontrollen wurden prospektiv rekrutiert. Bei allen Probanden wurde der Fatigue Severity Scale (FSS, [15]) erhoben und ein okulomotorischer „Fatigue-Test“ durchgeführt. Es wurden die Latenz, die Spitzengeschwindigkeit und der Amplitudenfehler der aufgezeichneten Sakkaden analysiert. Um die Dynamik der Parameter zu beurteilen wurden die Unterschiede der Mittelwerte in 6 Bins von je 100 Sekunden berechnet und mittels Brunner- und ROC-Analyse untersucht.

Okulomotorische Untersuchung

Für die okulomotorische Untersuchung wurde der Infrarot-Eyetracker JAZZ-novo (Ober Consulting Posen, Polen) verwendet, der die mittlere Position beider Augen mit einer Frequenz von 1000 Hz aufzeichnet. Die visuellen Stimuli wurden auf einem 22-Zoll-Bildschirm mit einer Bildwiederholfrequenz von 110-Hz präsentiert von dem die zu testenden Person 50 cm entfernt saß. Für den okulomotorischen „Fatigue-Test“ führten die Probanden in einem abgedunkelten Raum 10 Minuten lang horizontale 20°-Sakkaden zu einem punktförmigen Stimulus (weiß auf schwarzem Bildschirmhintergrund), der mit einer Frequenz von 1.0 Hz zwischen den Positionen 10° links und 10° rechts wechselte. Die aufgezeichneten Sakkaden wurden im Anschluss mit der Software JazzManager, (Ober Consulting Posen, Polen) ausgewertet und Amplitude, Spitzengeschwindigkeit und Latenz bestimmt. Es wurden nur Sakkaden berücksichtigt, die weniger als 4° Abweichung von der Zielposition aufwiesen.

Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit SPSS für Windows (Version 22, SPSS, IBM) durchgeführt. Hierbei wurden geschlechts-spezifische Verteilungen mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, alle weiteren Verteilungen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die okulomotorischen Parameter wurden mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test, und zur Analyse der zeitlichen Dimension mit der Brunner-Analyse ausgewertet. Für alle Korrelationen wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient bestimmt. Außerdem wurde eine „receiver operator analyse“ (ROC) durchgeführt und die „area under the curve“ (AUC) zur Evaluierung der Spezifität und Sensitivität unserer Parameter bestimmt.

Abhängigkeit visueller Testungen bei MS-Patienten von ihrer kognitiven

Beeinträchtigung

In diese Studie wurden 89 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose eingeschlossen (53 Frauen, Alter 42 ± 9 Jahre, SD, Expanded Disability Status Scale (EDSS) 2.0 (median)). Alle Patienten erhielten eine neuropsychologische Testung anhand der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N), eine Überprüfung des Visus und des Kontrastsehens sowie eine OCT-Messung zur morphologischen Beurteilung der Retina incl. evtl. struktureller Schäden.

Neuropsychologische Testung

Für die Neuropsychologische Testung wurde die deutsche Version der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing Version A unter Aufsicht und mit der bestmöglichen Korrektur des Visus durchgeführt. Dazu gehören der Selective Reminding Test (SRT) für verbales Lernen und Gedächtnis, der für den Spätabruf nach 15 Minuten wiederholt wird und auch Aussagen zur Konsistenz des Abrufes aus dem Langzeitgedächtnisse treffen kann; der 10/36-Spatial Recall Test (SPART) zur Testung des visuospatialen Gedächtnisses auch mit freiem Spätabruf; der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) dient der Analyse der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration; der Paced Auditory Serial Addition Testing (PASAT) als 3-Sekunden- und 2-Sekunden-Version für die geteilte Aufmerksamkeit und Flexibilität, des Arbeitsgedächtnisses und der

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit; die Word List Generation (WLG) beurteilt letztendlich die semantische Wortflüssigkeit, -produktion und -abruf, die Kategorienbildung und die exekutive Funktion [7]. Zur Beurteilung der kognitiven Beeinträchtigung der Patienten wurden für alle Tests nach Scherer et al. [7] z-scores berechnet.

Untersuchung des Visus und des Kontrastsehens

Visus und Kontrastsehen wurden mit dem „Optec 6500 P vision testing system“ (Stereo Optic, Chicago, Illinois) untersucht. Der Visus wurde anhand ETDRS-Charts (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Charts) bestimmt, das photopische Kontrastsehen monokular für beide Augen anhand von fünf verschiedenen Kontrastempfindlichkeitesstufen [16].

Optical Coherence Tomography

Die Messung der Retinal Nerve Fibre Layer (RNFL) wurde mit einem Heidelberg Spektralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Germany) durchgeführt. Hierbei wurde ein Ringscan (Durchmesser 3,4 mm) benutzt um die peripapilläre Dicke der RNFL zu messen. Alle aufgenommenen Bilder erfüllten anerkannte OCT-Qualitätskriterien [17].

Statistische Auswertung

Zur Analyse der RNFL-Dicke wurden verallgemeinerte Schätzungsgleichungen (generalized estimating equations models; GEE) berechnet, um intraindividuelle Effekte aufzuzeigen [18]. Anschließend wurden Korrelationen berechnet zwischen der RNFL-Dicke und der Sehschärfe, dem Kontrastsehen und den z-Scores der BRB-N sowie einzelnen Untertests, zuletzt mit der RNFL-Dicke als unabhängige Variable. Die Ergebnisse wurden mittels lokaler Regressionsanalyse visualisiert.

Korrelation der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit Veränderungen der weißen

Hirnsubstanz

44 Patienten (26 Frauen, Alter 40.0 ± 12.9 Jahre, *SD*) mit schubförmiger MS (n=39) und sekundär progredienter MS (n=5) sowie 30 alter- und geschlechtsspezifisch abgestimmte gesunde Probanden wurden prospektiv rekrutiert. Der neurologische

Status und der Expanded Disability Status Scale (EDSS 2.0 (median)) wurden erhoben. Patienten mit Neuritis nervi optici in den letzten drei Monaten wurden ausgeschlossen.

Diffusion Tensor Imaging

Die DTI-Messungen wurden an einem 3-Tesla-MRT mit einer 12-Kanal-Kopfspule durchgeführt (TIM TRIO, Siemens Erlangen, Germany). Es wurde eine Einzelbild-Modus-Sequenz im Echo-Planar-Verfahren aufgenommen (TR/TE – 7500/ 86 ms; FOV = 240 mm; Matrix 96 x 96, 61 Schichten, Schichtdicke = 2,3 mm, 64 nicht-kolineare Richtungen, b value = 1,000 s/mm², parallel imaging GRAPP Factor 2, Messzeit 8:32 min). Die Auswertung erfolgte mit der FMRIB Software Library (FSL). Es die Fraktionelle Anisotropie (FA) als Maß für die mikrostrukturelle Integrität der Fasertrakte der weißen Substanz anhand eines linearen Tensor-Modells berechnet. Mit Hilfe der TBSS (tract based spatial statistic) erfolgte die statistische Auswertung [19]. In einer weiterführenden „Region of Interest (ROI)“-Analyse wurde die FA für die Sehstrahlung, das zentrale Corpus callosum ohne Splenium und Forceps major sowie die verbleibende weiße Substanz berechnet.

Statistische Auswertung

Zur Korrelation der RNFL mit den DTI-Parametern wurden die Gruppen unabhängig voneinander analysiert und das Alter als Kovariate genommen.

2.8. Ergebnisse

Okulomotorische Parameter bei MS-Patienten mit Fatigue

Von den 37 eingeschlossenen Patienten wiesen 25 Patienten einen FSS ≥ 4 und damit eine relevante Fatigue auf. Grundlegende demographische und klinische Charakteristika (Erkrankungsdauer, EDSS, MSFC, Beck Depression Inventory (BDI), PASAT) waren zwischen den MS-Patienten mit Fatigue, den MS-Patienten ohne Fatigue sowie den gesunden Kontrollen nicht signifikant verschieden.

Für die Analyse der okulomotorischen Parameter wurden die Mittelwerte von 6 Bins von je 100 Sekunden berechnet. Hierbei ergaben sich signifikant längere Sakkadenlatenzen bei den Patienten mit Fatigue im Vergleich zu den Patienten ohne Fatigue und den gesunden Kontrollen (Kruskal-Wallis test, $p = 0.004$). Durch das regelmäßige und

zeitlich gleich bleibende Erscheinen des visuellen Stimulus generierten Patienten ohne Fatigue ebenso wie die gesunden Kontrollen als Effekt der „Gewöhnung“ Sakkaden schon vor dem Erscheinen des Stimulus mit resultierenden negativen Latenzen. Um die zeitliche Dynamik der Sakkadenparameter besser beurteilen zu können wurde Brunner's nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten durchgeführt. Hier zeigten sich neben den insgesamt längeren Latenzen auch eine signifikant stärkere Abnahme der Spitzengeschwindigkeit ($p = 0.002$) sowie der Amplitude ($p = 0.042$) bei den MS-Patienten mit Fatigue verglichen mit MS-Patientin ohne Fatigue und den gesunden Kontrollen. Weiterhin korrelierten die Latenz und die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit mit höheren Fatigue-Werten des FSS-Scores. In einer ROC – Analyse zeigte sich die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 92% als bester Parameter, um zwischen Patienten mit und ohne Fatigue zu unterscheiden ($AUC = 0.857$, $SE = 0.062$, $p = 0.001$).

Abhängigkeit visueller Testungen bei MS-Patienten von ihrer kognitiven

Beeinträchtigung

Kognitive Defizite fanden sich bei 28% aller Patienten. Wie erwartet zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Dicke der retinalen Sehnervenfaserschicht (RNFL) und der Testung des Visus bei niedrigem Kontrast. Die RNFL-Dicke korrelierte jedoch mit keinem der kognitiven Tests der BRB-N. Weiterführend ließ sich aber eine Korrelation des Visus mit fast allen z-Scores der BRB-N-Untertests feststellen, die auch nach einer Korrektur der statistischen Auswertung durch die RNFL signifikant bestehen blieb. Am größten war die Korrelation mit dem SDMT, dem einzigen visuell-abhängigen Test ($r=0.34$).

Korrelation der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit Veränderungen der weißen

Hirnschubstanz

Bei der Auswertung der Dicke der retinalen Faserschicht fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den MS-Patienten ($84.0 \pm 14.8 \mu\text{m}$ (SD)) und den gesunden Kontrollen ($97.2 \pm 8.6 \mu\text{m}$; $p < 0.001$). Die TBSS zeigte eine positive Korrelation der RNFL-Dicke mit der fraktionellen Anisotropie (FA) der Sehstrahlung (Regressionskoeffizient $B = 1.41$, $p < 0.001$), aber in ähnlicher Ausprägung auch mit der

FA des Corpus callosums ($B = 1,33$, $p < 0.001$), als MS-spezifische aber von der Sehbahn unabhängige Hirnstruktur. Darüber hinaus fand sich eine signifikante Korrelation der RNFL-Dicke mit der FA der verbliebenen weißen Substanz ($B = 0,53$ $p < 0.001$). In einem mehrstufigen Regressionsmodell zeigte sich ein Vorhersagewert für die RNFL von $R^2 = 0.351$.

2.9. Diskussion

Die Analyse der Augenbewegungen bei MS-Patienten mit Fatigue zeigte im Verlauf des okulomotorischen Fatigue-Tests eine signifikant stärkere Abnahme der Spitzengeschwindigkeit und Sakkadenamplitude im Vergleich zu MS-Patienten ohne Fatigue und gesunden Kontrollen. Weiterhin waren die Sakkadenlatenzen der MS-Patienten von Beginn an signifikant länger im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen. Die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit und der Sakkadenamplitude korrelierte mit höheren Fatigue-Werten des FSS-Scores. Die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit zeigte sich als der beste Parameter, um zwischen Patienten mit und ohne Fatigue zu unterscheiden (ROC-Analyse, Area under the curve: 0.857). Dieser Parameter könnte sich damit als Biomarker zur objektiven Quantifizierung von Fatigue eignen. Da der EDSS, der MSFC (insbesondere auch der PASAT) und der BDI in den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren, können die beobachteten Ergebnisse nicht durch einen höheren Grad an neurologischer oder kognitiver Beeinträchtigung oder Depression erklärt werden.

Viele Studien zeigen eine nur moderate Korrelation verschiedener Fatigue-Fragebögen untereinander, wodurch die Multidimensionalität der Fatigue unterstrichen wird [2]. Der okulomotorische Fatigue-Test erscheint daher aufgrund seiner Kürze und Einfachheit für den Gebrauch in Studien oder der klinischen Praxis gut geeignet. Unter Berücksichtigung des Aufbaus, der Durchführung, der Aufzeichnungsqualität und der Auswertung ist das tragbare Infrarot-Eyetracker-Gerät auch für die klinische Anwendung am Krankenbett zu gebrauchen.

Die Relevanz objektiver Testverfahren wird durch die Wechselwirkung von visuellen und kognitiven Testverfahren weiter unterstrichen. Es zeigte sich, dass die Visus-Messung, insbesondere die Testung des Sehens bei niedrigem Kontrast (LCVA), mit den Tests der BRB-N korrelierten, auch nach einer Korrektur der statistischen

Auswertung durch die RNFL. Dies erwies sich vor allem bei Testungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) und des Gedächtnisses (SRT, SPART). Der Einfluss kognitiver Defizite auf die visuelle Funktion und die Durchführung visueller Tests sollte als Störgröße bewusst sein, welche gerade in longitudinalen Untersuchungen klinischer Studien relevant wird. Auch im Zusammenhang mit der Überlegung die Testung der Sehschärfe bei niedrigem Kontrast in den Multiple Sclerose Functional Composite (MSFC) zu integrieren [13] sollte die Durchführung zusätzlicher kognitiver Testungen diskutiert werden.

Bei chronischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose ist es von großer Bedeutung, Biomarker in der Verlaufskontrolle zur Beurteilung des Krankheitsstadiums heranzuziehen. Wie in vorausgegangenen Studien korrelierte in der von uns durchgeführten Studie die mittels OCT gemessene Dicke der RNFL gut mit der fraktionellen Anisotropie der Sehstrahlung [4, 21]. Darüber hinaus korrelierte die Abnahme der RNFL-Dicke mit Schäden des Corpus callosums sowie der verbleibenden weißen Substanz. Die Studie zeigte daher, dass die RNFL-Messung nicht nur im Rahmen von Untersuchungen des visuellen Systems relevant ist, sondern auch bei der Beurteilung global-diffusen Parenchymschadens der weißen Substanz, welcher wesentliche für die Langzeit-Behinderung der Patienten verantwortlich ist. Es wird einmal mehr bestärkt, dass die mittels OCT schnell und einfach gemessene Dicke der RNFL als Biomarker für das Krankheitsstadium bei Multipler Sklerose dienen kann [3, 20].

Limitiert werden die drei durchgeführten Studien durch ihre Kollektivgröße. Gerade bei der Studie zur „Korrelation der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit Veränderungen der weißen Hirnsubstanz“ ist dies von besonderer Bedeutung, da keine getrennten Analysen für Patienten mit und ohne Sehnervenentzündung in der Anamnese möglich waren. Für den okulomotorischen Fatigue-Test gilt es, weitere Testungen auch für Patienten mit okulomotorischen Defiziten sowie mit anderen Krankheitsbildern wie dem Chronic-Fatigue-Syndrome durchzuführen, um ihren Einfluss auf die Performance dieser Patienten zu untersuchen. Eine Limitation der Studie zur Interaktion von kognitiver Funktionen und Visustestung ist das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe, wodurch die beobachteten Effekte nicht als eindeutig krankheitsspezifisch gewertet werden können. Das Patientenkollektiv ist weiterhin durch die geringe Anzahl an Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung nicht homogen. Durch die Korrektur

der statistischen Auswertung für die RNFL konnten zwar morphologische Schädigungen der Retina berücksichtigt werden, jedoch weitere Schäden der Sehbahn nicht. Weiterführende Studien sollten daher auch die Messung von Visuell Evozierten Potentialen (VEPs) beinhalten.

Zusammenfassung

MS-Patienten mit Fatigue weisen in einem okulomotorischen Fatigue-Test charakteristisch veränderte okulomotorische Parameter auf. Der okulomotorische Fatigue-Test bietet damit als Biomarker einen potentiellen Ansatz zur Objektivierung und Quantifizierung von Fatigue bei MS.

Visuelle und kognitive Funktionen sind bei Patienten mit Multiple Sklerose sehr eng verbunden und können sich gegenseitig beeinflussen. Veränderungen kognitiver Funktionen können sich in Veränderungen der visuellen Funktionen wie Testungen des Kontrastsehens widerspiegeln, weshalb die Messung der Sehschärfe bei niedrigem Kontrast nicht als idealer Parameter zur Klassifizierung des Schweregrades der MS anzusehen ist.

Mit Hilfe des DTI-Messverfahrens konnte gezeigt werden, dass die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht nicht nur mit Strukturen des visuellen Systems korreliert sondern auch mit global-diffusem Parenchymschaden der weißen Substanz sowie des Corpus callosums. Diese Ergebnisse unterstützen den Vorschlag, die RNFL-Dicke als Biomarker diffuser Gewebeschädigung sowie klinisch zur Verlaufskontrolle bei MS-Patienten einzuführen.

2.10. Referenzen

1. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. 372(9648): p. 1502-17.
2. Flachenecker, P., et al., *Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters*. Mult Scler, 2002. 8(6): p. 523-6.
3. Sakai, R.E., et al., *Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection*. J Neuroophthalmol, 2011. 31(4): p. 362-73.
4. Dasenbrock, H.H., et al., *Diffusion tensor imaging of the optic tracts in multiple sclerosis: association with retinal thinning and visual disability*. J Neuroimaging, 2011. 21(2): p. 1552-6569.
5. Feaster, H.T. and J.M. Bruce, *Visual acuity is associated with performance on visual and non-visual neuropsychological tests in multiple sclerosis*. Clin Neuropsychol, 2011. 25(4): p. 640-51.
6. Weinges-Evers, N., et al., *Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2010. 16(9): p. 1134-40.
7. Scherer, P., et al., *[Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients]*. Nervenarzt, 2004. 75(10): p. 984-90.
8. Flachenecker, P., et al., *Multiple sclerosis registries in Europe - results of a systematic survey*. Mult Scler, 2014. 20(11): p. 1523-32.
9. Bakshi, R., *Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management*. Mult Scler, 2003. 9(3): p. 219-27.
10. Balcer, L.J., et al., *Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite*. Neurology, 2003. 61(10): p. 1367-73.
11. Oberwahrenbrock, T., et al., *Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome*. Mult Scler, 2013. 19(14): p. 1887-95.
12. Bock, M., F. Paul, and J. Dorr, *[Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography]*. Nervenarzt, 2013. 84(4): p. 483-92.
13. Ontaneda, D., et al., *Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures*. Mult Scler, 2012. 18(8): p. 1074-80.

14. Bellmann-Strobl, J., et al., *Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis*. Neurology, 2009. 73(20): p. 1624-7.
15. Krupp, L.B., et al., *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol, 1989. 46(10): p. 1121-3.
16. Bock, M., et al., *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): p. 62-7.
17. Tewarie, P., et al., *The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment*. PLoS One, 2012. 7(4): p. 19.
18. Højsgaard S, H.U., Yan J, , *The R package geepack for Generalized Estimating Equations*. J Stat Software, 2006. 15(2): p. p. 1-11.
19. Jenkinson, M., et al., *Fsl*. Neuroimage, 2012. 62(2): p. 782-90.
20. Oberwahrenbrock, T., et al., *Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography*. Mult Scler Int, 2012. 530305(10): p. 25.
21. Kolbe, S.C., et al., *Diffusion tensor imaging correlates of visual impairment in multiple sclerosis and chronic optic neuritis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. 53(2): p. 825-32.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luisa Maria Pech, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Biomarker zur objektiven Beurteilung der Krankheitsschwere bei Multipler Sklerose“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Luisa Maria Pech hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

Finke C*, Pech LM*, Sömmer C, Schlichting J, Stricker S, Endres M, Ostendorf F, Ploner CJ, Brandt AU, Paul F.

Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue.

Journal of Neurology. 2012 Dec;259(12):2656-63. Epub 2012 Jun 19.

**C. Finke und L.M. Pech are equally contributing first authors*

Beitrag im Einzelnen:

In Zusammenarbeit mit den Ärzten und Mitarbeitern des NeuroCure Clinical Research Centers unter der Leitung von Prof. Dr. Friedemann Paul führte die Doktorandin Luisa M. Pech die Studie „Resting State fMRT und Okulomotorik bei MS-Patienten mit und ohne Fatigue und gesunden Probanden“ durch. Ihr Schwerpunkt bei diesem Projekt lag in der Durchführung und Analyse der okulomotorischen Testung.

Die Initiierung und Konzeptionierung der Studie erfolgte unter der Leitung von Prof. Dr. Friedemann Paul in Zusammenarbeit mit PD DR. Carsten Finke und Dr. Alexander Brandt sowie mit der Unterstützung des Teams der AG Klinische Neuroimmunologie des NeuroCure Clinical Research Centers.

Die Doktorandin Luisa M. Pech beteiligte sich an der Planung der Studiendurchführung (organisatorische und zeitliche Planung; Planung und Koordination der einzelnen Visiten; Entwicklung von Fragebögen) und führte maßgeblich die Vorbereitungen und Testungen der Okulomotorischen Setups durch. Sie rekrutierte Patienten und Probanden, führte diese durch die Studie, erhob die Basisdaten, führte die Okulomotorik-Testung durch und digitalisierte die aufgenommenen Daten.

Nach Einarbeitung durch ihren Betreuer bearbeitete sie die aufgezeichneten Daten der Okulomotorik-Testung und wertete diese eigenständig aus. Unter Anleitung führte sie grundsätzliche statistische Auswertungen der erhobenen Daten durch. Die spezielle Statistik (Brunner Analyse) führte Dr. Alexander Brandt durch. Zuletzt beteiligte sie sich zusammen mit PD Dr. Carsten Finke an der Verfassung des Manuskriptes und seiner Korrektur sowie dem Erstellen von Graphiken.

Wieder L, Gäde G, Pech LM, Zimmermann H, Wernecke KD, Dörr JM, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU

Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study.

BMC Neurology. 2013 Nov;13(1):167.

Beitrag im Einzelnen:

Die Initiierung und Konzeptionierung der Studie erfolgte erneut unter der Leitung von Prof. Dr. Friedemann Paul und Dr. Alexander Brandt sowie mit der Unterstützung des Teams der AG Klinische Neuroimmunologie des NeuroCure Clinical Research Centers.

Die Doktorandin Luisa M Pech beteiligte sich neben der Planung der Studiendurchführung und dem Erstellen der Fragebögen zu einem großen Teil an der Datenerhebung. Sie führte die Patienten durch die Studie und erhob neben den Basisdaten weiter Daten mittels Fragebögen.

Sie führte zusammen mit weiteren Doktoranden die Neuropsychologische Testungen der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N), die Messung des Kontrastsehens und die OCT-Messung selbstständig durch, bearbeitete und digitalisierte diese aufgenommenen Daten und beteiligte sich an ihrer Auswertung (grundlegende statistische Auswertung). Die spezielle statistische Auswertung erfolgte durch die Doktorandin Laura Wieder und Dr. Alexander Brandt, ebenso wie die Verfassung des Manuskriptes.

Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freing A, Pech LM, Schlichting J, Sömmer C, Wuerfel J, Paul F, Brandt AU.

Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study.

Multiple Sclerosis. 2014 Dec;20(14):1904-7. Epub 2014 May 19.

Beitrag im Einzelnen:

Auch für diese Publikation erfolgte die Initiierung und Konzeptionierung der Studie unter der Leitung von Prof. Dr. Friedemann Paul und Dr. Alexander Brandt in Zusammenarbeit mit PD Dr. Michael Scheel, PD Dr. Carsten Finke sowie mit Unterstützung des Teams der AG Klinische Neuroimmunologie des NeuroCure Clinical Research Centers.

Die Doktorandin Luisa M Pech beteiligte sich neben der Planung der Studiendurchführung an der Datenerhebung.

Sie führte die Patienten und Probanden durch die Studie, erhob die Basisdaten, führte die Messung des Kontrastsehens und die OCT-Messung selbstständig durch und koordinierte die MRT-Messung. Weiter digitalisierte sie diese aufgenommenen Daten und beteiligte sich an ihrer Aufarbeitung und Auswertung (grundlegende statistische Auswertung).

Die Aufarbeitung und Auswertung der MRT-Messung erfolgte durch PD Dr. Michael Scheel und PD Dr. Carsten Finke, die statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit Dr. Alexander Brandt. PD Dr. Michael Scheel verfasste maßgeblich das Manuskript.

Unterschrift der Doktorandin

4. Publikationen

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6565-8>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study

Laura Wieder¹, Gunnar Gäde¹, Luisa M Pech¹, Hanna Zimmermann¹, Klaus-Dieter Wernecke², Jan-Markus Dörr^{1,3}, Judith Bellmann-Strobl^{1,3}, Friedemann Paul^{1,2,4} and Alexander U Brandt^{1*}

Abstract

Background: Cognitive impairment and visual deterioration are two key clinical symptoms in MS and affect 50 to 80% of patients. Little is known about the influence of cognitive impairment on visual tests recommended for MS such as low contrast sensitivity testing. Our objective was to investigate whether low contrast sensitivity testing is influenced by cognitive impairment in multiple sclerosis (MS) patients.

Methods: Cross-sectional study including 89 patients with relapsing-remitting MS. All patients received cognitive evaluation using Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N). Visual assessments included low contrast sensitivity (CS) by functional acuity contrast testing and high contrast visual acuity (VA) using ETDRS charts. Retinal morphology as visual impairment correlate was measured using retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness by optical coherence tomography.

Results: In combined analyses using generalized estimating equation models, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) and RNFL as well as and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and RNFL predicted CS. To further control for a potential influence of the anterior visual system we performed partial correlation analyses between visual function and cognitive function test results but controlling for RNFL. Even when controlling for RNFL, CS was associated with PASAT performance and SDMT performance.

Conclusion: Our data show that: a) cognitive impairment and performance in visual function tests such as low contrast sensitivity testing are associated; b) the main cognitive domains correlating with visual test performance are information processing speed and, to a lesser degree, memory; This preliminary data needs to be substantiated in further studies investigating patients with a higher cognitive burden, healthy controls and in longitudinal settings.

Keywords: Multiple sclerosis, Cognition, Vision, Vision tests, Contrast sensitivity, Neuropsychological tests, Optical coherence tomography, Retinal nerve fiber layer

Background

Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent autoimmune disorder of the central nervous system and presents with a variety of neurologic symptoms [1]. About 80% of patients experience visual dysfunction which is the presenting symptom in every second patient [2]. Even in visually asymptomatic patients, subclinical visual

system deficits can be detected using high-sensitivity methods like high-pass resolution perimetry [3] or high resolution optical coherence tomography (OCT) [4,5].

Due to the frequency of visual deficits in MS, assessment of visual function plays an important role in clinical trials and clinical practice [6]. Visual symptoms are usually assessed during neurological examination with a combination of history taking, finger-perimetric visual field assessment and visual acuity testing using Snellen charts [7]. However, previous studies have shown that detection and quantification of visual dysfunction with

* Correspondence: alexander.brandt@charite.de

¹NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

high contrast visual acuity testing is insufficient. Particularly, mild changes are easily overlooked [8]. Hence, several recent studies have investigated higher sensitivity tools based on low contrast sensitivity testing for detecting damage to the visual pathway. Here, the Sloan low contrast visual acuity charts [6,9-11] and the Pelli-Robson contrast sensitivity charts [10,12] have been demonstrated as superior to high contrast visual acuity testing in MS. Both visual outcome measures have also been shown to correlate strongly with retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness [13], which is an important OCT marker for assessing the structural integrity of retinal axons [14,15]. Likewise, functional acuity contrast testing (FACT), as an alternative method for assessing low contrast sensitivity, was shown to correlate well with retinal axon damage in MS [16]. Consequently, clinician-researchers have suggested including low contrast visual acuity testing in the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), the most widely used quantitative clinical assessment tool in MS [9,17,18].

In order to better understand both the benefits and the limitations of low contrast visual function testing, further studies are needed to define their place in the often complicated array of neurological symptoms in MS patients. Sophisticated visual function tests have become increasingly challenging and demanding for the patient. For example, the identification of letters (e.g. Sloan and Pelli-Robson charts) or the direction of grating lines (FACT) most likely requires higher cognitive functions. We therefore hypothesised that test performance is likely not only influenced by visual impairment (in terms of actual morphological damage to the anterior visual system) but also by higher cognitive and executive functions.

Cognitive impairment (CI) is also a common symptom in MS with a prevalence of about 50% [19] and mild cognitive decline can even begin in early MS [20]. Processing speed, working memory and executive function are the cognitive domains mainly affected [19].

In light of this, our study sought to determine how cognitive impairment influences low contrast sensitivity testing. Here we report cross-sectional data from a large prospective cohort of relapsing-remitting MS patients. To assess morphological visual impairment we determined RNFL thickness [14]. Cognitive function was assessed using Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N) [21].

Methods

Patients and study design

For this cross-section pilot study, eighty-nine patients with RRMS according to the 2005 panel criteria [22] were recruited from the outpatient clinic of the Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center at the Charité – Universitätsmedizin Berlin. Inclusion

criteria were: definite RRMS, Expanded Disability Status Scale (EDSS) between 0.0 and 6.0, stable immunomodulatory therapy for at least 6 months. Exclusion criteria were: acute relapses and/or steroid treatment three months prior to inclusion, any other ocular diseases with known retinal pathology (i.e. glaucoma), refractive error > ±5 dpt. There were no specific inclusion or exclusion criteria in regard to cognitive or psychiatric status. Patients underwent clinical assessment, neuropsychological testing and visual examination within a three-month period. An overview of the cohort's demographic details is given in Table 1.

Table 1 Overview of cohort's clinical and visual data

Subjects	N	RRMS 89
Sex	Male, N (%)	36 (40)
	Female, N (%)	53 (60)
Age (years)	Mean ± SD	42 ± 9
	Min - Max	25 - 62
Time since diagnosis (months)	Mean ± SD	97 ± 67
	Min - Max	2 - 340
EDSS	Median	2.0
	Min - Max	0.0 - 6.0
RNFL Average (µm)	Mean ± SD	84.5 ± 14.3
	Min - Max	33.2 - 117.4
VA (ETDRS Snellen equivalents)	Mean ± SD	1.05 ± 0.36
	Min - Max	0.20 - 1.60
CS (FACT AUC)	Mean ± SD	1.85 ± 0.32
	Min - Max	0.82 - 2.28
Cognitively impaired (BRB-N z < 0.168)	No, N (%)	63 (72)
	Yes, N (%)	25 (28)
Fatigue severity scale (FSS)	Mean ± SD	5.0 ± 2.5
	Min - Max	0.0 - 9.0
Fatigued (FSS ≥ 4.0)	No, N (%)	35 (39)
	Yes, N (%)	54 (61)
Beck's depression inventory (BDI)	Mean ± SD	8.1 ± 7.9
	Min - Max	0 - 29
Depressed (BDI > = 30; 19-29; 10-18; 0-9)	Minimal, N (%)	60 (69)
	Mild, N (%)	14 (16)
	Moderate, N (%)	13 (15)
	Severe, N (%)	0 (0)

Abbreviations: EDSS expanded disability status scale, RNFL retinal nerve fibre layer thickness, VA visual acuity, ETDRS early treatment diabetic retinopathy study, CS contrast sensitivity, FACT functional acuity contrast testing, AUC area under the log contrast sensitivity function, BRB-N brief repeatable battery of neuropsychological tests.

The study was approved by the local ethics committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki in its current version. All patients gave written informed consent.

Clinical examination and neuropsychological testing

All participants underwent clinical neurological examination, including the EDSS, under the supervision of a board-certified neurologist [7]. Fatigue was assessed using the Fatigue Severity Scale (FSS) [23]. Patient with a mean FSS score ≥ 4 were classified as fatigued. Depression was assessed using Beck's Depression inventory (BDI) [24]. Patients' depression was classified using the following cutoff-values: Minimal: 0 – 9; Mild: 10 – 18; Moderate: 19 – 29; Severe: ≥ 30 . The BDI was not available for two patients. Patients performed all subtests of the German BRB-N version A under supervision of trained examiners and with best available optic correction [21,25]. Tests were performed as previously described in detail [26]. Briefly, the BRB-N consists of the following subtests: 1) Selective Reminding Testing (SRT)[27], which measures verbal learning and memory in terms of immediate recall (SRT-LTS and SRT-CLTR) and delayed recall (SRT-D); 2) 10/36-Spatial Recall Testing [28], which measures the visio-spatial memory in terms of immediate recall (SPART) and delayed recall (SPART-D); 3) Symbol Digit Modalities Testing (SDMT) [29], which tests information processing speed and concentration; 4) Paced Auditory Serial Addition Testing [30], including the three-second version (PASAT3) and the two-second version (PASAT2), which measures information-processing speed and working memory; 5) Word List Generation (WLG) [31], which tests semantic verbal fluency, verbal production and executive function. BRB-N z-scores were calculated as previously described against normative data for German MS patients using the original script kindly provided by Dr. Scherer [25]. Patients were classified as cognitively impaired when z-score < 1.68 [25].

Visual acuity and contrast sensitivity

Visual acuity (VA) and contrast sensitivity (CS) were analysed using the "Optec 6500 P vision testing system" (Stereo Optical, Chicago, Illinois). A trained operator performed all examinations in a darkened room. VA was assessed in decimal fractions using Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts. These results were then summarised by translation into Snellen equivalents. CS was measured using Functional Acuity Contrast Testing (FACT) and was performed monocularly for both eyes with test scores as the last correct grating determined under photopic conditions without glare. Photopic conditions were simulated with 85 cd/m^2 at target image. FACT evaluation was performed by calculating the Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AUC)

as previously described in detail [16]. Briefly, the five contrast sensitivity values at five different spatial frequencies for each measurement were transformed into logarithmic expression and a curve combining all values using a polynomial fit function was calculated. The AUC was then calculated as the area between the lowest and highest spatial frequency under this curve.

Optical coherence tomography

Optical coherence tomography was performed on both eyes of each patient using a spectral domain OCT (SD-OCT) device (Heidelberg Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) by experienced operators. Retinal nerve fibre layer thickness (RNFL) was measured using standard protocol with three 3.4 mm circular scans. All scans were reviewed for scan quality according to [32]. The scan with the highest quality or, if equal quality was achieved, an arbitrarily selected one, was included in the analysis.

Statistical analysis

The correlation between visual and cognitive tests was analysed using generalized estimating equations models (GEE) to account for within-patient inter-eye effects. Combined models using both RNFL and PASAT or RNFL and SDMT as multiple independent variables and CS as dependent variable were analysed using GEE. An estimation of the partial correlation between cognitive tests and visual tests controlled for RNFL was calculated using the following approach: First, GEE analyses were performed, with each parameter as dependent variable and RNFL as independent variable in a normalized fashion. The residuals from these models were then fed into a Spearman's Rho correlation analysis, producing results comparable to those of a regular partial correlation analysis, but which also take into account within-subject inter-eye effects. Local regression analysis (LOESS) was used to visually estimate influence of cognitive impairment on visual function testing [33]. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics 20 (SPSS Statistics Version 20, IBM, Armonk, NY, USA). A type I error level of $\alpha = 0.05$ was taken to indicate statistical significance. All test results should be considered exploratory data analysis as no previous sample size calculation or adjustment for multiple testing was applied.

Results

Correlation between RNFL and visual and cognitive performance

An overview of the OCT and visual function test results is given in Table 1. A summary of the BRB-N scores is given in Table 2. 28% of the patients were cognitively impaired according to the BRB-N. We tested the possible correlation between, firstly, RNFL thickness and visual test results and, secondly, RNFL thickness and cognitive test results using

Table 2 Data from cognitive testing and correlation with visual test performance

	Mean	SD	Min	Max	GEE vs. CS			Part. Corr. vs. VA		Part. Corr. vs. CS	
					B	SE	P	Coefficient	P	Coefficient	P
SRT-LTS	60	11	24	72	0.008	0.003	0.007	0.079	0.333	0.154	0.093
SRT-CLTR	55	15	4	72	0.004	0.003	0.103	0.081	0.319	0.160	0.080
SRT-D	11	2	2	12	0.057	0.021	0.008	0.188	0.021	0.336	<0.001
SPART	23	5	10	30	0.019	0.007	0.012	0.240	0.003	0.215	0.018
SPART-D	9	2	3	10	0.025	0.025	0.321	0.154	0.058	0.055	0.548
SDMT	56	12	32	85	0.010	0.002	<0.001	0.338	<0.001	0.343	<0.001
PASAT3	50	9	24	60	0.014	0.003	<0.001	0.171	0.035	0.286	<0.001
PASAT2	40	9	19	59	0.009	0.004	0.013	0.157	0.082	0.240	0.019
WLG	28	7	14	42	0.014	0.005	0.008	-0.056	0.496	0.221	0.016
BRB-N z	0.685	1.270	-4.084	2.715	0.083	0.029	0.004	0.142	0.083	0.249	0.006

Abbreviations: SRT-LTS selective reminding test long term storage, SRT-CLTR selective reminding test constant long term retrieval, SRT-D selective reminding test delayed recall, SPART spatial recall test, SPART-D spatial recall test delayed recall, PASAT paced auditory serial addition test, WLG word list generation, BRB-N brief repeatable battery of neuropsychological tests, VA high contrast visual acuity, CS low contrast sensitivity. Significant P values are printed in bold.

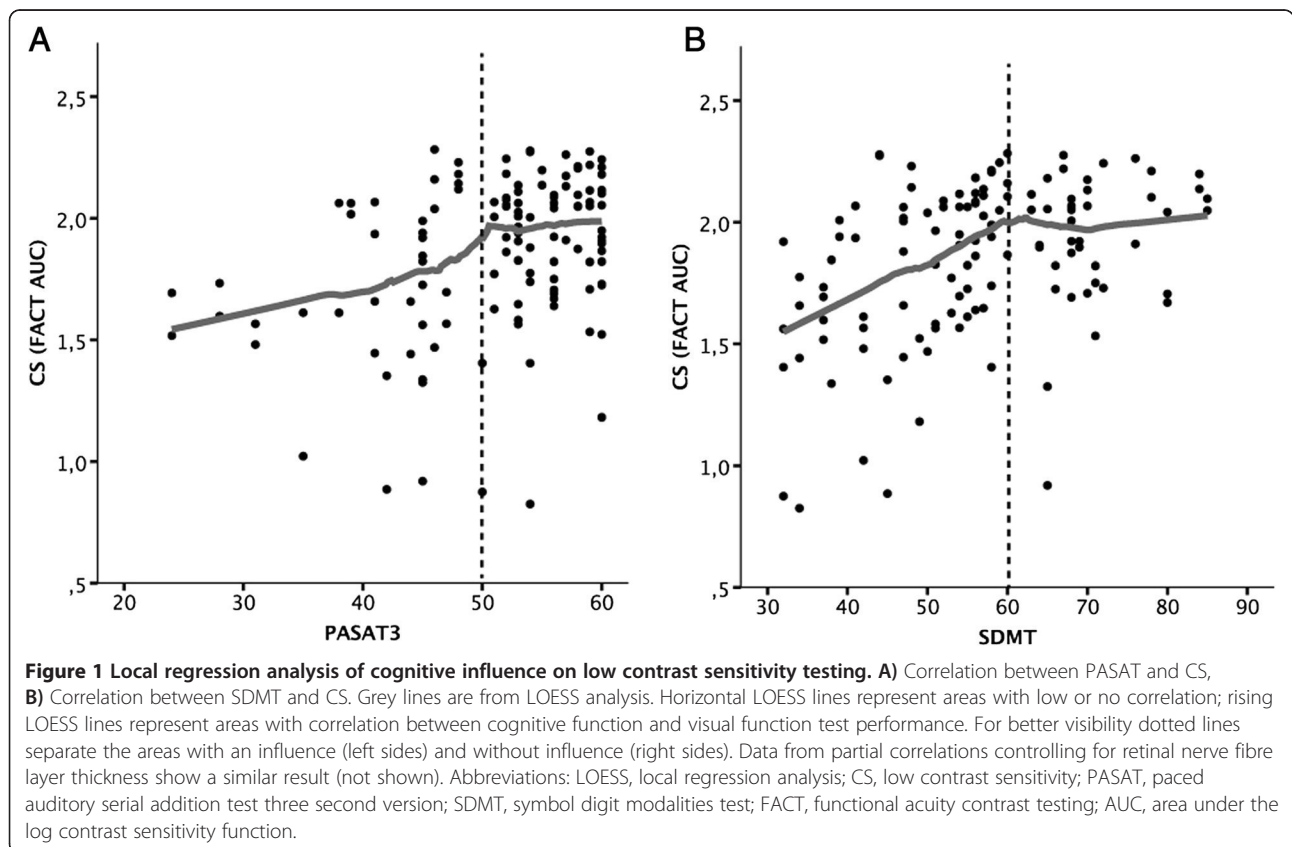
GEE models. As expected, RNFL thickness predicted high contrast VA ($B = 0.011$, $SE = 0.002$, $p < 0.001$) and CS ($B = 0.011$, $SE = 0.002$, $p < 0.001$). In contrast, there was no correlation between RNFL thickness and any of the BRB-N tests ($p \geq 0.223$).

Subsequently, we investigated whether visual function testing correlated with cognitive test performance. Here,

CS correlated significantly with BRB-N z-scores and most subtests, except SRT-CLTR and SPART-D (Table 2).

Correlation between contrast sensitivity and cognition when controlling for RNFL

To determine whether the anterior visual system (i.e. retinal damage) influences the correlations discussed above,



we performed partial correlation analyses between visual function and cognitive function tests but controlling for RNFL. This way, an influence of actual retinal damage to the performance on visual tests should be eliminated. When controlling for RNFL, a clear correlation was determined between VA and SRT-D, SPART, SDMT and PASAT3. Likewise, CS correlated with the latter cognitive tests, as well as with PASAT2 and WLG (Table 2). In the involved domains, coefficients were moderate and roughly twice as high for cognitive influence on CS as for cognitive influence on VA with the exception of SDMT, a visually dependent cognitive test. SDMT correlation with visual function testing was highest among all tests with $r = 0.34$ both in CS and VA testing (Figure 1).

Cognitive function and RNFL together predict contrast sensitivity

To determine whether retinal morphology and cognitive function have an additive effect, we assessed the combined effect of cognitive test performance and RNFL on visual function testing. Detailed results are given in Table 3. In summary, in a multiple GEE both PASAT and RNFL predicted CS. Similarly, both SDMT and RNFL correlated with CS. BRB-N and all subtests except SRT-CLTR, SPART-D and WLG were also significantly predictive of CS.

Discussion

Our cross-sectional pilot study investigated the influence of cognitive impairment on visual function testing in MS patients. Our data show that a) cognitive impairment correlates with performance in visual function tests such as low contrast sensitivity testing; b) the main cognitive

domains correlating with visual test performance are information processing speed and, to a lesser degree, memory.

When quantifying clinical symptoms in MS patients, the examiner has to carefully consider bias from other functional domains. For example, in cognitive testing, motor impairment can impede the provision of a signal by pressing a button, while visual impairment can hamper the recognition of figures or shapes. Overall, little attention has been paid to the interplay between cognitive and visual function and its potential influence on clinical testing. Two previous investigations studying the converse of our study focus were able to demonstrate the validity of their hypothesis, namely, that visual acuity indeed influences performance in visually dependent cognitive tests like SDMT [34,35]. The authors' conclusion was that visual dysfunction potentially impairs test performance in visually dependent cognitive tests. Changes in cognitive function might therefore be over- or underestimated when switching from non-visually dependent tests like PASAT to visually dependent tests like SDMT. Consequently, visual pre-screening is currently recommended when applying and interpreting visually dependent cognitive test results [36].

But can on the other hand cognitive impairment influence visual function test results? A recent study investigating auditory-based cognitive tests (i.e. PASAT) in combination with low contrast visual acuity showed that the latter correlates strongly with visually dependent but also non-visually dependent cognitive test results [37]. However, crucially, the authors did not compare their findings to actual damage to the visual pathway [13]. By not factoring in morphological assessment such as by RNFL thickness, the correlation between cognitive impairment and visual function could simply have been a correlate of overall disease progression with visual and cognitive performance declining in parallel, yet independently. This reservation is underlined by the results of a study by Toledo and colleagues, which has shown strong correlation between RNFL thickness and cognitive impairment [38]. Our assessment of the relationship between cognitive and visual test performance excised the influence of optical morphological damage by including RNFL thickness measurements in our analysis. As the correlation between non-visually dependent cognitive test results and visual function tests remained intact, our results provide evidence to support the hypothesis that cognitive impairment influences visual test scores. Particularly our investigation of the correlation between SDMT and VA indicates that more demanding visual tests are affected by cognitive impairment.

The main cognitive domain correlating with visual test performance was speed of information processing, which is a key domain keenly affected in MS [19]. Reduced

Table 3 Results from combined GEE predicting low contrast sensitivity test performance

	Cognitive test			RNFL average		
	B	SE	P	B	SE	P
SRT-LTS	0.006	0.0028	0.024	0.011	0.0023	<0.001
SRT-CLTR	0.004	0.0022	0.064	0.011	0.0023	<0.001
SRT-D	0.047	0.0179	0.009	0.011	0.0024	<0.001
SPART	0.019	0.0077	0.015	0.011	0.0023	<0.001
SPART-D	0.026	0.0226	0.244	0.012	0.0024	<0.001
SDMT	0.007	0.0021	<0.001	0.001	0.0023	<0.001
PASAT3	0.012	0.0038	0.002	0.011	0.0025	<0.001
PASAT2	0.008	0.0039	0.035	0.001	0.0031	<0.001
WLG	0.009	0.0047	0.052	0.011	0.0024	<0.001
BRB-N z	0.003	0.0011	0.017	0.011	0.0023	<0.001

Abbreviations: SRT-LTS selective reminding test long term storage, SRT-CLTR selective reminding test consistent long term retrieval, SRT-D selective reminding test delayed recall, SPART spatial recall test, SPART-D spatial recall test delayed recall, PASAT paced auditory serial addition test, WLG word list generation, BRB-N brief repeatable battery of neuropsychological tests, RNFL retinal nerve fiber layer thickness.
 Significant P values are printed in bold.

speed of information processing has been since long recognized as one of the hallmark cognitive domains impaired in MS and is the basis for PASAT and SDMT being used as screening tests for cognitive impairment in MS, since both tests mainly assess this domain [36]. Studies have suggested that reduced processing speed might be the result of alterations in participating neural networks due to damaged white and grey matter [39]. Put simply, compared to health controls, MS patients take more time to complete tasks in cognitive testing, because they require greater neural recruitment [40]. Our results might be explained by the influence of similar neural network disruptions in cognitive domains when processing visual tests, suggesting that investigation of neural recruitment also in higher cognitive domains during low contrast visual acuity testing may well prove a valuable avenue of further investigation.

Other studies have shown that changes in the attention network might also contribute to this reduction in processing speed [41]. For example, Motoyoshi showed in a recent study that diminishment of attention by inclusion of a concurrent task reduces CS for grating with low temporal frequencies, and concluded that CS might well be generally modulated by attention [42]. However, this finding could be specific to the grating charts used in our and also Motoyoshi's study and might not apply to letter-based low contrast acuity testing like that of the Sloan test.

Caveats of our study include the lack of a healthy control group. As a result, our study cannot determine whether the observed influence is disease specific (as the focus on processing speed suggests) or performance specific (meaning that also healthy individuals with low cognitive performance might show similar associations). Additionally, our study included mostly patients with mild or no cognitive impairment. A study investigating patients with an on average higher cognitive and clinical burden would allow more meaningful assessment of the dimension of cognitive influence on visual test results within a range of higher cognitive impairment. In this regard it would be of interest, how our results relate to general disease activity markers i.e. from magnetic resonance imaging. Unfortunately these were not available for this cohort, which is another weakness of this study. As a result, this study cannot answer the question, how much of the reported effects might be based on overall disease progression (i.e. both the visual and cognitive systems progress in parallel but independently of each other).

Furthermore, RNFL only represents a limited portion of the visual pathway and results might not include changes in areas such as the posterior visual pathway [43] between the lateral geniculate corpora and the occipital cortex, caused not by optic neuritis (ON) [44],

but by incidental lesions [45]. Thus, our correction for RNFL may not have included the entirety of morphological damage to the visual system in our study participants. This could be addressed in a subsequent study by employing e.g. visually evoked potentials (VEP) to accurately define the influence of the visual pathway on visual test performance using an alternative method [46].

Of note, some discrepancies exist between our study and the study by Toledo et al. [38]. Although sample size, disease severity and applied methods were comparable, Toledo and colleagues found a moderate correlation between RNFL and cognitive impairment in several cognitive domains, whereas our data did not show this correlation. This is most likely explained by the heterogeneity of the disease but should serve as a reminder that our results should be confirmed in a different cohort.

Our findings are relevant both for clinical trials and clinical practitioners. Visual and cognitive impairment are key determinants of disease burden in MS, and ascertaining the impairment of both is important in the assessing of any new immunomodulatory or symptomatic therapy [47]. Although the correlation between cognitive and visual function in our study was only moderate (less than 6% of CS test variance could be explained by cognitive dysfunction based on BRB-N, 12% based on SDMT), the effect might prove highly relevant in longitudinal observations, when changes in cognitive function might manifest as changes in visual test performances. For example, a reduction in cognitive performance could present as a change in visual function. Vice versa, an improvement in cognitive function after an acute relapse could also translate into improved visual function test results [48]. When applying low contrast sensitivity testing as outcome measure in clinical trials [49], careful investigation of possible confounders from cognitive impairment is therefore warranted. Of note, the shown correlation between cognitive performance and visual test results does not prove a causal relationship. This cross-sectional pilot data has therefore only a limited explanatory power. A longitudinal study is therefore currently underway.

Conclusion

In summary, our study shows that visual and cognitive function are closely linked in MS. Specifically, cognitive impairment might bias the results of challenging tasks designed to assess visual acuity, such as those based on low contrast visual acuity testing. This correlation is not only a result of overall disease progression, but is strongly dependent on both visual and cognitive function *per se* since the effect persisted after correcting for actual morphological damage to the visual system.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

LW performed and analyzed cognitive assessments, participated in the statistical analysis and wrote the manuscript. GG and LMP performed cognitive assessments and visual function tests. HZ performed OCT and visual function tests. KDW planned the statistical analysis. JMD and JBS were responsible for patient recruitment and clinical assessment. FP planned the study and revised the manuscript. AUB planned the study, planned and performed the statistical analysis and wrote the manuscript. All authors provided important intellectual content during the study and revising the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by DFG grant Exc. 257 from the German Research Foundation and a limited research grant from Novartis Germany, which had no active roles in the study. We thank Cynthia Kraut for excellent technical support. We would also like to thank James Ari Liebkowsky for linguistic revision and proofreading of the manuscript.

Author details

¹NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ²SOSTANA GmbH and Prof. em. Institute of Medical Biometrics and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ³Clinical and Experimental Multiple Sclerosis Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ⁴Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

Received: 7 May 2013 Accepted: 28 October 2013

Published: 8 November 2013

References

1. Compston A, Coles A: **Multiple sclerosis.** *Lancet* 2011, **372**:1502–1517.
2. Balcer LJ, Baier ML, Kunkle AM, Rudick RA, Weinstock-Guttman B, Simonian N, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG: **Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: results from the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25).** *Mult Scler* 2000, **6**:382–385.
3. Lycke J, Tolleson PO, Frisén L: **Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis.** *J Neurol* 2001, **248**:1079–1086.
4. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, Deuschle K, Klumbies K, Bellmann-Strobl J, Harmel J, Ruprecht K, Schippling S, Hartung H-P, Aktas O, Brandt AU, Paul F: **Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome.** *Mult Scler* 2013. PMID 23702433. [Epub ahead of print]
5. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, Oberwahrenbrock T, Young K-L, Dörr J, Wuerfel JT, Schippling S, Paul F, Brandt AU: **Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations.** *Mult Scler* 2012, **19**:443–50.
6. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Mass M, Balcer LJ: **Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis.** *Neurology* 2005, **64**:992–995.
7. Kurtzke JF: **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).** *Neurology* 1983, **33**:1444–1452.
8. Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, Cutter GR, Maguire MG: **New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2000, **6**:163–171.
9. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandroock AW, Nano-Schiavi ML, Pfohl DC, Mills M, Bowen J, Ford C, Heidenreich FR, Jacobs DA, Markowitz CE, Stuart WH, Ying G-S, Galetta SL, Maguire MG, Cutter GR: **Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite.** *Neurology* 2003, **61**:1367–1373.
10. Merle H, Olindo S, Donnio A, Beral L, Richer R, Smadja D, Cabre P: **Retinal nerve fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis.** *Eur J Ophthalmol* 2010, **20**:158–166.
11. Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Nano-Schiavi ML, Cutter GR, Maguire MG, Balcer LJ: **Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity.** *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009, **80**:767–772.
12. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA: **Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial.** *Am J Ophthalmol* 1996, **121**:547–553.
13. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ: **Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis.** *Ophthalmol* 2006, **113**:324–332.
14. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung H-P, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt AU: **Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography.** *Mult Scler Int* 2012, **2012**.
15. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, Paul F: **Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study.** *Mult Scler* 2010, **16**:893–896.
16. Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, 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.** *Brit J Ophthalmol* 2012, **96**:62–67.
17. Ontaneda D, LaRocca N, Coetzee T, Rudick R, NMSS MSFC Task Force: **Revisiting the multiple sclerosis functional composite: proceedings from the National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Task Force on Clinical Disability Measures.** *Mult Scler* 2012, **18**:1074–1080.
18. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS: **Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects.** *Lancet Neurol* 2012, **11**:467–476.
19. Chiaravalloti ND, DeLuca J: **Cognitive impairment in multiple sclerosis.** *Lancet Neurol* 2008, **7**:1139–1151.
20. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D: **Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes.** *J Neurol Sci* 2008, **267**:100–106.
21. Rao SM: **Neuropsychology of multiple sclerosis.** *Curr Opin Neurol* 1995, **8**:216–220.
22. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria."** *Ann Neurol* 2005, **58**:840–846.
23. 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**:1121–1123.
24. Beck AT, Steer RA, Carbin MG: **Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation.** *Clin Psychol Rev* 1988, **8**:77–100.
25. Scherer P, Baum K, Bauer H, Göhler H, Miltenburger C: **Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients.** *Nervenarzt* 2004, **75**:984–990.
26. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Boers C, Ohlraun S, Zipp F, Paul F: **Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2010, **16**:1134–1140.
27. Buschke H, Fuld PA: **Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning.** *Neurology* 1974, **24**:1019–1025.
28. Barbizet J, Cany E: **Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances.** *Int J Neurol* 1968, **7**:44–54.
29. Smith A: *Symbol digit modalities test.* 1991.
30. Gronwall DM: **Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion.** *Percept Mot Skills* 1977, **44**:367–373.
31. Rao SM, Cognitive Function Study Group, NMSS: *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis National Multiple Sclerosis Society: New York.*
32. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A: **The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment.** *PLoS ONE* 2012, **7**:e34823.
33. Cleveland WS: **Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots.** *J Am Stat Assoc* 1979, **74**:829–836.
34. 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**:544–548.
35. Davis AS, Hertz J, Williams RN, Gupta AS, Ohly JG: **The influence of corrected visual acuity on visual attention and incidental learning in patients with multiple sclerosis.** *Appl Neuropsychol* 2009, **16**:165–168.
36. Benedict RBH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L,

- Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F: **Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach.** *Clin Neuropsychol* 2002, **16**:381–397.
37. Feaster HT, Bruce JM: **Visual acuity is associated with performance on visual and non-visual neuropsychological tests in multiple sclerosis.** *Clin Neuropsychol* 2011, **25**:640–651.
 38. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P: **Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2008, **14**:906–912.
 39. Genova HM, Hillary FG, Wylie G, Rypma B, DeLuca J: **Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging.** *J Int Neuropsychol Soc* 2009, **15**:383–393.
 40. Leavitt VM, Wylie G, Genova HM, Chiaravalloti ND, DeLuca J: **Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2012, **18**:409–417.
 41. Urbaneck C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Oppen-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.** *Mult Scler* 2010, **16**:93–99.
 42. Motoyoshi I: **Attentional modulation of temporal contrast sensitivity in human vision.** *PLoS ONE* 2011, **6**:e19303.
 43. 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**:e18019.
 44. Reich DSSS: **Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability.** *Arch Neurol* 2009, **66**:998–1006.
 45. Hornabrook RS, Miller DH, Newton MR, MacManus DG, du Boulay GH, Halliday AM, McDonald WI: **Frequent involvement of the optic radiation in patients with acute isolated optic neuritis.** *Neurology* 1992, **42**:77–79.
 46. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F: **Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients.** *IOVS* 1999, **40**:2520–2527.
 47. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM: **Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable.** *Mult Scler* 2008, **14**:988–991.
 48. Flachenecker P, Meissner H: **Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment.** *Mult Scler* 2008, **14**:274–277.
 49. Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue E-W, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA: **Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis.** *Neurology* 2007, **68**:1299–1304.

doi:10.1186/1471-2377-13-167

Cite this article as: Wieder et al.: Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study. *BMC Neurology* 2013 **13**:167.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



<http://dx.doi.org/10.1177/1352458514535128>

5. Lebenslauf

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

6. Vollständige Publikationsliste

Finke C*, Pech LM*, Sömmer C, Schlichting J, Stricker S, Endres M, Ostendorf F, Ploner CJ, Brandt AU, Paul F. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. J Neurol. 2012 Dec;259(12):2656-63. Epub 2012 Jun 19.

**C. Finke and L. M. Pech are equally contributing first authors*

Finke C, Kopp UA, Scheel M, Pech LM, Soemmer C, Schlichting J, Leyboldt F, Brandt AU, Wuerfel J, Probst C, Ploner CJ, Prüss H, Paul F. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Ann Neurol. 2013 Aug;74(2):284-96. Epub 2013 Jul 8.

Wieder L, Gäde G, Pech LM, Zimmermann H, Wernecke KD, Dörr JM, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU. Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study. BMC Neurol. 2013 Nov 8;13(1):167.

Scheel M, Finke C, Oberwahrenbrock T, Freing A, Pech LM, Schlichting J, Sömmer C, Wuerfel J, Paul F, Brandt AU. Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study. Mult Scler. 2014 Dec;20(14):1904-7. Epub 2014 May 19.

Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, Pech L, Pajkert A, Pfüller C, Wuerfel J, Ploner C, Paul F, Brandt A. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. Mult Scler. 2014 Nov 12. [Epub ahead of print]

7. Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Friedemann Paul, der mir die Möglichkeit gegeben hat unter seiner Leitung diese Arbeit anfertigen zu können.

Besonders möchte ich PD Dr. Carsten Finke für die intensive Betreuung danken, bei der er mir zu jeder Zeit als Mentor zur Seite stand.

Mein Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe der AG Klinische Neuroimmunologie des NeuroCure Clinical Research Centers, Herrn Alexander Brandt als größtem Kritiker sowie allen Teilnehmern dieser klinischen Studie.

Alle Doktorarbeiten haben ihre Höhen und Tiefen – Danke an Laura und Elisa, dass ich diese Zeit zusammen mit Euch nicht nur meistern, sondern auch genießen konnte.

Mein größter Dank gilt jedoch meinen Eltern und Geschwistern. Ohne eure immerwährende Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.