

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Helmuth Steinmetz

**Multisensorische Integration und visuelle Suchaufgaben als
Screening-Verfahren für kognitive Beeinträchtigungen
bei Patienten mit Multipler Sklerose – Ein Pilotprojekt**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Heinrich Johannes Bergmann

aus Braunschweig

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. med. Christian Förch
Korreferent: Prof. Dr. Jochen Kaiser
Tag der mündlichen Prüfung: 09. März 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 3 -
Zusammenfassung	- 5 -
Abstract	- 7 -
Vorwort.....	- 9 -
Abbildungsverzeichnis	- 10 -
Tabellenverzeichnis	- 11 -
Abkürzungsverzeichnis	- 12 -
1. Einleitung	- 14 -
1.1. Kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der Multiplen Sklerose.....	- 15 -
1.1.1. Beschreibung betroffener kognitiver Domänen.....	- 16 -
1.1.2. Folgen kognitiver Beeinträchtigungen im Krankheitsverlauf	- 17 -
1.1.3. Diagnostik kognitiver Beeinträchtigungen	- 18 -
1.1.4. Therapie kognitiver Beeinträchtigungen	- 20 -
1.2. Vorstellung innovativer Screening-Verfahren	- 21 -
1.2.1. Sound-induced Flash Illusion	- 21 -
1.2.2. Visuelle Suchaufgaben mittels Eyetracking	- 23 -
1.3. Hypothesen	- 25 -
1.3.1. Sound-induced Flash Illusion	- 25 -
1.3.2. Visuelle Suchaufgaben mittels Eyetracking	- 25 -
2. Methoden.....	- 27 -
2.1. Beschreibung der Stichprobe.....	- 27 -
2.2. Durchführung und Aufbau.....	- 29 -
2.3. Neuropsychologische Testung.....	- 29 -

2.4. Sound-induced Flash Illusion	- 32 -
2.5. Eyetracking	- 36 -
2.6. Becks Depressions-Inventar	- 39 -
3. Ergebnisse.....	- 40 -
3.1. Demographische und neuropsychologische Auswertung.....	- 40 -
3.2. Sound-Induced Flash Illusion	- 41 -
3.3. Eyetracking	- 47 -
4. Diskussion.....	- 53 -
4.1. Sound-induced Flash Illusion	- 53 -
4.1.1. Interpretation der klinisch relevanten Ergebnisse.....	- 53 -
4.1.2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext.....	- 53 -
4.1.3. Fazit und Limitationen.....	- 55 -
4.2. Eyetracking	- 57 -
4.2.1. Zusammenfassung der klinisch relevanten Ergebnisse	- 57 -
4.2.2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext.....	- 58 -
4.2.3. Fazit und Limitationen.....	- 62 -
4.3. Abschlussfazit.....	- 64 -
Literaturverzeichnis	- 65 -
Lebenslauf	- 76 -
Danksagungen.....	- 78 -
Schriftliche Erklärung	- 79 -

Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen (KB) sind ein häufiges Symptom bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS). Diese führen im Alltags- und Berufsleben oft zu Einschränkungen. In der Standarddiagnostik der Multiplen Sklerose fehlt es aktuell an validierten, zeitsparenden, kostengünstigen sowie sprach- und bildungsunabhängigen Screening-Verfahren von KB. Ziel des Screenings ist es zu diskriminieren, welche Patienten einer ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik unterzogen werden sollten. Als mögliche neue Screening-Verfahren wurden erstens die *Sound-induced Flash Illusion* (SiFI) als Paradigma multisensorischer Integration und zweitens das visuelle Suchverhalten anhand von Bildern natürlicher Umgebungen mit Hilfe der Technik des *Eyetrackings* (ET) verwendet.

Mittels SiFI wurden 39 Patienten mit schubförmiger (*relapsing-remitting*) MS (RRMS) und 16 primär- bzw. sekundär-progrediente (*progressive*) MS-Patienten (PMS) versus 40 gesunde Kontrollen (*healthy controls*, HC) auf eine verlängerte Perzeption der Illusion getestet. Im ET Versuch wurden 36 RRMS- und 12 PMS-Patienten versus 39 HC auf abweichende Fixationszeiten und Genauigkeiten untersucht. Um Zusammenhänge zwischen den Testleistungen der SiFI bzw. des ET und kognitiven Beeinträchtigungen herstellen zu können, wurde eine ausführliche neuropsychologische Testung durchgeführt.

Insgesamt nahmen MS-Patienten die Illusion der SiFI häufiger wahr als HC. Insbesondere PMS-Patienten erfuhren die Illusion bei großen Interstimulus-Intervallen signifikant öfter als HC. Zusätzlich ist bei MS-Patienten eine erhöhte Prädisposition, die Illusion der SiFI wahrzunehmen mit einem unterdurchschnittlichen Abschneiden in der neuropsychologischen Testung assoziiert. Des Weiteren ist die SiFI sprach- und bildungsunabhängig, kostengünstig und unterliegt bei Mehrfachtestung keiner Lerneffekte.

Beim ET zeigten MS-Patienten im Vergleich zu HC signifikant veränderte Fixationszeiten und reduzierte Genauigkeiten bei der Betrachtung von Bildern natürlicher Umgebungen. Beeinträchtigtes visuelles Suchverhalten war ein Prädiktor für eine verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in der neuropsychologischen

Testung. Zudem konnte anhand der ET-Daten zwischen RRMS- und PMS-Patienten diskriminiert werden.

Zusammenfassend bestätigte die Studie, dass durch die SiFI erfasste multisensorische Integration und durch ET analysiertes visuelles Suchverhalten geeignet sind, um KB bei MS-Patienten zu screenen. Insbesondere lieferte die Testleistung der SiFI einen robusten Bezug zum Abschneiden in der neuropsychologischen Testung. Gleichzeitig war durch die Analyse von visuellem Suchverhalten eine Vorhersage über den Krankheitsprogress möglich. Diese Forschungsergebnisse liefern Evidenz, um beide Methoden nach ergänzender Forschungsarbeit potentiell in den klinischen Alltag integrieren zu können. Eine frühe Detektion von KB bei MS-Patienten ist von hoher Relevanz, um lange eine hohe Lebensqualität zu gewährleisten. Daher können Erkenntnisse dieser Studie genutzt werden, um den Krankheitsverlauf langfristig positiv zu beeinflussen.

Abstract

Cognitive impairment (CI) is a common symptom in Multiple Sclerosis (MS) patients, affecting their daily life. However, the current spectrum of routine MS diagnostic tools lacks a modern, validated, rapid, inexpensive and language- as well as education-independent screening test for cognitive dysfunction. Furthermore, detailed and broad cognitive dysfunction testing is currently only performed by neuropsychologists. In the light of commonly limited personnel and material resources, an inexpensive screening test conducted by non-experts would be desirable to decide whether further investigations were needed. We hypothesized that multisensory integration and natural viewing behavior can serve as underlying methods for the development of such diagnostic tools.

We employed the Sound-induced Flash Illusion (SiFI), a multisensory integration paradigm, to examine whether relapsing-remitting MS-patients (RRMS, n=39) and primary- or secondary progressive MS-patients (PMS, n=16) exhibit an altered perception of the illusion in relation to healthy controls (HC, n = 40). Additionally, we explored the viewing behavior of 36 RRMS-patients and 12 PMS-patients versus HC (n = 39). This was examined based on scenes of natural environments by using eyetracking (ET) to detect differences in fixation times and accuracies between the groups. To analyze whether an altered perception of the illusion (evoked by SiFI) or aberrant viewing behavior (monitored by ET) in MS-patients is reflected by their CI score, broad neuropsychological testing was conducted.

We demonstrated that MS-patients were perceiving the SiFI illusion more frequently compared to HC. Especially patients with progressive MS-types reported a significantly higher perception of the illusion for large interstimulus-intervals. An increased susceptibility of the illusion reflected higher rates of CI in MS-patients. Furthermore, MS-patients showed aberrant fixation times and reduced accuracies in comparison to HC. Moreover, impaired natural viewing behavior was associated with worse performance in information processing tasks in MS-patients. Additionally, the collected ET data discriminated between relapsing-remitting and progressive MS-types,

supporting the hypothesis eye-tracking pattern of MS-patients could be a reliable marker of disease progression.

To conclude, the study confirmed multisensory integration evoked by SiFI and natural viewing behavior detected by ET are likely suitable tools for screening the CI level in MS patients. SiFI seems more reliable for the assessment of CI, while the ET score was rather a marker for disease progression. These findings strongly advocate for further validating both methodologies to enable their way into routine diagnostic of MS. Early detection is crucial for the successful disease management and hence, this study can potentially contribute to improve the life of MS-patients.

Vorwort

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Projekts „Multisensorische Integration und Okulomotorik als Marker kognitiver Dysfunktionen in der Multiplen Sklerose“ unter der Leitung von Dr. med. Yavor Yalachkov, Dr. med. Johannes Gehrig und Prof. Dr. med. Christian Förch. Die Zusammenarbeit in einem multidisziplinären Team bestehend aus Ärzt*innen, Psycholog*innen, Medizinstudent*innen und Psychologiestudent*innen ermöglichte es, Forschungsarbeit an einer medizinisch-psychologischen Schnittstelle zu leisten. Ziel der Forschungsgruppe war es, neue Diagnoseverfahren aufzuzeigen, um kognitive Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose effektiv und ökonomisch erkennen zu können. Im aktuellen diagnostischen und therapeutischen Algorithmus der Multiplen Sklerose sind solche Diagnoseverfahren unterrepräsentiert.

Teile dieser Arbeit wurden bereits auf dem 34. Kongress des *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* 2018 in Berlin als ePoster (*Cognitive impairment in multiple sclerosis is reflected by increased susceptibility for sound-induced flash illusion* und *Impaired natural viewing behaviour reflects cognitive impairment in multiple sclerosis - an eye-tracking study*) präsentiert. 2019 veröffentlichten wir im Journal *Frontiers in Neurology* die Arbeit *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis is Reflected by increased Susceptibility to the Sound-Induced Flash Illusion*. Eine weitere Publikation zu unserem Eyetracking-Experiment ist derzeit in Arbeit.

Das Anliegen dieser Arbeit ist es, in prägnanter Form die wichtigsten klinischen Erkenntnisse unserer Untersuchungen darzustellen und auf mögliche Perspektiven weiterer Forschungsarbeiten hinzuweisen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf den kognitiven Beeinträchtigungen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose, wobei einerseits eine expliziten Problembeschreibung geleistet wird, andererseits ein globales Verständnis der Multiplen Sklerose vorausgesetzt wird.

Im Folgenden ist bei der Verwendung des generischen Maskulinums auch die feminine Form im Sinne einer gendergerechten Sprache gemeint.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Ablauf des SiFI Experiments.	- 34 -
Abbildung 2. Versuchsaufbau des Eyetracking-Experiments	- 38 -
Abbildung 3. Genauigkeit (accuracy) für die bimodalen Bedingungen der SiFI.....	- 44 -
Abbildung 4. Genauigkeit (accuracy) in Bezug auf die Interstimulus-Intervalle (SOAs) in der Illusionsbedingung für den Faktor „Gruppe“ (HC, RRMS, PMS).....	- 45 -
Abbildung 5. Ergebnisse des Eyetracking-Experiments	- 51 -
Abbildung 6. TFD-T als signifikanter Prädiktor über das Abschneiden im SDMT .-	- 52 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Demografische Daten der SiFI-Population.....	- 28 -
Tabelle 2. Demografische Daten der Eyetracking-Population	- 28 -
Tabelle 3. Neuropsychologische Daten.	- 41 -
Tabelle 4. SiFI Unimodale ANOVA mit Messwiederholungen.....	- 42 -
Tabelle 5. SiFI-Ergebnisse der bimodalen ANOVA mit Messwiederholungen.....	- 43 -
Tabelle 6. Ergebnisse der stufenweisen linearen Regression (Model 1)	- 46 -
Tabelle 7. Ergebnisse der linearen Regression (Model 2)	- 46 -
Tabelle 8. Klinische und neuropsychologische Daten der Eyetracking-Population..	- 47 -
Tabelle 9. Mittelwert und Standardabweichung TFF-L	- 48 -
Tabelle 10. Mittelwert und Standardabweichung TFD-T.....	- 48 -
Tabelle 11. Mittelwert und Standardabweichung für accuracy	- 48 -
Tabelle 12. Ergebnisse der TFF-L ANOVA mit Messwiederholungen	- 49 -
Tabelle 13. Ergebnisse der TFD-T ANOVA mit Messwiederholungen.....	- 49 -
Tabelle 14. Ergebnisse der accuracy ANOVA mit Messwiederholungen.....	- 50 -
Tabelle 15. Vierfeldertafel	- 51 -

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Accuracy (Genauigkeit)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AV	Abhängige Variable
BDI	Becks Depressions-Inventar
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
CIS	Clinically Isolated Syndrome (Klinisch isoliertes Syndrom)
DMDs	Disease Modifying Drugs
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ET	Eyetracking
HC	Healthy Controls (gesunde Versuchspersonen)
KB	Kognitive Beeinträchtigungen
MACFIMS	Minimental Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MEG	Magnetoenzephalographie
MS	Multiple Sklerose
PASAT	Paced Auditory Serial Additon Test
PMS	Progrediente Multiple Sclerosis

RCFT	Rey Complex Figure Test and Recognition Trail
RCFT-IR	Rey Complex Figure Test and Recognition Trail-Immediate Recall
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
RWTp	Regensburger Wortflüssigkeitstest; phonetische Wortflüssigkeit
RWTs	Regensburger Wortflüssigkeitstest; semantische Wortflüssigkeit
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STS	Superiorer Temporaler Sulcus
TFD-T	Total Fixation Duration-Target
TFF-L	Time to First Fixation-Location
TMT	Trail Making Test
VAS	Visuelle Analogskala
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WST	Wortschatztest

1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS), auch unter dem Synonym Encephalomyelitis disseminata bekannt, wurde schon im neunzehnten Jahrhundert vom französischen Neurologen Jean-Martin Charcot als „*sclerose en plaque*“ beschrieben. Dieser beschrieb die heute als Charcot-Trias bekannten Symptome „skandierende Sprache, Intentionstremor und Nystagmus“.^{1,2} Mittlerweile ist die MS als eine immunvermittelte Erkrankung des Zentralnervensystems bekannt, an der weltweit ca. 2,5 Millionen Menschen erkrankt sind.² Darüber hinaus stellt die MS die atraumatische Erkrankung dar, aus der die meisten körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen im Leben junger Erwachsener in den USA und Europa resultieren.³ In Deutschland liegt die Prävalenz bei 120- 150/100000 und die Inzidenz bei 3/100000, sodass von 2500 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen werden kann.^{2,4} Die Erkrankung manifestiert sich zumeist im jungen Erwachsenenalter, wobei sich die Lebenserwartung im Durchschnitt meist nur um wenige Jahren verkürzt.^{2,5} Es resultiert eine lange Krankheitsspanne, in der sich die MS-Patienten an die spezifischen Krankheitssymptome adaptieren müssen. Häufige Symptome betreffen dabei das visuelle System, die Motorik, die Sensibilität, die Koordination, das Vegetativum, die Psyche und kognitive Fähigkeiten.² Diagnostische und therapeutische Schwerpunkte liegen zumeist auf den zuerst genannten Symptomen, wohingegen beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten eine untergeordnete Rolle im aktuellen Behandlungsablauf der MS einnehmen. Aus Patientensicht spielen die kognitiven Beeinträchtigungen (KB) eine ebenso große Rolle, da sie das Alltags-, Sozial- und Berufsleben einschränken und weitreichende sozio-ökonomische Folgen mit sich bringen können.^{6,7}

Die vorliegende Arbeit soll die KB der MS-Patienten in den Fokus rücken und Perspektiven aufzeigen, diese Beeinträchtigungen früher zu erkennen und im Verlauf besser zu beobachten. Da das Patientenmanagement der MS meist aus einem komplexen ambulanten und stationärem Setting besteht³, sollen hier zeit-, kosten-, personal- und ressourcensparende Instrumente untersucht werden, die valide den kognitiven Zustand von MS-Patienten abbilden können. Hierfür verwenden wir die *Sound-induced Flash*

Illusion (SiFI) als Paradigma der multisensorischen Integrationsleistung und visuelle Suchaufgaben, bei denen wir mittels Eyetracking (ET) die Okulomotorik der MS-Patienten untersuchen.

1.1. Kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der Multiplen Sklerose

Wie eingangs erwähnt, stellen die Kognitiven Beeinträchtigungen (KB) ein häufiges Symptom mit weitreichenden Konsequenzen bei Patienten mit MS dar. So zeigten Grzegorski und Losy in ihrem Review, dass die KB mit einer Prävalenz von 40-70% auftreten.⁶ Kobelt et al. Gehen sogar von bis zu 90% aus.³ Weiter treten KB in frühen wie auch in späten Krankheitsphasen auf und können sich individuell stark in ihrem Ausprägungsgrad unterscheiden.⁸⁻¹¹ Laut einer Arbeit von Pierson et al. stellen die KB für MS-Patienten sogar das Symptom dar, mit dem die meisten Lebenseinschränkungen einhergingen.¹² So seien sowohl alltägliche Handlungen als auch das Berufsleben eingeschränkt. Rao et al. zeigten, dass 50–80% der MS-Patienten innerhalb der ersten zehn Erkrankungsjahre auf Grund von KB und des bei MS häufigen auftretenden Fatigue-Syndroms ihrer beruflichen Tätigkeit nicht mehr nachgehen können.¹³

Die hohe Prävalenz von KB im Rahmen der MS und die damit einhergehenden Lebenseinschränkungen lassen vermuten, dass KB in der Diagnostik und Therapie eine tragende Rolle spielen. Allerdings ist die neuropsychologische Testung von MS-Patienten zumeist kein diagnostischer Standard.¹⁴ Im klinischen Alltag fehlen hierfür oft geschultes neuropsychologisches Personal, sowie entsprechende zeitliche und ökonomische Ressourcen. Darüber hinaus gibt es bisher keine einheitlichen Leitlinien zur Erfassung der KB.¹⁵ Zudem argumentieren Lembach und Adler¹⁶, dass die auf anamnestischem Gespräch und neurologischer Untersuchung aufbauende Einschätzung, dass ein MS-Patient kognitive Dysfunktionen aufweise, meist richtig sei. Allerdings treffe umgekehrt die Einschätzung, dass ein MS-Patient keine KB aufweise, nur in 50 Prozent der Fälle zu.

Aus diesen Untersuchungen wird deutlich, dass ein neues innovatives Screening-Instrument für KB bei MS-Patienten entwickelt werden muss, welches valide und reliabel anzeigt, welche der MS-Patienten neuropsychologischen Testungen unterzogen werden

sollten. Dieses sollte zudem kostengünstig und innerhalb von 20-30 Minuten auch von nicht-ärztlichem Personal durchführbar sein. Darüber hinaus dürfen auf Seiten der Probanden keine Lerneffekte durch Mehrfachtestung und keine Sprachabhängigkeit bestehen. Im Folgenden werden kognitive Defizite mit ihren Folgen bei MS-Patienten und diagnostische wie auch therapeutische Optionen näher beschrieben. Danach werden mögliche neue innovative Screeningverfahren – Sound-induced Flash Illusion (SiFI) und Eyetracking (ET) – vorgestellt und die genauen Fragestellungen dieser Arbeit erläutert.

1.1.1. Beschreibung betroffener kognitiver Domänen

Große Übersichtsarbeiten, wie die von Lembach et al.¹⁶, Grzegorski et al.⁶ oder Chiaravalloti et al.⁷ teilen die bei MS entstehenden kognitiven Defizite hauptsächlich in die Domänen (Informations-) Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktionen und visuospatiale Fähigkeiten ein.

Defizite in Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit seien bei 20-50% der MS-Patienten vorhanden.¹⁷ Dabei handele es sich um nicht ganz trennscharfe neuropsychologische Konstrukte. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit könne hierbei auch als „kognitives Tempo“ bezeichnet werden, welches bei MS-Patienten reduziert ist.¹⁶ Bei der Aufmerksamkeit komme es zu Beeinträchtigungen, die zumeist die geteilte Aufmerksamkeit betreffen, also die Fähigkeit mehrere Informationen gleichzeitig zu verarbeiten.¹⁶ Einschränkungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit können bereits in der Frühphase der Erkrankung existieren und gelten als starker Prädiktor eingeschränkter kognitiver Leistungen.^{16,18}

KB in der Gedächtnisleistung treten bei MS-Patienten zu 30-65% auf. Dies geht aus der Arbeit von Grzegorski et al.⁶ hervor, in der mehrere Studien analysiert wurden. Betroffen sind sowohl Kurzzeit-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis.^{19,20} Gemeint sind damit die Fähigkeiten, kurzfristig erhaltene Informationen zu verarbeiten, diese zu integrieren und langfristig zu memorieren bzw. abzurufen. Weiterhin wurde festgestellt, dass das explizite, episodische und verbale Gedächtnis stärker betroffen ist, als das implizite Gedächtnis.^{19,20}

Exekutive Funktionen, wie Motivation, Handlungsplanung und Ausführung gelten als *Top-down* Prozesse, die vor allem im Sinne von kognitiven Schleifen im präfrontalen Kortex stattfinden. Es wird davon ausgegangen, dass sich eingeschränkte exekutive Funktionen bei bis zu 20% der MS-Patienten finden lassen.²¹

Visuospatiale Fähigkeiten, also die Eigenschaft Gegenstände oder Abbildungen richtig zu erkennen, abzuspeichern, wiederzuerkennen oder zu reproduzieren, sind bei ca. 25 % der MS- Patienten im Vergleich zu gesunden Populationen reduziert.²²

Vereinfacht kann von einem globalen kognitiven Abbau gesprochen werden. Dieser lässt sich in die neuropathologischen Veränderungen der Erkrankung einfügen, da in Bildgebungsstudien (cMRT und cCT) bestätigt werden konnte, dass Läsionen im Korpus Callosum und Verbindungen präfrontaler kortikaler Areale mit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnis und der Verarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert sind. Zusätzlich korrelieren fokale und diffuse Läsionen der weißen und grauen Substanz in ihrem Volumen und ihrer Anzahl mit global eingeschränkter kognitiven Performance und stellen damit Prädiktoren für einen kognitiven Verfall dar.²³

1.1.2. Folgen kognitiver Beeinträchtigungen im Krankheitsverlauf

Die Folgen kognitiver Dysfunktionen sind variabel und gleichzeitig allumfassend auf verschiedene Lebensbereiche ausgeprägt. Insgesamt existieren mehrere Studien zu diesem Aspekt, von denen im Folgenden die relevantesten dargestellt werden.

In einer Studie von Honan et al. konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen KB und einer verminderten Anzahl an Arbeitsstunden bis hin zur Arbeitsunfähigkeit bzw. Arbeitslosigkeit besteht. Kritischer Aspekt dieser Studie ist, dass Teile der Daten retrospektiv erfasst wurden und ein statistisch relevanter Anteil der Probanden hohe Werte in Depressions-Scores erreichten. Allerdings wurde kein Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Leistung gefunden.²⁴ Chlaravalloti und De Luca unterstützen in ihrem Review die These, dass KB ein starker Prädiktor für Arbeitslosigkeit sei.⁷

Kalmar et al. gehen von einem Zusammenhang von KB und Einschränkungen im Alltagsleben aus, wobei nicht trennscharf zwischen funktionalen, körperlichen und kognitiven Einschränkungen unterschieden werden kann²⁵. Gleichzeitig liefert eine Längsschnittstudie von Amato et al. Evidenz, dass eher kognitive Dysfunktionen Prädiktoren für Einschränkungen im Arbeits- und Sozialleben darstellen, als in Folge der MS entwickelte physische Behinderungen.²⁶

In einer großen Metaanalyse von Mitchell et al. wurden über 200 Studien zum Thema Lebensqualität bei neurodegenerativen Erkrankungen (u.a. MS) analysiert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass auch bei milden KB eine Einschränkung der Lebensqualität (hier definiert als Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen und Freizeitaktivität) besteht. Weiter sprechen Mitchell et al. sich dafür aus, bessere Screening-Verfahren zu entwickeln, da KB im frühen klinischen Status oft übersehen werden würden.²⁷

1.1.3. Diagnostik kognitiver Beeinträchtigungen

Obwohl die KB bei MS-Patienten eine große Rolle spielen, gibt es bisher keine einheitlichen Leitlinien oder Standardisierung zu ihrer Erfassung. Vielmehr werden viele unterschiedliche Tests oder Testbatterien verwendet.²⁸ Zusätzliche Schwierigkeiten sind die im klinischen Alltag oft fehlende Zeit und knappen personellen Ressourcen. Aus dieser Überlegung heraus wird ersichtlich, dass eine globale, valide und reliable Screening-Methode dringend erforderlich ist. Sie sollte zudem zeit- und ressourcensparend, digital und leicht zu reproduzieren sein. Patienten, die in einem solchen Screening positiv getestet werden, sollten einer genaueren neuropsychologischen Testung unterzogen werden.^{29,7} Im Folgenden werden häufig verwendete Verfahren kurz vorgestellt und diskutiert.

Der *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS), bestehend aus dem *Symbol Digit Modality Test* (SDMT), dem *California Verbal learning Test II* (CVLT- II) und dem *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* (BVMRT) benötigt in seiner Durchführung 15 Minuten, liefert robuste Ergebnisse und wurde mittlerweile auch international standardisiert.³⁰ Der BICAMS eignet sich zum Screening kognitiver Defizite bei MS, ist jedoch von speziell ausgebildeten Personal durchzuführen, was diesen für kleine Zentren oder ein ambulantes Setting unpraktikabel macht.

Das *Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis* (MACFIMS) ist eine sorgfältig und aufwendig konzipierte Testbatterie bestehend aus sieben Einzeltests. Benedict et al. zeigten in einer Studie mit 291 MS-Patienten, dass der MACFIMS valide Ergebnisse erzielt und zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen diskriminiert.¹⁷ Trotzdem konnte sich der MACFIMS auf Grund seiner langen Ausführungszeit von 90 Minuten und der Tatsache, dass seine Interpretation neuropsychologische Erfahrungen benötigt, nicht im klinischen Alltag etablieren.⁶ Auf Grund seiner hervorragenden Testgüte³¹, gestalteten wir die in dieser Studie verwendete neuropsychologische Testbatterie ähnlich zu der des MACFIMS (s. Abschnitt 2.3).

Die *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N) besteht aus fünf Tests, nimmt eine Dauer von 20 bis 45 Minuten ein und deckt grundsätzlich die Bereiche Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen ab. Allerdings gibt es Unterschiede in der A- und B-Version des Tests. Zusätzlich wurde das Geschlecht, Alter und Bildungsniveau als mögliche konfundierenden Variablen gefunden und ist wie der MACFIMS und BICAMS in der alltäglichen klinischen Arbeit schwer integrierbar.³²

Als inoffizieller Goldstandard für das Screening kognitiver Defizite im Rahmen der MS hat sich der SDMT entwickelt, da dieser schnell auszuführen ist, von Patienten gut angenommen wird und Domänen wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie (visuelle) Gedächtnisleistungen abbildet.¹⁶ Konträr hierzu wiesen Roar et al. bei MS-Patienten, die mit Natalizumab behandelt und regelmäßig mittels SDMT auf KB getestet wurden, Praxiseffekte auf, die unter Kontrolle von konfundierenden Variablen allein auf die mehrfache Anwendung des SDMTs zurückzuführen sind.³³ Dies disqualifiziert den SDMT als optimalen Screening-Test, der mehrfach wiederholt werden kann.

Der *Paced Auditory Serial Additon Test* (PASAT)³⁴ kann ebenfalls als Screening-Verfahren genutzt werden und besticht durch eine valide interne Konsistenz und Retest-Reliabilität.^{35,36} Kognitive Dysfunktionen werden durch den PASAT mit einer Sensitivität von bis zu 74% und einer Spezifität von mindestens 65% bei MS-Patienten diagnostiziert.^{37,16} Allerdings testet der PASAT hauptsächlich die Domäne der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Zusätzlich unterliegt der Test dem Bias, dass selbst

kognitiv Gesunde teilweise unterdurchschnittliche Testergebnisse erreichen, da die Probanden bei der Durchführung des Tests einen hohen Stresslevel erreichen.¹⁶

1.1.4. Therapie kognitiver Beeinträchtigungen

Der Forschungs- und Behandlungsschwerpunkt der MS-Therapie fokussiert eher auf physische Beeinträchtigungen. So stellen kognitive Veränderungen in pharmakologischen Studien oft nur tertiäre Endpunkte dar und werden meist nur mittels einem neuropsychologischen Test abgebildet.¹⁶ Allgemein werden als therapeutische Optionen die Pharmakotherapie, die kognitive Rehabilitation, sowie sportliche Maßnahmen unterschieden.⁶

Die pharmakologischen Konzepte können in *Disease-Modifying Drugs* (DMDs) und symptomatischen Therapien eingeteilt werden. DMDs wie das häufig eingesetzte Interferon β -1b zeigen nach der *Betaseron/Betaferon in Newly Emerging MS For Initial Treatment*-Studie (BENEFIT) kognitiv protektive Effekte. Das Interessante hierbei ist, dass Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom – einer möglichen MS-Vorstufe –, die früh mit Interferon β -1b behandelt wurden, nach fünf Jahren signifikant bessere Ergebnisse im PASAT erzielen, als Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt behandelt wurden.³⁸

Natalizumab – ein monoklonaler Antikörper, der vorwiegend bei hoch aktiven Krankheitsverläufen eingesetzt wird – zeigt ebenfalls positive Effekte. In einer großangelegten Prä-/ Post-Vergleichsstudie von Piehl et al. zeigten Patienten, die zwei Jahre lang mit Natalizumab behandelt wurden, bessere Ergebnisse im SDMT als zum Startzeitpunkt der Studie.³⁹ In einer Studie von Iaffaldano et al. konnte gezeigt werden, dass sich die Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, und das visuospatiale Gedächtnis verbessern.⁴⁰ Natalizumab kann insgesamt als kognitiv protektives DMDs angesehen werden.^{16,6}

Symptomatisch eingesetzte Medikamente wie Rivastigmin, Donepezil, Memantine und Ginkgo-Extrakte zeigen bisher wenig Evidenz.⁶ Ein interessanter und neuer Ansatz könnte eine Therapie mit Simvastatin sein, der aber noch weiterer Forschung bedarf.⁴¹

Unter kognitiver Rehabilitation sind vor allem restaurative Methoden, also die Annahme, dass auf Grund neuronaler Plastizität durch kognitives Training positive Effekte erreicht werden können, beschrieben.¹⁶ In einer Cochrane-Analyse von Rosti-Otajärvi und Hämäläinen, die insgesamt 20 Studien mit übergreifend 966 MS Patienten untersuchte, konnte gezeigt werden, dass restaurative Maßnahmen leicht positive Effekte auf das Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und verbales episodisches Gedächtnis haben können. Jedoch wiesen die Studien, die verglichen wurden, oftmals eine kleine Stichprobenanzahl und methodische Schwächen auf.⁴²

Insbesondere die Immunmodulation scheint protektive Effekte aufzuweisen. Es ist davon auszugehen, dass eine rechtzeitig eingeleitete immunmodulatorische Basistherapie kognitive Schäden vorbeugt und ggf. den kognitiven Status sogar verbessern kann. Maßnahmen wie kognitive Rehabilitation, die die neuronale Plastizität fördern, können kognitive Fähigkeiten verbessern und sollten frühestmöglich bei Verdacht auf KB eingesetzt werden.

1.2. Vorstellung innovativer Screening-Verfahren

Im folgenden Abschnitt werden mögliche neue Verfahren (SiFI und Eyetracking), die zukünftig als Screening-Verfahren für KB fungieren könnten, vorgestellt. Die *Sound induced Flash Illusion* (SiFI) stellt ein Paradigma der multisensorischen Integration dar. Visuelle Suchaufgaben, wie Eyetracking, gelten als mögliche okulomotorische Marker von kognitiven Dysfunktionen.

1.2.1. Sound-induced Flash Illusion

Die SiFI wurde als erstes von Shams et al. beschrieben. Es handelt sich um eine Wahrnehmungssillusion, die durch multisensorische Integration stattfindet: Wenn zwei Töne und ein Lichtblitz in einem Experiment präsentiert werden, kommt es zur Wahrnehmung eines zweiten – in der Realität nicht existierenden – Blitzes. Bedingung dabei ist, dass der erste Ton und der erste Blitz gleichzeitig präsentiert werden. Die Illusion wird wahrgenommen, wenn der zweite Ton in einem Intervall – oder auch *Stimulus Onset Asynchrony* (SOA) – von 50 bis 150 ms präsentiert wird. Dauert die SOA

länger als 150 ms, nimmt die Wahrscheinlichkeit, dass gesunde Kontrollen die Illusion erfahren, deutlich ab.⁴³

Bei der SiFI führt die Verrechnung von visuellen und auditorischen Stimuli zu einer kognitiven Fehlinterpretation der wahrhaftig präsentierten Reize. Dies lässt vermuten, dass höhere kortikale Regionen bei der Verrechnung von audiovisuellen Stimuli beteiligt sind. Mishra et al. konnten anhand von Ereignis-korrelierten Potentialen (*event related potentials*) zeigen, dass eine crossmodale Interaktion zwischen auditorischem und visuellem Kortex besteht.⁴⁴ In einer Magnetoenzephalografie- (MEG) Studie von Shams et al. konnte belegt werden, dass eine auditorische Modulation des visuellen Kortex stattfindet, wenn die SiFI wahrgenommen wird.⁴⁵ Keil et al. kamen in ihrer MEG-Studie zu der Erkenntnis, dass verstärkte Beta-Band-Aktivität im linken mittleren temporalen Gyrus und auditorischen Arealen der Illusion vorausgehen. Außerdem stellte die Arbeitsgruppe um Keil auch veränderte Alpha-Band Aktivität zwischen visuellen, auditorischen, frontalen und parietalen kortikalen Bereichen fest.⁴⁶ Weiter scheint der superiore temporale Sulcus (STS) eine kortikale Region zu sein, die für multisensorische Integration von audiovisuellen Stimuli von hoher Relevanz ist.⁴⁷ Hier konnten Balz et al. nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im STS, Gamma-Band-Aktivität und der perzeptuell wahrgenommenen Illusion besteht.⁴⁸ Gamm-Band-Aktivität steht im Allgemeinen im Zusammenhang mit Top-down Prozessen, wohingegen die SiFI eher als Botton-up Prozess eingeordnet werden würde. Die SiFI scheint demnach höhere kortikale Areale zu aktivieren, die neuronale Grundlage von globalen kognitiven Prozessen sind.

Neben beschriebenen neuronalen Korrelaten lässt sich die SiFI in das Konzept des *temporal binding windows* (TBW) eingliedern. Dieses gut untersuchte Konzept beschreibt die Wahrscheinlichkeit, ob zwei Stimuli unterschiedlicher Art und Herkunft, die in einem bestimmten zeitlichen Abstand zu einander präsentiert werden, zu einer Wahrnehmungsveränderung führen oder nicht. Charakteristisch für das TBW ist, dass die Wahrscheinlichkeit der Integration von zwei Stimuli sinkt, wenn das Intervall zwischen diesen größer wird.⁴⁹ Interessanterweise konnten Chan et al. zeigen, dass Patienten mit *Mild Cognitiv Impairment* (MCI) ein breiteres TBW aufweisen als gesunde Kontrollen. So nahmen Patienten mit MCI die Illusion des SiFIs auch noch bei 300 ms wahr.⁵⁰ Unter

MCI wird ein Syndrom verstanden, das einen kognitiven Abbau beschreibt, der zwar in Bezug auf Alter und Bildungsstand überdurchschnittlich ausfällt, im Alltagsleben aber nicht zwangsläufig auffällig wird.⁵¹

Die SiFI ist ein kostengünstiges, sprachenunabhängiges sowie zeitsparendes Modell. Es ist frei von Wiederholungseffekten⁵² und kann auch von nicht-psychologischem oder ärztlichem Personal durchgeführt werden. Damit könnte sich – sollten sich unsere Hypothesen bewahrheiten – die SiFI als zeitgemäßer Screeningtest für KB bei MS-Patienten qualifizieren.

1.2.2. Visuelle Suchaufgaben mittels Eyetracking

Die in den letzten Jahren erschienenen Forschungsarbeiten von Fielding et al.^{53,54} und Utz et al.⁵⁵ bieten durch die Analyse des visuellen Suchverhaltens den zweiten Ansatz, den kognitiven Status von MS-Patienten besser einschätzen zu können. Diese Forschergruppen untersuchten mittels sog. Eyetracking die Sakkaden-Bewegungen von MS-Patienten und gesunden Kontrollen bei der Bearbeitung unterschiedlicher Aufgaben. So konnte mittels Eyetracking indirekt festgestellt werden, dass MS-Patienten beeinträchtigte Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen aufweisen. Weiter wird von Fielding et al. die Auffassung vertreten, dass anhand von Eyetracking-Daten eine Aussage über die Krankheitsaktivität der MS getroffen werden kann.⁵⁶

Zur näheren Erläuterung dieses Modells soll im Folgenden kurz auf die neuronale Basis des okulomotorischen Systems, welches durch die Generierung von Sakkaden Grundlage unseres visuellen Explorationsverhaltens ist, eingegangen werden. Generell kann eine Sakkade als schnelle Augenbewegung verstanden werden, durch die es gelingt, einen Gegenstand von Interesse möglichst schnell zu fixieren. Es können zwei Typen von Sakkaden unterschieden werden. Die reflexive, unwillkürliche Sakkade ist meist Folge eines Bottom-up Prozesses. Dieser entsteht, wenn ein plötzlich auftretender Stimulus fokussiert wird. Die zweite Form der Sakkade ist die willkürliche oder volitionale. Hier liegt ein Top-down Prozess zugrunde. Beispielhaft kann das bewusste Suchen eines Gegenstandes sein.^{57,58} Bevor eine Sakkade generiert wird, ist ein Prozess von höherer kortikaler, wie auch subkortikaler Ordnung notwendig. Kortikal involviert sind dabei der

präfrontale Kortex, die frontalen Augenfelder, der Hippocampus, der posteriore parietale Kortex und der visuelle Kortex.⁵⁹ Eine besondere Rolle nimmt der präfrontale Kortex ein, in welchem multiple Informationen integriert werden und daraus bewusstes, motivationales Verhalten resultieren kann. Durch Inhibition können hier reflexive, unwillkürliche Sakkaden unterdrückt werden, was den Weg für volitionale, willkürliche Sakkaden ebnet.⁶⁰ Subkortikal sind die Basalganglien, der Thalamus, das Caudatum und das Putamen an der Verrechnung der Informationen beteiligt. Weitere Integrationsleistungen werden im Kleinhirn geleistet. Schlussendlich leiten die okulomotorischen Hirnnervenkerne Aktionspotentiale an die zwölf Augenmuskeln. Zusammenfassend werden nach der Integration der erhaltenen Informationen zusätzliche Schleifen des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen durchlaufen, bevor eine komplexe motorische Antwort gegeben wird. An diesem Prozess sind kortikale und subkortikale Areale sowie Hirnstamm und Kleinhirn beteiligt, welche untereinander durch auf- und absteigende Bahnen verbunden sind.⁵⁶ Somit kann das okulomotorisch-visuelle System Rückschlüsse auf den globalen kognitiven Zustand eines Individuums erlauben.^{59,61}

Bisherige Forschungsarbeiten zur okulomotorischen Leistung bei MS-Patienten lieferten bereits gute Ergebnisse. Fielding et al. zeigten in ihrer Studie zur Antisakkaden-Performance, in der reflexive, unwillkürliche Sakkaden unterdrückt und volitionale, willkürliche Sakkaden eingeleitet werden mussten, verlängerte Latenzen und erhöhte Error-Raten bei MS-Patienten.⁵⁴ Utz et al. zeigten in ihrer Studie zu visuellen Suchverhalten von MS-Patienten, in der ein Zielstimulus neben distraktorischen Stimuli auf einem Touchpad gefunden werden musste, dass die Reaktionszeit ohne Praxiseffekte zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen diskriminiert.⁵⁵ O.g. Studien verwendeten jeweils simple Stimuli wie Buchstaben oder Pfeile.

In unserer Studie wollen wir die bisher geleistete Arbeit weiterentwickeln und das visuelle Suchverhalten von MS-Patienten mittels Eyetracker anhand von Bildern natürlicher Umgebungen, wie z.B. einer Küche oder einem Garten untersuchen. Ziel ist es, den kognitiven Zustand von MS-Patienten an einem Modell zu erfassen, welches alltäglichen Situationen nahekommt. Durch ein komplexes Versuchsdesign werden Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive

Funktionen indirekt über das okulomotorische System erfasst. Hieraus erhoffen wir uns, Informationen über den kognitiven Zustand der MS-Patienten und eine Einschätzung über den Krankheitsprogress zu gewinnen.

1.3. Hypothesen

Grundsätzlich vermuten wir aberrante Leistungen der MS-Population gegenüber gesunden Kontrollen in unseren Versuchen zur SiFI und im Paradigma der visuellen Suchaufgaben mittels Eyetracking. Zusätzlich wird anhand einer neuropsychologischen Testbatterie (Goldstandard) ein fundierter kognitiver Status der Studienpopulation erhoben, sodass Korrelationen bzw. Regressionen zwischen den zu untersuchenden Paradigmen (SiFI/Eyetracking) mit standardisierter neuropsychologischer Testung möglich sind.

1.3.1. Sound-induced Flash Illusion

Wir vermuten erstens, dass MS-Patienten eine geringere Genauigkeit (*accuracy*, ACC) gegenüber gesunden Kontrollen (*healthy controls*, HC) in der Illusionsbedingung der SiFI aufweisen und die Illusion auch bei SOAs > 150 ms wahrnehmen, also ein verbreitertes TBW aufweisen. Da wir bei MS-Patienten zwischen *relapsing remitting* MS-Patienten (RRMS-Patienten) und *progressive* MS-Patienten (PMS-Patienten) differenzieren, lautet die genaue Hypothese: ACC der Illusionsbedingung (HC > RRMS > PMS).

Zweites erwarten wir, mittels schrittweiser linearer Regression einen Zusammenhang zwischen aberranter neuropsychologischer Testleistung und SiFI bei MS-Patienten zu finden.

1.3.2. Visuelle Suchaufgaben mittels Eyetracking

Erstens vermuten wir, dass MS-Patienten mehr Zeit als gesunde Kontrollen benötigen, bis der Ort, an dem der Gegenstand zu erwarten ist, fixiert wird (*Time to First Fixation-Location*, TFF-L, PMS > RRMS > HC). Exploratives Suchverhalten unterliegt neben der Domäne der Verarbeitungsgeschwindigkeit vor allem einer Top-down Komponente, da Erwartungen und Vorwissen über Situationen maßgeblich darüber

entscheiden, an welchem Ort zuerst gesucht wird. KB im Bereich der exekutiven Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit können so indirekt überprüft werden.

Zweitens gehen wir davon aus, dass MS-Patienten den zu suchenden Gegenstand (Target) kürzer fixieren als gesunde Kontrollen (*total fixation duration- target*, TFD-T, $PMS < RRMS < HC$). Diese auf den ersten Blick nicht ganz triviale Hypothese ergibt sich aus der Erkenntnis, dass, bevor ein als gefunden gewerteter Gegenstand erst als neuronal wahrhaftig erkannt gilt, nachdem dieser rückversichernd mehrfach fixiert und die Peripherie mehrmals exploriert wurde. Dieses ist am ehesten den Domänen der Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. des Arbeitsgedächtnisse zu zuordnen.

Drittens erwarten wir, dass MS-Patienten eine geringere Antwortgenauigkeit (accuracy) darüber abgeben, ob sie den Gegenstand erkannt haben (ACC , $PMS < RRMS < HC$). Eine höhere Error-Rate darüber, ob ein Gegenstand wahrhaftig vorhanden ist oder nicht, kann als Marker des globalen kognitiven Zustands gesehen werden.

Viertens testen wir den Zusammenhang zwischen den Leistungen des Eyetracking-Experiments mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung mittels Regression. Hiermit wollen wir überprüfen, ob anhand der Exploration von Bildern natürlicher Umgebungen ein Rückschluss auf den kognitiven Status gezogen werden kann.

Fünftens prüfen wir, ob die Eyetracking-Daten eine Vorhersage über die Gruppenzugehörigkeit ($RRMS$ oder PMS) der MS-Patienten mittels Regression treffen können. Sollte dies der Fall sein, würde sich anhand visueller Suchaufgaben, eine Aussage über die Krankheitsaktivität bzw. Ausprägungsgrad der Erkrankung treffen lassen.

2. Methoden

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der Studie „Multisensorische Integration und Okulomotorik als Marker für kognitive Dysfunktionen in der Multiplen Sklerose“.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Frankfurts genehmigt. Alle Probanden wurden ausführlich schriftlich und mündlich aufgeklärt und unterzeichneten ihre freiwillige Teilnahme an der Studie im Sinne der Deklaration von Helsinki.

2.1. Beschreibung der Stichprobe

Insgesamt (n=100) testeten wir 59 MS Patienten, darunter 43 Patienten mit RRMS und 16 Patienten mit PMS (primär oder sekundär progredienter MS), sowie 41 gesunde Kontrollen (HC). Vier RRMS Patienten und eine HC beendeten die Studie nicht, da sie nicht zum zweiten Testtermin erschienen sind. Wir verwendeten für unsere Datenanalyse folglich die Daten von 55 MS-Patienten (39 RRMS und 16 PMS) und 40 HC. Die Studien-Population des Eyetracking-Versuchs variiert minimal (36 RRMS-, 12 PMS-Patienten, 39 HC), da acht Probanden einen *gaze* von unter 50% erreichten und von der Studie ausgeschlossen wurden. Das *gaze* beschreibt die Zeit, in der durch den Eyetracker die Augenbewegung erfasst wird.

Die Diagnosesicherung der MS erfolgte nach den diagnostischen Kriterien von 2010⁶² durch Ärzte der Klinik für Neurologie und Neurochirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

Rekrutiert und aufgeklärt wurden die MS-Patienten über die hiesige MS-Ambulanz oder über die allgemeinen neurologischen Stationen der Universitätsklinik. Den Kontrollprobanden wurde eine Entschädigung von zehn Euro pro Stunde gezahlt. MS-Patienten wurden die Anfahrts- und Fahrtkosten erstattet.

Ausschlusskriterien waren ein Visus von $cc \leq 0,5$, ein *gaze* $< 50\%$, ein stark eingeschränktes Hörvermögen, okulomotorische Störungen oder das Vorliegen

einer Epilepsie. Zur Überprüfung des Visus verwendeten wir eine Sehtafel nach Snellen. Sehhilfen durften, falls der Proband diese im Alltag verwendet, benutzt werden.

Das Hörvermögen der Probanden überprüften wir mittels eines Online-Hörtests.⁶³ Um Außengeräusche auf ein Minimum zu reduzieren, nutzten wir Sennheiser HD 201 Kopfhörer. Der Test ermittelte Tonaudiogramme im Frequenzbereich von 250 Hz bis 80000 Hz und stufte diese in die Kategorien „normales Hörvermögen“, „leicht gemindertes Hörvermögen“, „moderat gemindertes Hörvermögen“ und „stark beeinträchtigt Hörvermögen“ ein. Probanden mit einem stark beeinträchtigten Hörvermögen wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Tabelle 1. Demografische Daten der SiFI-Population

w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, Std. dev. = Standardabweichung, EDSS = *expanded disability status scale*, Erkrankungsdauer in Jahren

Eigenschaften	HC mean (30 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (29 w, 10 m)	RRMS std. dev.	PMS mean (11 w, 5 m)	PMS std. dev.
Alter	41.45	14.69	38.10	11.34	55.44	10.99
Bildungsjahre	13.83	0.50	13.26	0.83	13.06	1.00
Visus links	0.87	0.14	0.79	0.18	0.72	0.19
Visus rechts	0.84	0.20	0.81	0.16	0.74	0.21
Erkrankungsdauer			6.81	7.39	13.21	12.70
EDSS			2.41	1.61	4.38	1.23

Tabelle 2. Demografische Daten der Eyetracking-Population

w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, Std. dev. = Standardabweichung, EDSS = *expanded disability status scale*, Erkrankungsdauer in Jahren

Eigenschaften	HC mean (29 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (27 w, 9 m)	RRMS std. dev.	PMS mean (8 w, 4 m)	PMS std. dev.
Alter	41.28	14.85	38.36	11.69	56.67	10.87
Bildungsjahre	13.82	0.51	13.29	0.83	13.08	1.00
Visus links	0.88	0.13	0.79	0.18	0.74	0.20
Visus rechts	0.85	0.20	0.81	0.17	0.79	0.20
Erkrankungsdauer			6.99	7.54	13.27	13.14
EDSS			2.31	1.48	4.50	1.23

2.2. Durchführung und Aufbau

Die Durchführung der Testreihe erfolgte an zwei Tagen, die innerhalb von zwei Wochen zu absolvieren waren. Der jeweilige Zeitaufwand betrug zwei Stunden pro Sitzung. Testzeitraum waren zwölf Monate von September 2016 bis 2017. Die Untersuchungen fanden zunächst im Institut für medizinische Psychologie, später in den Forschungslaboren der Klinik für Neurologie und Neurochirurgie, statt. Die Aufklärung und Einverständniserklärung erfolgten im Vorhinein durch den jeweiligen Arzt der MS-Ambulanz. Zu Beginn des ersten Testtages wurde der Ablauf der Studie nochmals erläutert. Anschließend fand die Überprüfung des Hörvermögens und des Visus statt.

Die neuropsychologische Testung und die computerbasierten Testungen (SiFI und ET) wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten (erster oder zweiter Testungstag) durchgeführt. Dabei war die Reihenfolge randomisiert. Am zweiten Testungstag führten wir Becks-Depressions-Inventar durch.

2.3. Neuropsychologische Testung

Die neurologische Testbatterie besteht aus zehn unterschiedlichen Tests, welche im Folgenden nach ihrer Darbietungsreihenfolge erläutert werden. Zu Beginn (VAS 1) und am Ende (VAS 2) der neuropsychologischen Testung, sollte der Proband seine eigene subjektive kognitive Leistungsfähigkeit anhand einer *visuellen Analogskala* (VAS) beschreiben. Es sollte auf einer insgesamt 10 cm langen Line mit den Endpunkten *überhaupt nicht leistungsfähig* (0 cm) und *voll und ganz leistungsfähig* (10 cm) eine Markierung gesetzt werden. Anhand der Formel $(VAS\ 2 - VAS\ 1) / VAS\ 1$ konnte berechnet werden, inwieweit sich die intraindividuelle kognitive Leistungsfähigkeit durch die Testung verändert hat. Dieser Wert beschreibt die durch die Testung intraindividuell herbeigeführte Fatigue, welche einen möglichen konfundierenden Einfluss auf die kognitive Leistung der Probanden haben könnte.

Als Zweites wurde der *Rey Complex Figure Test and Recognition Trail* (RCFT) nach Rey und Osterrieth (Überarbeitete Version von 1944)⁶⁴ zur Testung von visuellen Wahrnehmungs- und Gedächtnisleistung durchgeführt.⁶⁵ Hiermit überprüften wir die

visuospatiale Domäne der KB bei MS. In der ersten Bedingung zeichneten die Probanden ein aus 18 Einheiten bestehendes Bild ab (*copy*-Bedingung). In der zweiten Bedingung fand der sogenannte *immediate recall* (RCFT-IR) statt. Dieser wurde nach dem *Symbol-Digit-Modalities-Test* durchgeführt. Aufgabe war es, die in der *copy*-Bedingung gezeigte Zeichnung aus dem Gedächtnis zu rekonstruieren. Es konnten maximal 36 Punkte erreicht werden. Für diese Studie verwendeten wir den Rohwert aus dem RCFT-IR.

Als nächstes folgte der SDMT nach Smith (1968).⁶⁶ In der ersten Zeile des Tests wird den Zahlen 1 bis 9 jeweils ein Zeichen zugeordnet. Mit diesem Lösungsschlüssel wurden die Probanden instruiert, so viele Zahlen wie möglich innerhalb von 90 Sekunden dem richtigen Zeichen zuzuordnen. Es sollten kein Feld und keine Zeile übersprungen werden. Erfasst wurde die Anzahl richtig gelöster Felder, d.h. es wurde die Arbeitsgeschwindigkeit und Richtigkeit überprüft.⁶⁷ Unsere Messgröße war der Rohwert der richtig gelösten Felder. Der SDMT misst vor allem die Domäne der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und ist in der Diagnostik der KB bei MS ein valide integriertes Instrument.¹⁶ Nach dem SDMT erfolgte der *immediate recall* des RCFTs (RCFT-IR).

Der vierte Test, der *Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT), zielt auf die Diagnostik des episodischen, verbalen deklarativen Gedächtnisse ab.⁶⁸ Aufgabe war es eine Wortliste bestehend aus 15 Wörtern (im Folgenden als Lernliste bezeichnet) zu erlernen, die dem Probanden fünfmal vorgelesen wurde. Der Proband wiederholte nach jedem Durchgang so viele Wörter wie möglich. Nach Präsentation der 5 Durchgänge, wurde eine Interferenzliste, ebenfalls bestehend aus 15 Wörtern vorgetragen. Diese sollte einmalig vom Probanden wiederholt werden. Nach Präsentation und Abruf der Interferenzliste sollte die Lernliste nochmals wiedergegeben werden. Im weiteren Verlauf der Testung wurde die Wiedererkennung der Lernliste geprüft, indem phonetisch und semantisch ähnliche Distraktwörter zusammen mit der Lernliste verbal präsentiert wurden. Als Letztes sollte die Lernliste nochmals aus dem Gedächtnis abgerufen werden (siebter Abruf). Zur Erfassung der Lernkapazität wurde die Summe aus den ersten fünf Lerndurchgängen berechnet (VLMT-Total). Zur Erfassung des Gedächtnisverlusts verwendeten wir die Formel: Durchgang 7 – Durchgang 5 (VLMT 5-7).

Der *Paced Auditory Serial Additon Test* (PASAT)³⁴ dient zur Erfassung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.⁶⁹ Auditorisch wird alle drei Sekunden eine Zahl zwischen eins und neun dargeboten. Aufgabe des Probanden war es, die soeben genannte Zahl mit der nächstfolgenden zu addieren und das Ergebnis zu nennen. Insgesamt wurden 61 Zahlen hintereinander präsentiert, sodass 60 Ergebnisse zu nennen waren. Wir berechneten die jeweilige Anzahl der Fehler als Rohwert.

Es folgte der *Wortschatztest* (WST)⁷⁰, der die kristalline, altersstabile Intelligenz misst. Die Probanden wurden instruiert, zwischen Nonsense-Wörtern und realen Wörtern der deutschen Standardsprache zu unterscheiden. Es gab keine zeitliche Begrenzung, ferner wurden die Probanden angehalten, nicht zu raten. Die Ergebnisse des WST nutzen wir in unserer Analyse als Prädiktoren für kognitive Reserve und prämorbid Intelligenz.⁷¹

Nach der Überprüfung des Wortschatzes wurden die Probanden aufgefordert, den *Trail Making Test* (TMT)⁷² durchzuführen. Hierbei sollten in Version A Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden, die zufällig auf einem DIN-A4-Blatt verteilt waren. In Version B wurden Zahlen-Buchstaben-Kombinationen mit einander verbunden (1A, 2B, 3C, usw.). Messgegenstand war die Bearbeitungszeit in Sekunden. Der TMT erfasst die Domänen Arbeitsgeschwindigkeit (Version A) und kognitive Flexibilität (Version B).

Hiernach erfolgten die auditorischen Wiedererkennungsdurchgänge des VLMT, sowie der erneute Abruf der Lernliste (Durchgang 7).

Mit dem *Regensburger Wortflüssigkeitstest* (RWT) wurde einerseits die phonetische (RWTp) und andererseits die semantische (RWTs) Wortflüssigkeit der Probanden geprüft. Aufgabe war es, innerhalb von 90 Sekunden so viele Tierarten wie möglich zu nennen (RWT-Tiere). Im RWT-S-Wörter sollten so viele Substantive wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ genannten werden.⁷³ Der RWT testet neben der Wortflüssigkeit vor allem exekutive kognitive Leistungen.

Des Weiteren berechneten wir für jeden neuropsychologischen Test eine univariate *analysis of variance* (ANOVA). Wir benutzen die Rohwerte der einzelnen Tests und die *Gruppe* (HC, RRMS, PMS) als Faktoren. Covariablen waren *Alter*, *Anzahl*

der *Bildungsjahre*, *WST-Z-Score* und das *BDI*. Hiermit kontrollierten wir die Störfaktoren: Alter, Anzahl der Bildungsjahre, prämorbid Intelligenz, kognitive Reserve und Depression. Für multiplen Vergleiche korrigierten wir mittels der Bonferroni-Korrektur.⁷⁴

2.4. Sound-induced Flash Illusion

Die SiFI-Aufgabe übernahmen wir in angelehnter Form an Chan et al.⁵⁰ Programmiert wurde diese mit Presentation® (Neurobehavioral Systems, 2016). Bei der SiFI werden in drei Modalitäten (*auditorisch*, *visuell*, *audiovisuell*) entweder Töne, Blitze oder eine Kombination aus beiden präsentiert. Aufgabe der Probanden war es, die richtige Anzahl der präsentierten Reize anzugeben. Die Reize wurden mit unterschiedlichen Interstimulus-Intervallen von 0 ms bis 500 ms dargeboten. Die Interstimulus-Intervalle werden auch als *Stimulus-onset Asynchrony* (SOA) bezeichnet.

Wir nutzen zur Präsentation einen Laptopbildschirm (Auflösung 1920 x 1080, Refresh- Rate: 60p Hz, 15.6 Zoll). Es wurde ein blaues Fixationskreuz auf schwarzem Hintergrund gezeigt, auf das sich die Probanden während der gesamten Testungszeit fixieren sollten. Der Lichtblitz wurde durch einen weißen Kreis unterhalb des Fixationskreuzes präsentiert. Wir adjustierten die Darbietungsspanne des Blitzes auf 16 ms.

Der auditorische Stimulus, ein 3500 Hz Sinuston, wurde ebenfalls 16 ms dargeboten. Die Anstiegs- und Abklingzeit von 20 μ s ist bereits inkludiert. Die Lautstärke betrug 71 dbA. Abermals nutzten wir Sennheiser HD 201 Kopfhörer.

Die Probanden wurden aufgefordert, die dargebotene Anzahl der Stimuli der jeweiligen Modalität in einen kabellosen Nummernblock (LogiLink®, Keypad, ID0120) einzugeben. Hierbei wurden die Probanden dahingehend instruiert, dass die Genauigkeit (richtige Anzahl) wichtiger sei als die Reaktionsgeschwindigkeit. Für die unimodalen Bedingungen (*auditorisch*, *visuell*) sollte die Anzahl der dargebotenen Töne, bzw. Lichtblitze, pro Durchgang angegeben werden. Für das *audiovisuelle* Paradigma sollte nur die Anzahl der präsentierten Lichtblitze pro Durchgang angegeben werden. Die

Modalitäten (*auditorisch, visuell, audiovisuell*) wurden als Blöcke präsentiert. Die jeweiligen SOAs wurden in jedem Block randomisiert präsentiert.

In der unimodalen, *visuellen* Bedingung präsentierten wir einen ($SOA = 0$ ms) oder zwei Lichtblitze mit einer SOA von entweder 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500 ms. Insgesamt gab es 130 Durchgänge. In 60 der Durchgänge wurde nur ein Lichtblitz präsentiert, sodass die Stufen 50 ms bis 500 ms jeweils zehnmal präsentiert worden sind. Die Aufgabe war es, die Anzahl der Lichtblitze für jeden einzelnen Durchgang korrekt anzugeben, sodass 130 Antworten gegeben worden sind.

Die unimodale, *auditorische* Bedingung ist in ihrem Design ebenso aufgebaut wie die visuelle. Wir forderten die Probanden auf, die korrekte Anzahl der Töne einzugeben.

Der Aufbau des audiovisuellen Teils gliedert sich in zwei Kontroll- und eine Illusionsbedingung. Gemein ist ihnen, dass sowohl Blitze wie auch Töne bimodal präsentiert wurden. Die Probanden wiesen wir an, nur die Anzahl der Lichtblitze wiederzugeben. Insgesamt gab es 70 Durchgänge pro Bedingung, also insgesamt 210. Diese wurden randomisiert gezeigt.

In der ersten Kontrollbedingung wurde ein Blitz und ein Ton präsentiert (1Blitz/ 1 Ton; SOA: 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms 500 ms).

Die zweite Kontrollbedingung bestand aus einem Paradigma mit zwei Blitzen und zwei Tönen, wobei der erste Blitz und der erste Ton, sowie der zweite Blitz und der zweite Ton synchron waren. Zwischen den kombinierten Stimuli lagen die variierenden SOAs (2 Blitze/ 2Töne; SOA: 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms 500 ms).

Die Illusionsbedingung besteht aus einem Blitz und zwei Tönen, wobei der Blitz und der erste Ton gleichzeitig präsentiert wurden. Der zweite Ton wurde mit einem variierendem SOA dargeboten (1 Blitz/ 2 Töne; SOA: 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms 500 ms). Bei einem $SOA < 150$ ms ist davon auszugehen, dass gesunde Kontrollen, wie auch MS- Patienten einen zweiten Blitz – eine Illusion – wahrnehmen.

Experimental conditions						
	Visual	Auditory	Control 1	Control 2	SiFi	SiFi
Stimulus presentation	 SOA	 SOA		 SOA	 SOA > 150 ms	 SOA < 150 ms
Expected subjective perception					 	 
	Unimodal conditions		Bimodal control conditions		Bimodal illusion conditions	

Abbildung 1. Ablauf des SiFi Experiments.

Der Lichtblitz und der Ton sind hier durch Symbole gekennzeichnet. Aufgeführt sind die unterschiedlichen Stufen des Experiments: Unimodal (*visual, auditory*) und bimodal (*Control 1 und 2, Illusion*). Zusätzlich zeigt die zweite Spalte die zu erwartende subjektive (Illusions-) Wahrnehmung. Die Beschriftung SOA symbolisiert das zeitlich variierende Interstimulus-Intervall (s.o.). In den unimodalen Bedingungen werden jeweils zwei gleiche Stimuli (entweder Blitz oder Ton) mit dem variierenden SOA präsentiert. Hierbei ist keine subjektiv erlebte Illusion zu erwarten. Dieses gilt auch für die bimodalen Kontrollbedingungen. In der Illusionsbedingung ist bei einem SOA < 150 ms auch bei gesunden Kontrollen die Wahrnehmung eines real nichtexistierenden Lichtblitzes (weißes Blitzsymbol) auszugehen. Unsere Arbeitshypothese ist, dass MS- Patienten die Illusion im Gegensatz zu gesunden Kontrollen auch bei einem SOA > 150 ms wahrnehmen. Die Abbildung ist aus unserer Publikation⁷⁴ entnommen. ©Frontiers in Neurology

Abhängige Variable (AV) war die Genauigkeit (*accuracy, ACC*), also die Anzahl richtig gegebener Antworten. Die unabhängigen Variablen (UV) bzw. Faktoren sind zusammenfassend: UV1 Gruppe (HC, RRMS, PMS), UV2 Modalität (auditorisch, visuell, audiovisuell) und UV3 SOAs (0 ms, 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500 ms). Die *accuracy* wurde im Bereich 0 (keine korrekte Antwort und 1 (alle Antworten korrekt) angegeben.

Wir berechneten eine 3x2x8 ANOVA mit Messwiederholungen für die unimodalen Bedingungen. Faktoren waren die Gruppenzugehörigkeit (HC, RRMS, PMS), die Bedingungen (auditorisch, visuell) und die SOAs (0 ms, 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500 ms).⁷⁴

Weiter berechneten wir eine 3x3x7 ANOVA mit Messwiederholungen für die bimodalen Bedingungen. Faktoren waren die Gruppenzugehörigkeit (HC, RRMS, PMS), die Bedingungen (Kontrolle 1, Kontrolle 2, Illusion) und die SOAs (50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500 ms).⁷⁴

Um Unterschiede zwischen den Gruppen beschreiben zu können berechneten wir für die bimodale ANOVA den nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test für die SOAs 200 ms bis 500 ms unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur.⁷⁴

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen SiFI und neuropsychologischer Testung besteht, transformierten wir die Rohdaten der neuropsychologischen Testreihe der MS-Patienten in Z-Werte um. Zusätzlich errechneten wir eine *number of failed tests* aus den neuropsychologischen Daten. Wir verwendeten bestehende normative Daten für jeden neuropsychologischen Test. Ein Test galt als nicht bestanden, sobald er eine oder mehr als eine Standardabweichung unter dem Referenzwert der normativen Daten lag. Folglich berechneten wir eine schrittweise lineare Regression mit der *number of failed tests* als abhängige Variable, wohingegen Alter, Anzahl der Bildungsjahre, WST-Z-Score, BDI, der relative VAS-Wert und der Wert der Genauigkeit (*accuracy*) für die SOA 300 ms und 500 ms der Illusionsbedingung als Prädiktoren definiert wurden.⁷⁴ Da eine Illusion bei SOAs > 150 ms bei kognitiv Gesunden nicht mehr wahrgenommen werden sollte, ist davon auszugehen, dass falls eine Illusion bei SOAs 300 ms und 500 ms bei MS-Patienten wahrgenommen wird, diese als Prädiktoren für KB gelten können.

Außerdem errechneten wir einen globalen, neuropsychologischen Z-Score nach Sepulcre et al.⁷⁵ Dieser setzt sich aus den drei Domänen Z-Gedächtnis, Z-Aufmerksamkeit bzw. Arbeitsgeschwindigkeit und Z-Wortflüssigkeit zusammen. Wir verwendeten folgende Formeln: Z-Gedächtnis = (RCFT-IR-Z-Score + VLMT-total-Z-Score + VLMT 5-7-Z-Score) / 3; Z-Aufmerksamkeit/Arbeitsgeschwindigkeit = (SDMT-Z-Score + PASAT-Z-Score + TMT-A-Z-Score + TMT-B/A-Z-Score) / 4; Z-Wortflüssigkeit = (RWTP-Z-Score + RWTs-Z-Score)/2. Für jede Domäne errechneten wir einen Mittelwert über alle MS-Patienten. Aus diesen drei Z-Indices errechneten wir einen globalen Index: Globaler Z-Score = (Z-Gedächtnis + Z-Aufmerksamkeit/Arbeitsgeschwindigkeit + Z-Wortflüssigkeit) / 3. Diesen verwendeten

wir in der folgenden linearen Regression als abhängige Variable. Als unabhängige Variable fungierten die SOA 500ms (als signifikanter Marker für die *number of failed tests*), Alter, Anzahl der Bildungsjahre, WST-Z-Score, BDI, der relative VAS-Score und die Erkrankungsdauer.⁷⁴

2.5. Eyetracking

Wir verwendeten einen Eyetracker von TobiiPro® (Modell X2-30) und dessen Software. Die Hard- und Software wurde an einen Laptop angeschlossen, bzw. installiert. Das Programm ermöglichte es, ein Experiment zu programmieren und anschließend Datensätze zu spezifischen Fragestellungen zu gewinnen. So konnten wir Bilder natürlicher Umgebungen aus der *Berlin Object in Scene* (BOiS) Datenbank⁷⁶ einfügen und *areas of interest* definieren, die das Tracking-Programm bei Fixation erkennt. Die Fotografien natürlicher Umgebung zeigen Szenen aus dem Alltagsleben (z.B. ein Kühlschrank mit offener Tür). Zusätzlich ist in jedem Bild ein Gegenstand als Suchobjekt definiert (z.B. eine Packung Milch). Das Suchobjekt kann dabei in einer zu erwartenden (Milchpackung in der Kühlschranktür), in einer unerwarteten (Milchpackung auf dem Boden) Position sein oder ganz fehlen.

Ziel der Untersuchung war es, alltägliche Situationen, in denen man eine Szene nach einem Gegenstand exploriert, in ein quasi-experimentelles Versuchsdesign zu übertragen. Dafür erstellten wir mittels der Eyetracking-Software und den Bildern der BOiS-Datenbank eine Präsentation, bestehend aus 104 Bildern und 104 Instruktionen. Bevor ein Bild gezeigt wurde, erschien für drei Sekunden ein Wort (z.B. Banane). Der beschriebene Begriff sollte auf dem anschließend gezeigten Bild, welches für sieben Sekunden präsentiert wurde, gesucht werden. Zusätzlich instruierten wir die Probanden, einen grün markierten Knopf auf dem Nummernblock zu drücken, wenn sie das Objekt gefunden haben. Sollte das Objekt nicht gefunden worden sein, so war ein roter Knopf zu drücken.

Unsere zu messenden Zielgrößen waren folgende abhängige Variablen (AV): Die Anzahl an richtig erkannten Gegenständen in Prozent (*accuracy*), die *time to first fixation-location* (TFF-L) in Sekunden und die *total fixation duration-target* (TFD-T) in Sekunden. Die TFF-L beschreibt die Zeit, die vergangen ist, bis die erwartete Zielposition

das erste Mal fixiert wurde. Die TFD-T beschreibt, wie lange das zu suchende Objekt fixiert wurde.

Wir integrierten folgende Faktoren als unabhängige Variablen (UV) in das Experiment: UV1 bezeichnet die Gruppenzugehörigkeit (HC, RRMS, PMS). UV2 beschreibt die Schwierigkeit (*complexity*) in den drei Stufen einfach, mittel und schwer (*easy, medium, difficult*). Hierfür kategorisierten wir die 104 Bilder in diesen drei Stufen. UV3 gibt die Erwartbarkeit (*expectedness*) an, in dem Sinne, ob der Gegenstand an einem erwarteten, unerwarteten Ort oder fehlend ist (*expected, unexpected, missing*). Somit resultierten 15 erwartet-einfache, 11 erwartet-mittlere und 9 erwartet-schwere Bilder. Die Kategorie *unexpected* gliederte sich in 12 einfache, 12 mittlere und 11 schwere Abbildungen. Die Bedingung *missing* teilt sich in 13 einfache, 10 mittlere und 11 schwere Fotografien.

Auf jedem Bild definierten wir zusätzlich über die Programmsoftware sog. *areas of interest* (AOI). Dabei handelte es sich für die Bedingungen *expected* und *unexpected* um die Markierung des Zielobjektes (*target*) in 2,5-maliger Vergrößerung der ursprünglichen Größe des Zielobjektes. Über alle Faktoren hinweg definierten wir die erwartete Lokalisation (*location*). Diese AOIs dienten der Software zur Erkennung der zu messenden Bereiche. Für *location* und *target* wurden die Zeiten für TFF-L und TFD-T berechnet.

Vor jeder Testung kalibrierten wir den Eyetracker für den jeweiligen Probanden solange, bis optimale Testbedingungen vorlagen. Die Durchführung der Aufgabe nahm ca. 20 Minuten in Anspruch.

		Level		
		Easy	Medium	Difficult
Modality	Expected	ashtray 	glue stick 	glasses 
	Unexpected	key 	bracelet 	banana 
	Missing	car key 	milk 	bottle cover 

Abbildung 2. Versuchsaufbau des Eyetracking-Experiments

Level kennzeichnet die unabhängige Variabel *complexity* in ihre drei Stufen *easy*, *medium* und *difficult*. *Modality* bezeichnet den Faktor *expectedness* in seine drei Stufen erwartet, unerwartet und fehlend. Die farblich markierten Bereiche sind definierte *area of interests* (grün: *location* in der der Gegenstand zu erwarten ist, rot: Ort an dem das Zielobjekt – *target* – zu finden ist). Die AOIs sind in der Programmierung definiert, im Testablauf nicht zu sehen.

Die Daten wurden aus der ET-Software extrahiert, mit Matlab⁷⁷ aufbereitet und durch das *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)⁷⁸ analysiert. Als allgemeine und klinische Parameter wurden Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Visus, Erkrankungsdauer, und der EDSS erhoben. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung für die AV 1-3 (ACC, TFF-L, TFD-T). Weiter berechneten wir drei ANOVAs (eine ANOVA pro AV, d.h. getrennt für TFF-L, TFD-T und ACC) mit Messwiederholungen, um Faktoren- und Gruppeninteraktionen zu untersuchen. Als Faktoren benutzen wir die UVs *complexity*, *expectedness* sowie die Gruppenzugehörigkeit (HC, RRMS, PMS). Um auf Gruppenunterschiede zu testen, verwendeten wir einen Post-hoc-t-Test für jede ANOVA. Um einen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Eyetracking-Daten herzustellen, berechneten wir für den SDMT, in dem MS-Patienten signifikant schlechter abschnitten als gesunde Kontrollen, eine lineare Regression (AV: SDMT-Z-Wert; Prädiktoren: Anzahl der Bildungsjahre, Alter, Erkrankungsdauer und TFF-L, TFD-T, ACC.) Als Letztes nutzten wir eine logistische Regression um zu testen, ob anhand der Eyetracking-Daten eine Vorhersage über die Gruppenzugehörigkeit (RRMS oder PMS) getroffen werden kann (AV: RRMS und PMS; UV: TFF-L, TFD-T, ACC, Alter, Anzahl der Bildungsjahre und die Erkrankungsdauer.)

2.6. Becks Depressions-Inventar

Becks Depressions-Inventar (BDI)⁷⁹ wurde verwendet, um den konfundierenden Einfluss einer möglicherweise zugrundeliegenden Depression zu kontrollieren. Das BDI ist ein klinisch sehr gut etablierter Test, bestehend aus 21 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Es wird ein Summenscore errechnet, der Auskunft über die Schwere einer eventuell vorliegenden depressiven Symptomatik gibt. Die Rohwerte des BDIs wurden als Kovariaten in Teile unserer Analysen aufgenommen, um eventuelle depressive Symptome als Störvariable zu kontrollieren.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische und neuropsychologische Auswertung

Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des Geschlechts (Chi-Quadrat-test, $p > 0,05$). Der Visus des linken Auges der PMS Patienten ist signifikant schlechter als der der HC (ANOVA, HC > PMS Post-hoc-t-test, $p = 0,006$). Allerdings besteht keine Korrelation des Visus mit den Testergebnissen der Illusionsbedingung (SOA 300 und 500 ms). Auch die Analyse zwischen dem Visus des linken und rechten Auges mit der *number of failed test* und dem globalen Z-Score ergaben keinen korrelativen Zusammenhang.⁷⁴

Die neuropsychologische Auswertung erbrachte keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich des relativen VAS-Scores ($p > 0,05$). Somit ist nicht von einer MS spezifischen Gruppen abhängigen Fatigue-Entwicklung auszugehen.⁷⁴

Die einzelnen univariaten ANOVAs zeigten unter Kontrolle von Alter, Anzahl der Bildungsjahre, Wortschatz und Depression signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der folgenden Tests (in Klammern aufgeführt die jeweiligen Ergebnisse der posthoc-Tests, die die ANOVA-Gruppenunterschiede genauer beschreiben lassen): RCFT-IR (HC > RRMS, $p < 0,05$), SDMT (HC > RRMS > PMS, $p < 0,05$), VLMT total (HC > RRMS, $p < 0,05$, HC > PMS, $p < 0,05$) und RWTp (HC > RRMS, $p < 0,05$, HC > PMS, $p < 0,05$). Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche verblieb nur der Gruppenunterschied im SDMT signifikant (HC > RRMS > PMS, Type III Quadratsumme = 1327.001, F-Wert = 7.728, $p < 0.005$). Die *number of failed tests* unterscheidet sich nicht signifikant zwischen RRMS- und PMS-Patienten.⁷⁴

Tabelle 3. Neuropsychologische Daten.

Mean = Mittelwert, Std. dev. = Standardabweichung Die Tabelle entstammt unserer Publikation⁷⁴ und ist für diese Arbeit angepasst. ©Frontiers in Neurology

Variablen	HC mean (30 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (29 w, 10 m)	RRMS std. dev.	PMS mean (11 w, 5 m)	PMS std. dev.
VAS relativer Score	-0.03	0.21	-0.17	0.33	-0.02	0.78
RCFT_IR (Rohwert)	22.60	5.44	17.71	7.94	14.78	7.48
SDMT (Rohwert)	54.65	10.61	46.00	12.14	33.13	9.68
VLMT total (Rohwert)	60.33	7.97	54.21	8.59	50.06	9.10
VLMT 5-7 (Rohwert)	0.60	1.57	1.10	2.17	0.94	1.84
PASAT (Rohwert)	9.41	6.73	16.56	11.22	26.00	16.77
TMT-A (Rohwert)	26.73	8.61	37.72	15.20	46.88	18.07
TMT B/A (Rohwert)	2.27	0.67	2.15	0.92	2.39	0.65
RWTP (Rohwert)	26.25	6.25	20.36	6.38	18.75	6.47
RWTs (Rohwert)	39.60	9.40	31.49	9.14	31.56	10.68
WST (Rohwert)	34.13	2.67	28.90	7.07	29.38	8.94
BDI	3.78	4.44	8.92	7.27	14.73	9.97
WST (Z-Score)	0.78	0.55	0.11	0.68	0.29	0.71

3.2. Sound-Induced Flash Illusion

Die ANOVA über die unimodalen Bedingungen ergab sowohl einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren „Modalität“ und „SOA“ als auch eine signifikante Interaktion zwischen diesen (s. Tabelle 4). Die Testprobanden gaben mehr korrekte Antworten in der auditorischen Bedingung über alle SOAs und Subgruppen (Haupteffekt „Modalität“). Der Haupteffekt „SOA“ beschreibt, dass bei einem größeren Interstimulus-Intervall mehr korrekte Antworten gegeben wurden. Die Interaktion zwischen Modalität und SOA erklärt, warum die Probanden in der auditorischen Bedingung besser abgeschnitten haben: Ab einem SOA von 150 ms wird auditorisch eine sehr hohe Genauigkeit erreicht. Der Haupteffekt „Gruppe“ ist nicht signifikant. Es gab keine Interaktion der anderen unabhängigen Faktoren mit dem Faktor „Gruppe“.⁷⁴

Tabelle 4. SiFI Unimodale ANOVA mit Messwiederholungen

Faktoren Modalität (Stufen: visuell und auditorisch), SOA (Stufen: 0 ms, 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500ms), Faktor Gruppe (Stufen RRMS, PMS und HC). Wir verwendeten die Huynh-Feld-Korrektion bei Verletzung der Sphärizität. ns = nicht signifikant. Die Tabelle ist zu Teilen unserer Publikation⁷⁴ entnommen und für diese Arbeit angepasst. ©Frontiers in Neurology

Hauptfaktor/Interaktion	Type III Quadratsumme	F-Wert	Signifikanz
Modalität	1.613	16.436	< 0.001
SOA	49.797	190.400	< 0.001
Gruppe	0.158	0.441	n.s.
Modalität x Gruppe	0.055	0.283	n.s.
SOA x Gruppe	0.198	0.379	n.s.
Modalität x SOA	5.149	23.516	< 0.001
Modalität x SOA x Gruppe	0.399	0.911	n.s.

Die ANOVA über die bimodalen Bedingungen erbrachte signifikante Haupteffekte der Faktoren „Bedingungen“ (Kontrolle 1, Kontrolle 2 und Illusion) und der „SOA“. Die höchste Genauigkeit (*accuracy*) wurde in der Bedingung Kontrolle 1 gefolgt von Kontrolle 2 und der Illusion erreicht (Haupteffekt „Bedingung“, Post-hoc-t-Test $p < 0.05$). Der Haupteffekt „SOA“ beschreibt, dass bei größeren Interstimulus-Intervallen eine höhere Genauigkeit erreicht wurde (Haupteffekt „SOA“, Post-hoc-t-Test $p < 0.05$). Herauszuheben ist die signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Bedingung“ und Gruppe ($p < 0.05$). Um diese weiter aufzuschlüsseln, rechneten wir eine Post-hoc-t-Test-Analyse mit den Gruppen RRMS, PMS und HC. Diese zeigte, dass PMS-Patienten gegenüber HC signifikant weniger korrekte Antworten gaben (durchschnittliche Genauigkeit für PMS = 0.56 gegenüber HC = 0.75, $p < 0.05$ unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche). Der Faktor „Gruppe“ war nicht signifikant. Auch die Interaktion Bedingung*SOA*Gruppe erreichte keine Signifikanz. Wir vermuteten auch in unserer Testpopulation einen Gruppenunterschied, da gesunde Kontrollen bei SOAs von 150 ms keine Illusion mehr wahrnehmen, Patienten mit MCI hingegen aber die Illusion auch bei höheren SOAs erfahren⁵⁰. Daher verglichen wir zusätzlich in der Illusionsbedingung die Gruppen separat mittels dem nicht parametrischen Mann-Whitney U-Test für die SOAs 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500

ms. Dieser ergab, dass PMS- Patienten gegenüber HCs in allen SOAs eine signifikant niedrige Genauigkeit (*accuracy*) zeigten und somit die Illusion auch bei größeren SOAs wahrnehmen. Nach Verwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche blieben die SOAs 300 ms und 500 ms signifikant ($p < 0.05$).⁷⁴

Tabelle 5. SiFI-Ergebnisse der bimodalen ANOVA mit Messwiederholungen

Faktoren Kondition (Stufen Illusion, Kontrolle 1 und Kontrolle 2), SOA (Stufen: 0 ms, 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms und 500ms) und Gruppe (Stufen: RRMS, PMS, HC). Wir verwendeten die Huynh-Feld-Korrektur bei Verletzung der Sphärizität. Nicht signifikant = ns. Die Tabelle ist zu teilen unserer Publikation⁷⁴ entnommen und für diese Arbeit angepasst.

©Frontiers in Neurology

Hauptfaktor/Interaktion	Type III Quadratsumme	F-Wert	Signifikanz (p- Wert)
Kondition	24.494	86.416	< 0.001
SOA	16.530	107.444	< 0.001
Gruppe	1.093	2.602	n.s.
Kondition x Gruppe	1.593	2.810	0.049
SOA x Gruppe	.254	.824	n.s.
Kondition x SOA	18.317	50.582	< 0.001
Kondition x SOA x Gruppe	.834	1.151	n.s.

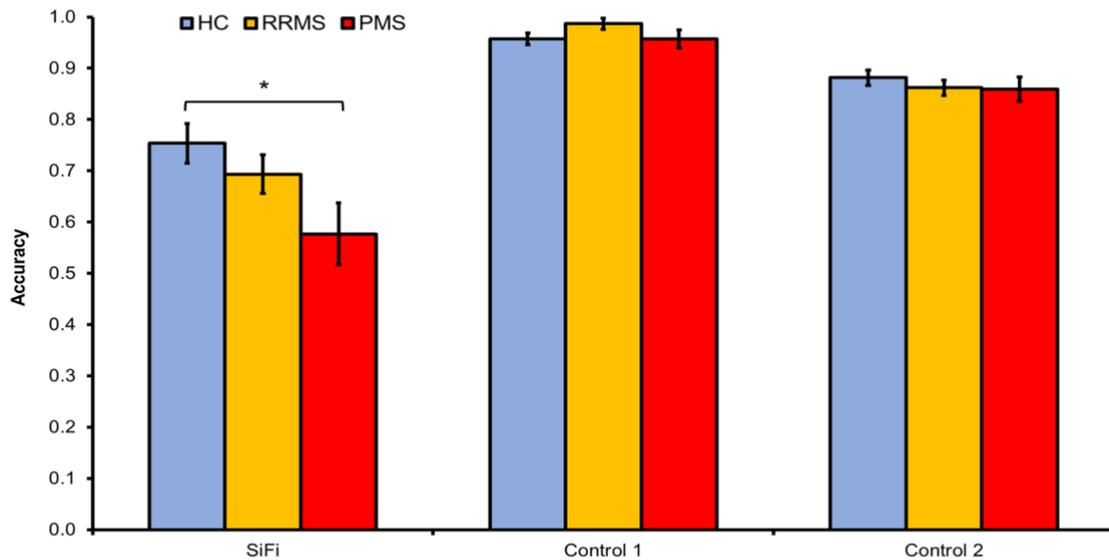


Abbildung 3. Genauigkeit (accuracy) für die bimodalen Bedingungen der SiFi MS-Patienten nahmen die Illusion häufiger wahr, was einer geringen Genauigkeit (Accuracy) entspricht (Bimodale ANOVA, Interaktion „Kondition * Gruppe“, $p < 0.05$). Der Post-hoc-t-Test ergab einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen PMS-Patienten und HCs ($p < 0.05$, Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche). Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes. Die Abbildung ist unserer Publikation⁷⁴ entnommen. ©Frontiers in Neurology

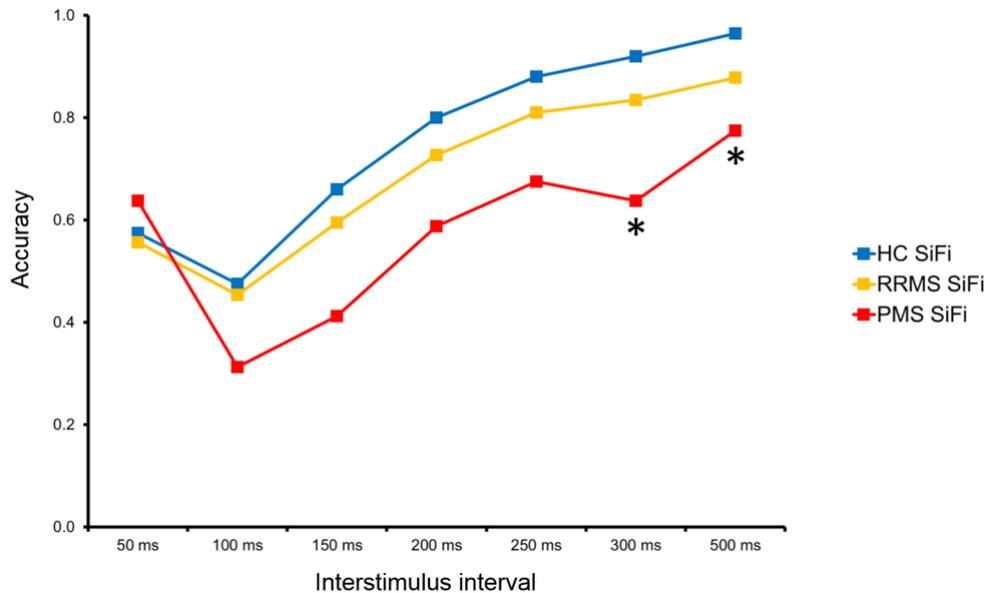


Abbildung 4. Genauigkeit (accuracy) in Bezug auf die Interstimulus-Intervalle (SOAs) in der Illusionsbedingung für den Faktor „Gruppe“ (HC, RRMS, PMS). PMS-Patienten haben eine signifikant geringere *accuracy* in der Illusionsbedingung bei einem SOA von 300 ms und 500 ms ($p < 0.05$ unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur). Die Abbildung entstammt unserer Publikation⁷⁴ zum Thema SiFI. ©Frontiers in Neurology

Um Zusammenhänge zwischen kognitiver Beeinträchtigung und SiFI herzustellen, berechneten wir zwei lineare Regressionen (Model 1 und Model 2) innerhalb der MS Population. In der Ersten verwendeten wir die *number of failed tests* als abhängige Variable und Alter, Anzahl der Bildungsjahre, WST-Z-Score, BDI, den relativen VAS-Score und die in der ANOVA über die bimodale SiFI Bedingung signifikanten SOAs 300 ms und 500 ms als Prädiktoren. Dabei konnten wir feststellen, dass die Genauigkeit (accuracy) bei einem SOA von 500 ms ein signifikanter Prädiktor für die abhängige Variabel *number of failed tests* ist ($t = -2.826$, partielle Korrelation - 0.374, $p = 0.007$). Ansonsten gab es keine signifikanten Prädiktoren (s. Tabelle 6).⁷⁴

Tabelle 6. Ergebnisse der stufenweisen linearen Regression (Model 1)

Ein vermehrtes Wahrnehmen der Illusion bei einer SOA von 500 ms ist ein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte *number of failed tests* (abhängige Variable). Die Tabelle ist zu Teilen aus unserer Publikation⁷⁴ entnommen und wurde für diese Arbeit angepasst. ©Frontiers in Neurology

Model	R	R square	F change	significance	
1	0.374	0.140	7.988	0.007	
Variable	B (unstandardized)	Std. error	t	significance	partial correlations
konstant	5.076	0.826	6.143	< 0.001	
illusion SOA 500 ms	-2.577	0.912	-2.826	0.007	-0.374
Alter			-1.770	0.083	-0.247
Anz. Bildungsjahre			-1.869	0.068	-0.261
BDI Rohwert			-0.836	0.407	-0.120
WST-Z-Score			-0.347	0.730	-0.050
VAS Relative Score			-0.626	0.534	-0.090
illusion SOA 300 ms			-0.172	0.864	-0.025

Unsere Model 2 lineare Regression testete den Zusammenhang zwischen dem globalen Z-Score als abhängige Variable und die Genauigkeit des größten SOA 500 ms, Alter, Bildungsjahre, WST- Z-Score, BDI, relativen VAS- Score und der Erkrankungsdauer als Prädiktoren. Die Model 2 Regression erreichte Signifikanz (R= 0.572, R-Quadrat = 0.328, p = 0.012). Die unabhängigen Variablen Genauigkeit beim SOA von 500 ms (t = 2.163, p = 0.036) und Anzahl der Bildungsjahre (t = 2.028, p = 0.049) waren signifikant.⁷⁴

Tabelle 7. Ergebnisse der linearen Regression (Model 2)

Abhängige Variable ist der globale Z-Score. Signifikante Prädiktoren sind der SOA 500 ms und die Anzahl der Bildungsjahre. Die Tabelle ist zu Teilen unserer Publikation⁷⁴ entnommen und für diese Arbeit angepasst. ©Frontiers in Neurology

Model	R	R square	F change	significance	
2	0.572	0.328	2.994	0.012	
Variable	B (unstandardized)	Std. error	t	significance	partial correlations
konstant	-3.824	1.222	-3.129	0.003	
illusion SOA 500 ms	0.527	0.244	2.163	0.036	0.313
Alter	0.011	0.006	1.970	0.055	0.288
Anz. Bildungsjahre	0.179	0.088	2.028	0.049	0.295
BDI Rohwert	0.009	0.008	1.157	0.254	0.174
WST-Z-Score	0.052	0.107	0.486	0.630	0.074
VAS Relative Score	-0.096	0.123	-0.779	0.440	-0.118
Anz Erkrankungsjahre	-0.010	0.009	-1.136	0.262	-0.171

3.3. Eyetracking

Tabelle 6 stellt die demografischen, klinischen und neuropsychologischen Hauptcharakteristiken dar. Diese weichen leicht von der SiFI-Population ab, da bei insgesamt 8 Teilnehmern das *gaze* bei unter 50% lag. Diese wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt analysierten wir die Daten von n = 89 Probanden.

Tabelle 8. Klinische und neuropsychologische Daten der Eyetracking-Population
w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, std. dev. = Standard Abweichung

Variable	HC mean (29 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (27 w, 9 m)	RRMS std. dev.	PMS mean (8 w, 4 m)	PMS std. dev.
Alter	41.28	14.85	38.36	11.69	56.67	10.87
Anz. Bildungsjahre	13.82	0.51	13.29	0.83	13.08	1.00
Visus links	0.88	0.13	0.79	0.18	0.74	0.20
Visus rechts	0.85	0.20	0.81	0.17	0.79	0.20
Anz. Erkrankungsjahre			6.99	7.54	13.27	13.14
EDSS			2.31	1.48	4.50	1.23
VAS Relative Score	-0.03	0.22	-0.17	0.33	-0.16	0.35
RCFT_IR Rohwert	22.65	5.50	17.93	7.70	14.33	7.39
SDMT Rohwert	54.54	10.73	47.00	11.75	32.67	9.88
VLMT total Rohwert	60.31	8.07	54.08	8.87	50.08	8.13
VLMT 5-7 Rohwert	0.62	1.58	1.25	2.18	1.17	1.99
PASAT Rohwert	9.50	6.79	16.64	10.81	25.18	17.34
TMT-A Rohwert	26.77	8.72	36.33	13.68	48.17	19.95
TMT B/A Rohwert	2.29	0.67	2.19	0.95	2.86	0.40
RWTp Rohwert	26.36	6.29	20.75	6.43	18.83	7.22
RWTs Rohwert	39.82	9.41	31.72	9.39	32.17	10.29
WST Rohwert	34.18	2.68	29.08	6.76	29.33	9.98
BDI Rohwert	3.77	4.51	9.00	6.99	12.55	10.52
SDMT (z score)			-0.73	1.12	-1.56	1.34
WST (z score)	0.79	0.55	0.13	0.64	0.39	0.69

Aufgrund der abweichenden Studienpopulation kontrollierten wir abermals, ob ein Visus-Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. In unserer ANOVA mit den Faktoren HC, RRMS und PMS konnte kein Effekt zwischen den Gruppen gefunden werden ($p = 0,94$). Auch ein Post-hoc-t-Test Analyse zeigte keine Signifikanz.

Folgend werden die deskriptiven Ergebnisse der von uns gemessenen abhängigen Variablen *time to first fixation- location*, *total fixation duration- target* und *accuracy* über die unabhängigen Variablen *expectedness* und *complexity* dargestellt.

Tabelle 9. Mittelwert und Standardabweichung TFF-L in Sekunden

w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, std. dev. = Standard Abweichung

Time to first fixation location	HC mean (29 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (27 w, 9 m)	RRMS std. dev.	PMS mean (8 w, 4 m)	PMS std. dev.
easy expected	0.62	0.45	0.75	0.53	1.06	0.61
easy unexpected	1.12	0.45	1.15	0.66	1.61	0.93
easy missing	1.01	0.58	1.50	0.86	1.94	1.62
medium expected	0.89	0.41	0.89	0.46	1.19	0.78
medium unexpected	0.92	0.51	1.18	0.78	1.44	0.74
medium missing	0.95	0.74	1.25	0.90	1.14	0.76
difficult expected	0.83	0.58	1.02	0.73	1.21	0.85
difficult unexpected	0.76	0.46	0.98	0.77	0.77	0.66
difficult missing	0.89	0.87	1.31	0.89	1.68	1.11

Tabelle 10. Mittelwert und Standardabweichung TFD-T in Sekunden

w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, std. dev. = Standard Abweichung

Total fixation duration target	HC mean (29 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (27 w, 9 m)	RRMS std. dev.	PMS mean (8 w, 4 m)	PMS std. dev.
easy expected	2.28	1.42	2.30	1.31	1.04	0.63
easy unexpected	2.10	1.28	2.11	1.35	0.97	0.65
medium expected	2.01	1.23	1.99	1.33	0.72	0.38
medium unexpected	2.14	1.22	2.04	1.26	1.06	0.89
difficult expected	2.13	1.37	1.93	1.22	0.96	0.53
difficult unexpected	1.87	1.30	1.76	1.09	0.88	0.44

Tabelle 11. Mittelwert und Standardabweichung für accuracy

w = weiblich, m = männlich, mean = Mittelwert, std. dev. = Standard Abweichung, (0 = alle falsch; 1 = alle richtig)

Accuracy	HC mean (29 w, 10 m)	HC std. dev.	RRMS mean (27 w, 9 m)	RRMS dev.	std.	PMS mean (8 w, 4 m)	PMS std. dev.
easy expected	0.96	0.05	0.95	0.07		0.93	0.08
easy unexpected	0.91	0.11	0.87	0.14		0.77	0.18
easy missing	0.46	0.34	0.47	0.28		0.48	0.33
medium expected	0.98	0.05	0.92	0.11		0.81	0.21
medium unexpected	0.89	0.11	0.80	0.19		0.62	0.28
medium missing	0.38	0.32	0.38	0.28		0.36	0.29
difficult expected	0.95	0.08	0.89	0.10		0.81	0.15
difficult unexpected	0.69	0.16	0.62	0.19		0.47	0.24
difficult missing	0.35	0.35	0.34	0.28		0.41	0.37

In der *time to first fixation-location* ANOVA finden sich Haupteffekte in den Faktoren *expectedness* (Typ III Quadratsumme = 8.336, F- Wert = 9.548, $p < 0.001$) und Gruppe (Typ III Quadratsumme = 8.040, F- Wert = 3.490, $p = 0.038$). Zusätzlich ist die Interaktion *complexity * expectedness* signifikant (Typ III Quadratsumme = 5.307, F- Wert = 3.737, $p = 0,007$). Um auf Unterschiede zwischen den Gruppen zu testen, berechneten wir für den signifikanten Faktor „Gruppe“ mittels Tukey HSD einen Post-hoc t-Test (PMS > HC, $p = 0.045$).

Tabelle 12. Ergebnisse der TFF-L ANOVA mit Messwiederholungen

Wir verwendeten die Huynh-Feld-Korrektion bei Verletzung der Sphärizität und Tukey HSD als Post-hoc-t-Test. n.s. = nicht signifikant

Hauptfaktor/Interaktion	Typ III Quadratsumme	F-Wert	Signifikanz	Post-hoc-t-Test
complexity	1.678	2,611	n.s.	
expectedness	8.336	9.548	< 0.001	
group	8.040	3.490	0.038.	PMS>HC p=0,045
complexity x group	0.701	0.546	n.s.	
expectedness x group	2,278	1,305	n.s.	
complexity x expectedness	5.307	3.737	0.007	
complexity x expectedness x group	1.809	0.637	n.s.	

Die ANOVA für die Messgröße TFD-T zeigte signifikante Haupteffekte für die Faktoren *complexity* (Typ III Quadratsumme = 3.852, F-Wert = 11.164, $p < 0.001$) und Gruppe (Typ III Quadratsumme = 54.984, F-Wert = 3.342, $p = 0,040$). Die Interaktion *complexity * expectedness* (Typ III Quadratsumme = 2.614, F-Wert = 8.757, $p < 0.001$) war signifikant. Wir berechneten für den signifikanten Faktor „Gruppe“ einen Post-hoc-t-Test (PMS < HC, $p = 0.041$ und PMS < RRMS, $p = 0.045$).

Tabelle 13. Ergebnisse der TFD-T ANOVA mit Messwiederholungen.

Wir verwendeten die Huynh- Feld- Korrektion bei Verletzung der Sphärizität und Tukey HSD als Post-hoc-t-Test. n.s. = nicht signifikant

Hauptfaktor/Interaktion	Typ III Quadratsumme	F-Wert	Signifikanz	Post-hoc-t-Test
complexity	3.852	11.164	< 0.001	
expectedness	0.190	1.00	n.s.	
group	54.984	3.342	0,040	PMS<HC p=0.041 PMS<RRMS p=0.045
complexity x group	1.137	1.648	n.s.	
expectedness x group	0.313	0.822	n.s.	
complexity x expectedness	2.614	8.757	< 0.001	
complexity x expectedness x group	0.078	0,131	n.s.	

Die letzte ANOVA für die abhängige Variable *accuracy* erbrachte signifikante Haupteffekte für die Faktoren *complexity* (Typ III Quadratsumme = 1.994, F-Wert = 110.869, $p < 0.001$), *expectedness* (Typ III Quadratsumme = 26.444, F-Wert = 122.172, $p < 0.001$) sowie Gruppe (Typ III Quadratsumme = 0.877, F-Wert = 3.502, $p = 0.035$). Die Interaktionen *complexity* * Gruppe (Typ III Quadratsumme = 0.158, F-Wert = 4.383, $p = 0.002$) und *complexity* * *expectedness* (Typ III Quadratsumme = 0.914, F-Wert = 21.256, $p < 0.001$) waren signifikant. Wir berechneten für den signifikanten Zwischensubjektfaktor Gruppe einen Post-hoc-t-Test (HC > PMS, $p = 0.030$).

Tabelle 14. Ergebnisse der *accuracy* ANOVA mit Messwiederholungen

Wir verwendeten die Huynh-Feld-Korrektion bei Verletzung der Sphärizität und Tukey HSD als Post-hoc-t-Test. n.s. = nicht signifikant

Hauptfaktor/Interaktion	Typ III Quadratsumme	F-Wert	Signifikanz	Post-hoc-t-Test
complexity	1.994	110.869	< 0.001	
expectedness	26.444	122.172	< 0.001	
group	0.877	3.502	0.035	HC>PMS p=0.030
complexity x group	0.158	4.383	0.002	
expectedness x group	0.753	1.740	n.s.	
complexity x expectedness	0.914	21.256	< 0.001	
complexity x expectedness x group	0.062	0.721	n.s.	

Wir berechneten eine lineare Regression zwischen dem SDMT und den Eyetracking-Parametern der MS-Patienten, da MS-Patienten signifikant schlechter als HCs im SDMT abschnitten (s. Abschnitt 3.1, SDMT ANOVA, HC > RRMS > PMS, $p < 0.005$). In unserem Model verwendeten wir die SDMT-Z-Werte als abhängige Variable. Als Prädiktoren verwendeten wir die Anzahl der Bildungsjahre, das Alter, die Erkrankungsdauer und die Eyetracking-Daten für TFF-L, TFD-T, und ACC. Das Model erreichte Signifikanz ($p = 0,041$, F-Wert = 2,447, Quadratsumme = 18,506, $R = 0,514$, $R^2 = 0,264$). Die TFD-T ist signifikanter Prädiktor ($p = 0,004$).

Um zu analysieren, ob über das Eyetracking-Experiment zwischen remittierenden (RRMS-) und progredienten (PMS-) Patienten unterschieden werden kann, berechneten wir eine binäre logistische Regression. Unabhängige Variablen waren die Eyetracking-Parameter (TFF-L, TFD-T und ACC), Alter, Anzahl der Bildungsjahre und die Erkrankungsdauer. Abhängige Variablen waren die Gruppenzugehörigkeit RRMS und PMS. Das Model erreichte ein signifikantes Ergebnis von $p < 0.000$ (Nagelkerke $R^2 =$

0.740). Signifikante Einzelfaktoren waren TFF-L ($p = 0.046$), TFD- T ($p = 0.014$) und Alter ($p = 0.025$)

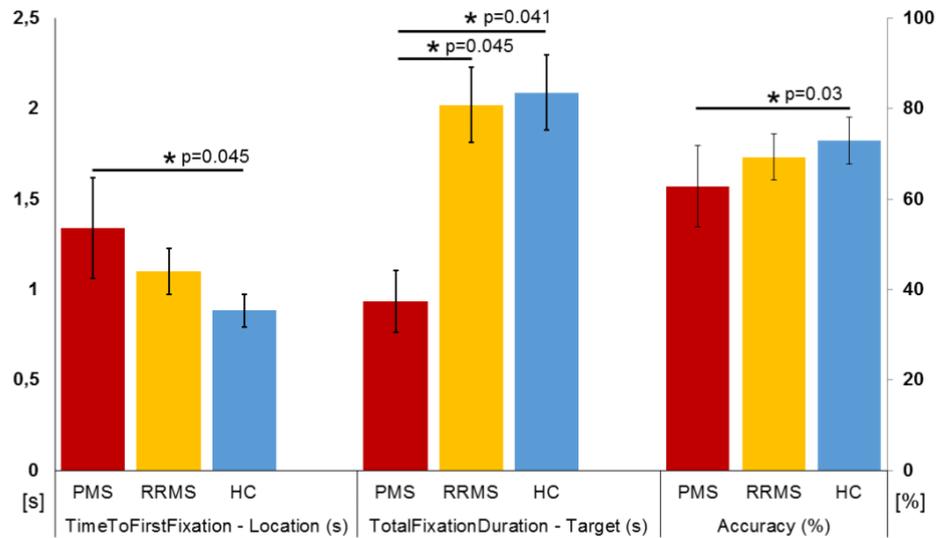


Abbildung 5. Ergebnisse des Eyetracking-Experiments

Die x-Achse zeigt die erhobenen Messgrößen *time to first fixation-location*, *total fixation duration-target* und *accuracy* über alle Gruppen. Die linke y-Achse skaliert für TFF-L und TFD-T in Sekunden. Die rechte Y-Achse skaliert für die *accuracy* in Prozent. Die Fehler-Balken stellen den jeweiligen Standardfehler dar. Angegeben sind die signifikanten Gruppenunterschiede der jeweiligen Messgrößen.⁸⁰

Tabelle 15. Vierfeldertafel

Vorhersage über die Gruppenzugehörigkeit der MS-Verlaufsform mittels Eyetracking⁸⁰

		Prädiktion durch Eyetracking		
		Gruppe		Korrektheit in %
		RRMS	PMS	
Gruppe	RRMS	34	2	94,4
	PMS	2	10	83,3
Gesamt (diagnostiziert)		36	12	91,7

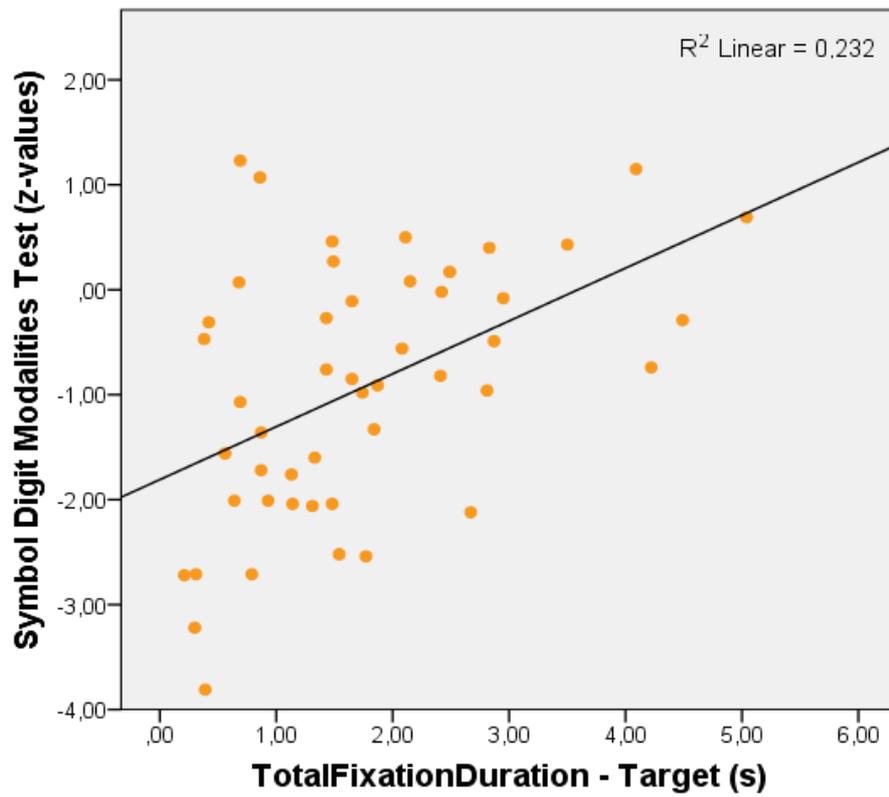


Abbildung 6. TFD-T als signifikanter Prädiktor über das Abschneiden im SDMT⁸⁰

4. Diskussion

4.1. Sound-induced Flash Illusion

4.1.1. Interpretation der klinisch relevanten Ergebnisse

MS-Patienten nahmen die Illusion des SiFIs häufiger wahr als gesunde Kontrollen. Dies zeigt sich an einer schlechteren Genauigkeit (*accuracy*) in der Illusionsbedingung (ANOVA über die bimodalen Bedingungen, signifikanter Faktor „Gruppe“, s. Abschnitt 3.2). Zusätzlich erreichten PMS-Patienten in der Illusionsbedingung eine signifikant geringere Genauigkeit bei einem SOA von 300 ms und 500 ms. Es ist davon auszugehen, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in unserer Studie einer veränderten multisensorischen Integrationsleistung bei der Illusionsbedingung unterliegen.⁷⁴

Zusätzlich konnten wir in unseren Regressionen (Model 1 und 2, s. Abschnitt 3.2) einen Zusammenhang zwischen KB und abweichender multisensorischer Integrationsleistungen finden. So ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit, die SiFI-Illusion bei einem SOA von 500 ms wahrzunehmen, ein Prädiktor für eine erhöhte Anzahl an *number of failed tests* in der neuropsychologischen Testung und einer global eingeschränkten kognitiven Leistung (Globaler-Z-Score). Dies ist als starker Hinweis darauf zu deuten, dass eine eingeschränkte multisensorische Integrationsleistung ein Abbild von KB bei MS darstellen kann.⁷⁴

4.1.2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

Wir erklären uns die aberrante multisensorische Integrationsleistung der MS-Patienten durch veränderte kortikale Integrationsprozesse zwischen auditorischen und visuellen Bereichen. Wie in der Einleitung erwähnt, zeigten Shams et al. in ihrer MEG-Studie eine auditorisch assoziierte Veränderung des visuellen Kortex bei gesunden Kontrollen 35-65 ms nach Präsentation des visuellen Stimulus.⁸¹ Zusätzlich gehen de Haas et. al davon aus, dass Probanden, die ein geringeres Volumen an grauer Substanz im frühen visuellen Kortex aufweisen, die Illusion mit höherer Wahrscheinlichkeit wahrnehmen.⁸² Wie bereits dargestellt, ist Volumenminderung – also Atrophie – eine

typische neuropathologische Erscheinung der MS. So könnte die strukturelle Veränderung in auditorischen und visuellen kortikalen Bereichen die veränderte perzeptuelle Illusionswahrnehmung erklären. Allerdings würde dies vermuten lassen, dass MS-Patienten signifikant schlechter in den unimodalen Bedingungen (auditorisch, visuell) und in den Kontrollbedingungen abschneiden. Dies lässt sich anhand unserer Daten nicht zeigen. Einer Studie von Michail und Keil zufolge ist davon auszugehen, dass eine höhere kognitive Belastung, wie die Integration von zwei Stimuli, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit mit sich bringt, die Illusion des SiFIs öfters wahrzunehmen. Dies erklärt, dass die an der Studie beteiligten MS-Patienten in der Illusionsbedingung schlechter abschnitten als in allen anderen Bedingungen. Außerdem bringen Michail und Keil auch zum Ausdruck, dass die SiFI einem Top-down-Prozess unterliegt, was eine mögliche Verbindung zwischen KB und eingeschränkter multisensorischer Integrationsleistung aufzeigt.⁸³ Dies führt zur Frage, warum aberrante multisensorische Integrationsleistung und KB eine Korrelation zueinander aufzeigen. Wir gehen von einer Beteiligung höherer crossmodaler kortikaler Areale bei multisensorischer Integration aus. So maßen Shams et al. illusionsbedingte MEG Aktivität auch in anterioren frontalen Kortexarealen.⁸¹ Weiter zeigten Keil et al., dass der Illusionswahrnehmung Alpha- und Beta-Band-Aktivität in visuellen, auditorischen, parietalen und frontalen kortikalen Arealen vorausgehen.⁴⁶ Insgesamt erhärten die in der Einführung angeführten Studien von Balz et al.⁴⁸ und Mishra et al.⁴⁴ die Annahme, dass die SiFI höherer crossmodaler kortikaler Verrechnung unterliegt.

Bei MS-Patienten sind zwei Mechanismen vorstellbar, die das gleichzeitige Auftreten von KB und eingeschränkter multisensorischer Integrationsleistung erklären können. Zum Einen könnte durch Schäden der weißen Substanz eine eingeschränkte Konnektivität zwischen Kortex-Arealen vorliegen, die sowohl crossmodalen, integrativen als auch kognitiven Prozessen unterliegen.⁸⁴⁻⁸⁶ Zum Anderen können Läsionen der grauen Substanz als direkte Schäden kortikaler Areale ebenso gut die crossmodale Integrationsleistung und kognitive Funktionen vermindern. Kortikale Läsionen in der MS sind assoziiert mit kognitiver und physischer Beeinträchtigung.^{87,88} Weiter sind kortikale Läsionen als MS-typisch eingeordnet worden und können für die Beurteilung der Kriterien der räumlichen Dissemination bei der Stellung der MS-

Diagnose verwendet werden.⁸⁹ Folglich können die zwei grundlegenden Pathomechanismen der MS (die Schädigung der grauen und der weißen Substanz) sowohl die herabgesetzte Integrationsleistung multisensorischer Prozesse als auch das Auftreten von KB erklären. Die von uns im Rahmen der Studie gezeigten Zusammenhänge zwischen SiFI-Daten und kognitiver Testleistung spiegeln dies wider.

Es bleibt zu klären, inwieweit unsere Ergebnisse zu anderen klinischen Populationen passen, bei denen die multisensorische Integrationsleistung mittels SiFI gemessen wurde. Ambivalente Ergebnisse wurden beispielsweise bei Patienten mit autistischen Störungen gefunden. So kamen Foss-Feig et al. zur Erkenntnis, dass Patienten mit Autismus-Spektrum-Erkrankungen ein erweitertes TBW aufweisen, was mit einer verstärkten Wahrnehmung der Illusion auch bei höheren SOAs einhergeht.⁹⁰ Konträr hierzu kamen van der Smagt et al. zur Annahme, dass Autismus-Spektrum-Erkrankungen eher mit einem engeren TBW einhergehen, was für eine verminderte Wahrnehmung der Illusion spräche.⁹¹ Ähnlich zeigen Patienten mit Schizophrenie⁹² und Migräne⁹³ eine verminderte Wahrscheinlichkeit die SiFI wahrzunehmen. Vermutet wird hierbei, dass die Hyperexzitabilität im visuellen Kortex das TBW verkleinert. Da bei MS eher von einer verminderten Exzitabilität im visuellen Kortex auszugehen ist, passen diese Ergebnisse zu unserer Annahme, dass MS-Patienten ein verbreitertes TBW aufweisen. Unterstützend hierzu zeigten Chan et al., dass Patienten mit MCI ebenfalls ein vergrößertes TBW aufweisen.⁵⁰ Da MCI-Patienten ähnliche KB, wie MS Patienten aufweisen können, kann davon ausgegangen werden, dass unsere Testergebnisse in den aktuellen Tenor der Forschung passen.⁵¹

Darüber hinaus scheint die SiFI keine Lerneffekte bei mehrfacher Testung aufzuweisen.⁵² Diese Erkenntnis und die Tatsache, dass die SiFI sprachunabhängig, zeit- und ressourcensparend ist, sowie mit kognitiver Leistung korreliert, machen die SiFI zu einem geeigneten Screening-Verfahren für die Testung von KB bei MS.

4.1.3. Fazit und Limitationen

Die SiFI kann eine vollwertige neuropsychologische Testung nach jetzigem Wissenstand nicht ersetzen. Vielmehr könnte das Verfahren in Zukunft als Screening-Verfahren im ambulanten und stationären Setting eingesetzt werden, da es zeit- und

ressourcensparend ist. Darüber hinaus bestehen keine Lerneffekte oder Sprachabhängigkeit. Patienten, die die Illusion auch bei größeren SOAs wahrnehmen, sollten unserer Einschätzung nach weiterer neuropsychologischer Testung unterzogen werden, da in diesem Fall kognitive Dysfunktionen zu vermuten wären.

Eine Limitation dieser Studie ist die Stichprobengröße. Besonders die Gruppe der PMS-Patienten mit $n = 16$, ist in ihrer Größe kritisch zu sehen. Außerdem korrigierten wir die gerechneten ANOVAs mittels multipler Messwiederholungen und benutzten für weitere Berechnungen die stark konservative Bonferroni-Korrektur. Durch unsere Stichprobengröße und strengen Korrekturen sind unsere Ergebnisse zwar als valide anzusehen, doch können anderweitige Gruppenunterschiede oder Effekte verloren gegangen sein. So konnten wir in der neuropsychologischen Testung nur einen Gruppenunterschied im SDMT feststellen. Größere neuropsychologische Studien bei MS lieferten, Evidenz für KB in weiteren Domänen. Des Weiteren flossen in unsere Analyse die Angaben über eventuell eingenommene DMDs nicht mit ein. Daher ist eine Wiederholung der Studie in einem größeren, ggf. multizentrischen Ansatz empfehlenswert.

Zweitens leiden MS-Patienten meistens unter Einschränkungen der Sehfähigkeit. Da wir allerdings nur einen Gruppenunterschied zwischen HC und PMS-Patienten für den Visus des linken Auges gefunden haben und es keine signifikanten Gruppenunterschiede im Faktor Gruppe in den unimodalen Bedingungen gab, gehen wir nicht davon aus, dass ein unterschiedliches Sehvermögen unsere Daten beeinflusst. Letztlich ist anzunehmen, dass ein einfacher visueller Reiz, wie ein Lichtblitz auf einem Computerbildschirm bei schwarzem Hintergrund aus Nahdistanz, vermutlich auch bei Vorliegen von Visus-Einschränkungen zu erkennen ist.

Abschließend ist festzuhalten, dass durch die hohe Prävalenz von KB bei MS und der damit verbunden negativen Auswirkungen auf das Alltags- und Berufsleben, die Notwendigkeit besteht, durch robuste Screening-Verfahren KB möglichst früh zu detektieren. Die SiFI könnte hierfür als Paradigma der multisensorischen Integration einen Beitrag leisten. So sind wir nach bestem Wissen die Ersten, die einen Zusammenhang zwischen veränderter multisensorischer Integration und kognitiven Beeinträchtigungen bei MS-Patienten aufzeigen konnten. Es wäre auf Basis unserer

Arbeit erstrebenswert, eine Studie mit größerer Stichprobenanzahl durchzuführen, um genauere Cut-off-Werte zu ermitteln. Sollte die SiFI in den klinischen Alltag integriert werden können, wäre dies als großer Fortschritt für Patienten und behandelndes Personal zu sehen, da die SiFI ein einfaches, schnelles, kostengünstiges und valides Verfahren darstellt, um den kognitiven Zustand zu überprüfen. MS-Patienten könnten durch verbesserte Screenings mittels SiFI langfristig von einer optimierten Therapie und folglich höherer Lebensqualität profitieren.

4.2. Eyetracking

4.2.1. Zusammenfassung der klinisch relevanten Ergebnisse

Unsere erste Hypothese, dass die TFF-L bei MS-Patienten im Vergleich zu HCs verlängert ist, konnte bestätigt werden. Durch eine Inspektion der Mittelwerte ist zu erkennen, dass MS-Patienten insgesamt schlechtere Werte erzielen als gesunde Kontrollen. Allerdings ist der Unterschied zwischen PMS-Patienten und HCs größer als zwischen HCs und RRMS-Patienten. Dies bestätigt die TFF-L ANOVA. Der Faktor Gruppe erreicht signifikantes Niveau, was zeigt, dass die Gruppenzugehörigkeit (HC, RRMS, PMS) Einfluss auf die TFF-L nimmt. Im Post-hoc-t-Test konnten wir zeigen, dass PMS-Patienten gegenüber HCs signifikant länger brauchen, bis der Ort, an der der Gegenstand zu erwarten gewesen wäre, fixiert wird.

Die zweite Hypothese, dass die TFD-T bei MS-Patienten im Vergleich zu HCs kleiner ist, konnte ebenfalls bestätigt werden (TFD-T ANOVA, signifikanter Faktor Gruppe). Zusätzlich unterscheiden sich PMS-Patienten signifikant von RRMS-Patienten und HCs. MS-Patienten scheinen das gefundene *target* insgesamt kürzer zu fixieren als HCs.

Drittens zeigen MS-Patienten eine geringere Antwortgenauigkeit (*accuracy*). Der Faktor „Gruppe“ der ACC ANOVA ist signifikant. Zusätzlich konnten wir im Post-hoc-t-Test feststellen, dass PMS-Patienten eine signifikant geringere Genauigkeit aufweisen als HCs. So ist die Aussage, ob der Gegenstand auf dem Bild zu finden ist, bei nur 63% der PMS-Patienten korrekt. Das visuelle Suchverhalten von gesunden Kontrollen ist in unserer Studie zielsicherer als das von MS-Patienten.

Viertens konnten wir zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen neuropsychologischer Testperformance und visuellem Suchverhalten besteht, da unsere lineare Regression zwischen den Eyetracking-Parametern und dem SDMT signifikant ist. Den SDMT verwendeten wir exemplarisch für unsere neuropsychologische Testbatterie, da dieser zwischen gesunden Versuchspersonen und MS-Patienten diskriminierte (s. Abschnitt 3.1).

Fünftens kann das visuelle Suchverhalten mit hoher Sicherheit die Gruppenzugehörigkeit zwischen RRMS- und PMS-Patienten vorhersagen (s. binäre logistische Regression in Abschnitt 3.1) Einschränkung muss hinzugefügt werden, dass als konfundierende Variable das Alter der Patienten ebenfalls signifikantes Niveau erreicht und die Anzahl der PMS-Patienten sehr gering ist.

4.2.2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

An der neuronalen Basis von visuellen Suchaufgaben sind viele kognitive Fähigkeiten, wie exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, (Arbeits-) Gedächtnis und visuospatiale Kompetenzen beteiligt. Es kommt zur Aktivierung von höheren kortikalen Netzwerken in frontalen, temporalen, parietalen und okzipitalen Bereichen. Zusätzlich kann mittels Eyetracking ein Rückschluss auf das okulomotorische Verhalten des Patienten gewonnen werden. Okulomotorische Störungen sind bei MS-Patienten ein häufiges Symptom, das mitunter von prognostischer und therapeutischer Wichtigkeit sein kann. Diese Auflistungen zeigen, dass visuelle Suchaufgaben unter Erfassung der Augenbewegung ein nützlicher Screening- und Verlaufsparemeter bei MS-Patienten sein können.^{56, 93-96}

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass das visuelle Suchverhalten von MS-Patienten auf Bildern natürlicher Umgebungen sich von dem gesunder Kontrollen unterscheidet. MS-Patienten brauchen dabei länger bis der Ort, an dem der Gegenstand zu erwarten ist, fixiert wird. Sie fixieren den gefundenen Gegenstand kürzer und können im Vergleich nur mit geringerer Genauigkeit angeben, ob der gesuchte Gegenstand vorhanden ist oder nicht. Unsere Ergebnisse sind vereinbar mit den Erkenntnissen der bisher geleisteten Forschungsarbeit zu diesem Thema. Utz et al. zeigten in ihrer visuellen Suchaufgabe, dass Reaktions- und Bewegungszeit besser zwischen MS-Patienten und

HCs diskriminieren als konventionelle neuropsychologische Tests, wie der PASAT. Weiter zeigte die Forschungsgruppe, dass ihre Suchaufgabe bei Wiederholung weniger Praxiseffekte zeigt als die verwendeten neuropsychologischen Tests. In ihrer Suchaufgabe benutzten Utz et al. einfache Stimuli, wie Buchstaben in unterschiedlichen Farben. Weiter benutzten die Forscher um Utz keinen Eyetracker, sondern maßen Reaktions- und Bewegungszeiten (Berühren des Ziels auf einem Touchpad). Somit unterlagen Utz et al. dem Bias, dass körperliche Beeinträchtigungen einen Einfluss auf gemessene Zeiten genommen haben könnten. Wir konnten in unserem Experiment zeigen, dass die TFF-L verlängert ist und können daher die Aussage von Utz et al. insofern unterstützen, dass MS-Patienten verlängerte Suchzeiten benötigen, ohne dass körperliche Beeinträchtigungen unsere Ergebnisse verfälschen.⁵⁵

Die Arbeitsgruppe um Fielding et al. untersuchte in ihren Studien das okulomotorische Verhalten von MS-Patienten mittels Eyetracker. Im Mittelpunkt der Untersuchungen stand die Analyse von Sakkaden. Verwendet wurden Paradigmen zu Antisakkaden, Gedächtnis-geleiteten Sakkaden (*memory guided tasks*) und Hinweis-geleiteten Sakkaden (*endogeneuos cue tasks*). Zusammenfassend zeigten Fielding et al. über alle Paradigmen hinweg, dass MS-Patienten und Patienten mit *clinically isolated syndrome* (CIS) eine höhere Error-Rate haben (z.B. Blick zur falschen Seite) und eine verlängerte Latenz aufweisen (HCs führen eine Sakkaden-Bewegung früher aus als MS- oder CIS-Patienten). Auch konnten Fielding et al. einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischer Testung und Sakkaden-Performance finden. Besonders die Testleistung des SDMTs und PASATs korrelieren mit der Error-Rate und Latenz. Unsere Studienergebnisse können im Einklang zu diesen Ergebnissen gesehen werden. Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Generierung von Sakkaden Grundlage von visuellen Suchaufgaben. Die erhöhte Error-Rate in Fieldings Arbeiten können wir mit unserer geringeren Genauigkeit (*accuracy*) von MS-Patienten in Relation setzen. Mehr noch führen längere Latenzen zu verlängerten Suchzeiten, was wir anhand der TFF-L gezeigt haben. Unsere Eyetracking-Daten zeigen zugleich eine Korrelation mit dem SDMT. Es scheint uns demnach gelungen zu sein, die Ergebnisse eines gut konzipierten abstrakten Experiments, in einem der Realität näherkommenden Experiment wie unserem zu reproduzieren. Zusätzlich sind Antisakkaden neuronal gut verstandene Prozesse, die

höheren kortikalen Netzwerken unterliegen. Eine besondere Rolle nimmt hier der dorsolaterale präfrontale Kortex ein, der zusammen mit dem parietalen Augengfeldern und thalamokortikalen Schleifen für die Inhibition von reflexiven, unwillkürlichen Sakkaden zuständig ist. Außerdem scheint die Leistung von *memory guided tasks* bei MS- Patienten mit zerebellaren Dysfunktionen zu korrelieren.^{53, 54, 56, 97, 99}

In Anbetracht der bisher geleisteten Forschungsarbeit und unserer Studie zufolge liegt der Schluss nahe, dass die okulomotorische Leistung einen Rückschluss auf den kognitiven Zustand geben kann. Vielmehr noch gibt es Tendenzen, die der Okulomotorik als komplexes kognitives und motorisches System die Fähigkeit zusprechen, als Screening-Verfahren, Verlaufsparemeter und sogar als Biomarker der Erkrankung zu fungieren.^{56, 96, 97, 99}

Clough et al. zeigten in einer Studie, dass verlängerte Sakkaden-Latenzen mit der Erkrankungsdauer korrelieren, jedoch der *expanded disability status scale* (EDSS) keinen Zusammenhang mit der Error-Rate oder der Latenzen aufzeigt. Der EDSS ist ein klinisch sehr gut integriertes Maß zur Einschätzung der körperlichen Beeinträchtigung der MS, welcher als Verlaufsparemeter benutzt wird.¹⁰¹ In der gleichen Studie konnte auch der PASAT nicht zwischen Patientengruppen unterscheiden und auch keinen Zusammenhang zur Erkrankungsdauer herstellen.¹⁰⁰

In einer longitudinalen Studie über zwei Jahre zeigten Fielding et al. unter Verwendung von Antisakkaden, dass sich die Error-Rate, Latenz und Genauigkeit bei MS-Patienten verschlechtern, wohingegen EDSS-Werte weitestgehend unverändert blieben, die ansonsten oft für Krankheitsfortschritt diskreminieren.⁹⁸

Interessanterweise konnte in einer Studie zu Hinweis-geleiteten-Sakkaden gezeigt werden, dass CIS-Patienten mit einem EDSS von null eine bis zu zwei Standardabweichungen größere Sakkaden-Latenz aufweisen als gesunde Kontrollen.⁵⁶ Einen ähnlichen Befund lieferten Yousef et al., die an einer Population juveniler MS-Patienten trotz geringer Krankheitsdauer und niedrigem EDSS-Score signifikant verlängerte sakkadische Latenzen ermittelten. Kincses et al. gehen in Anbetracht ihrer Eyetracking-Daten (Pro- und Antisakkaden), die sie mit ihren MRT-Ergebnissen korrelierten, davon aus, dass vor allem die Atrophie der grauen Substanz mit

subklinischen okulomotorischen Defiziten einhergeht.¹⁰² Hier zeigt sich, dass Eyetracking mitunter als ein Screening-Verfahren genutzt werden könnte, das Hinweise auf frühzeitige Schädigungen von kortikalen Strukturen gibt oder klinisch nicht diagnostizierten Schädigungen der Okulomotorik auf Hirnstammebene aufzeigt.⁹⁷ In unserer Studie konnten wir zeigen, dass unsere visuelle Suchaufgabe mit 91% Sicherheit zwischen RR- und PMS-Patienten unterscheiden konnte. Dies ist als brisanter Fakt anzusehen, da einerseits der diagnostische Algorithmus der momentan zwischen schubförmiger und progredienter MS unterschiedenen aufwendig ist⁸⁹, andererseits sich die Therapieregime bei hochaktiven (progredienten) Verlaufsformen unterscheiden.⁵ Auch andere Studien konnten Evidenz liefern, dass visuelle Such- oder Eyetracking-Paradigmen zwischen Krankheitsstadien oder gesunden Kontrollen unterscheiden konnten. Wie bereits erwähnt, differenzieren Utz et al. mittels visueller Suchaufgabe zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen.⁵⁵ Ebenfalls zwischen HCs und MS-Patienten konnten De Santi et al. unterscheiden. Diese untersuchen den *pursuit of ocular movement*. Dabei handelt es sich um horizontale Sakkaden, die dafür sorgen, dass ein sich bewegender Punkt fixiert wird.¹⁰³ Nach unserem Kenntnisstand scheinen wir die Ersten zu sein, die mittels Eyetracking-Daten zwischen schubförmigen und progredienten MS-Patienten unterscheiden können. Unter der Annahme, dass unser Experiment ein Abbild über den kognitiven Status der Patienten geben kann, lässt sich diese Erkenntnis gut in den aktuellen Forschungsstand einordnen. So konnten Ruet et al. in einer großen und aufwendig designten Studie feststellen, dass Patienten mit primärer progredienter MS schlechtere Ergebnisse in neuropsychologischen Tests erzielen und breitere KB aufweisen als RRMS-Patitenten.¹⁰⁴

Abschließend können wir davon ausgehen, dass unsere Ergebnisse im Einklang mit dem aktuellen Forschungskontext stehen. TFF-L und ACC können als Weiterentwicklung von Error-Rate und Latenz aus bisherigen Studien gelten. Ebenfalls konnten wir einen Zusammenhang zwischen der Leistung im SDMT und unserer visuellen Suchaufgabe finden. Mehr noch können wir durch unsere sichere Vorhersage zwischen RR- und PMS zusätzliche Evidenz liefern, dass visuelle Suchaufgaben als Verlaufs- und Diagnostikparameter benutzt werden können. Einzig die bei MS-Patienten verkürzte TFD-T lässt sich in die bisherige Studienlage nicht einordnen. Wir vermuten,

dass dies an einer beeinträchtigten Aufmerksamkeit der MS-Patienten liegt. So führen Eimer et al. aus, dass bei visuellen Suchaufgaben attentionale Prozesse, die aus *preparation, guidance, selection* und *identification* bestehen, einen großen Einfluss auf den Sucherfolg nehmen. In diesen finden ggf. eine Wiederkehr von Fixierungen auf die Zielobjekte statt, was zu längeren Fixationszeiten führt. Unter der Annahme, dass gesunde Kontrollen den Zielgegenstand länger fixieren und eine höhere Genauigkeit aufweisen, könnte diese Theorie den Zustand der veränderten TFD-T erklären.⁹⁴

4.2.3. Fazit und Limitationen

Wir begannen dieses Projekt, um neue Möglichkeiten zum Screening von KB bei MS- Patienten aufzuzeigen. Nach unseren Testungen und Ergebnissen können wir ein wie im Rahmen der Studie verwendetes visuelles Suchparadigma grundsätzlich als Screening-Verfahren empfehlen. Limitierende Faktoren für den klinischen Alltag sind technische Probleme, wie ein zu geringer *gaze* und eine teilweise zeitintensive Kalibrierung.

Trotzdem liefert unsere Arbeit wichtige Erkenntnisse: Das Suchverhalten von MS-Patienten ist schlechter als jenes gesunder Kontrollen, es besteht ein Zusammenhang zu KB und wir können in unserem Versuch zwischen RR- und PMS differenzieren. Somit empfehlen wir, dass die Diagnostik der Okulomotorik mittels Eyetracking in Zukunft weiterer Forschung unterliegen sollte. Wie dargestellt, gibt es Evidenz, dass solche Verfahren als Verlaufsparemeter verwendet werden könnten, um neuronal gut erforschte Areale höherer kortikaler Prozesse sowie die Okulomotorik mit hoher Genauigkeit auf Funktionsschäden zu untersuchen. Die Tatsache, dass wir zwischen den MS-Gruppen unterscheiden können und andere Studien eingeschränkte Augenbewegungen mit der Erkrankungsdauer korrelieren konnten, ohne dabei Korrelationen zum EDSS aufzuweisen, gibt Anlass genug, weitere Forschungskraft in Eyetracking-Paradigmen zu investieren. So könnten visuelle Suchaufgaben in Zukunft neuropsychologische Testungen ergänzen, da klassische kognitive Prozesse, wie sie bei der MS beeinträchtigt sind, am visuellen Suchverhalten untersucht werden und Auskunft über Krankheitsaktivität und Verlauf gewonnen werden könnten.

Als Limitationen dieser Studie ist die Stichprobengröße zu nennen. Aus der geringen Anzahl an PMS-Patienten resultiert, dass insbesondere unsere Ergebnisse zur Ermittlung der Gruppenzugehörigkeit in einer größeren Studie reproduziert werden müssen. Auf der anderen Seite achteten wir auf optimale Testbedingungen durch perfekte Kalibrierung. Die von uns ausgeschlossenen MS-Patienten unterlagen einem zu geringen *gaze* oder konnten aufgrund von Gleitsichtbrillen nur eine unzureichende Kalibrierung des Trackers erreichen. Weiter ist unser Versuchsdesign sehr kompliziert gewählt. Zwar ist es sinnvoll, Faktoren wie *expectedness* und *complexity* in ein Experiment zu visuellen Suchaufgaben zu integrieren, doch ist es anhand unserer Studiengröße schwer zu diskriminieren, welcher Faktor genau für welchen Effekt in welcher Stärke verantwortlich ist. Auch die gewählten Größen für die Markierungen *location* und *target* müssten in einem größeren Studiendesign auf ihre Funktion überprüft werden. Zusätzlich korrigierten wir unsere Ergebnisse durch die konservative Bonferroni-Korrektur. Hierdurch können unsere erzielten Ergebnisse zwar als robust gewertet werden, doch können auch Effekte untergegangen sein. In unserer Studie floss die Medikamentenanamnese der MS-Patienten nicht mit ein. Dies könnte Ergebnisse in positive oder negative Richtungen verschoben haben.

Abschließend können wir ein positives Fazit unseres Pilotprojektes ziehen. Wir konnten einen Beitrag dazu leisten, dass Eyetracking-Paradigmen in Zukunft in der Behandlung und Diagnostik der MS eine vielversprechende Rolle einnehmen könnten. Sollte die weitere Forschungsarbeit bestätigen, dass durch Untersuchung der Okulomotorik mittels Kamera ein Rückschluss auf die Aktivität der Erkrankung gewonnen werden kann, würde dies Fortschritt für Patienten und Ärzte bedeuten. Den Patienten würde ein schnelles Verfahren Aufklärung über ihren genaueren Krankheitsstatus erbringen. Sollten Paradigmen wie unsere sicher zwischen niedrig- und hochaktiven MS-Formen unterscheiden können, würde die Diagnosesicherheit erhöht und Therapieentscheidungen vereinfacht werden. Schlussendlich könnten pharmakologische Studien Eyetracking-Paradigmen nutzen, um kostengünstig und sicher die Wirksamkeit einer Substanz einschätzen zu können. Auf Basis unserer Erkenntnisse wäre es empfehlenswert eine größere ggf. longitudinale Studie durchzuführen. Interessant wäre es, zusätzlich den Einfluss von DMDs zu kontrollieren, insbesondere in einem

longitudinalen Design auf Korrelationen zur Erkrankungsdauer und EDSS zu untersuchen, sowie zwischen HCs, RRMS und PMS zu diskriminieren. Auf Grund der bisherigen Datenlage scheinen Sakkaden-Paradigmen momentan hierzu besser geeignet als visuelle Suchaufgaben, wobei insbesondere unsere Vorhersage zwischen RR- und PMS weiteres Forschungsinteresse regt.

4.3. Abschlussfazit

Das Beschwerdebild der MS ist sehr vielschichtig. Wir haben in diesem Pilotprojekt darauf aufmerksam gemacht, dass die Folgen KB bei MS-Patienten zu Einschränkungen im Alltags-, Sozial- und Berufsleben führen, diese aber im diagnostischen und therapeutischen Prozess eine eher untergeordnete Rolle einnehmen. Mit dieser Arbeit konnten wir anhand der SiFI zeigen, dass diese ein innovatives Messinstrument sein könnte, welches kognitive Defizite detektiert, dem heutigen klinischen Alltag ideal angepasst ist und daher in Zukunft als Screeningtest fungieren könnte.

Die Daten des Eyetracking Experiments hingegen liefern Hinweise darauf, dass die indirekte Analyse des kognitiven Istzustandes über die Erfassung okulomotorischer Daten einerseits ein Abbild von kognitiven Dysfunktionen, andererseits ein klinischer Verlaufsparemeter der MS selbst sein können. Falls sich durch weitere Forschungsarbeit verifizieren lässt, dass mittels Eyetracking eingeschätzt werden kann, wie aktiv eine MS-Verlaufsform ist, könnte der Analyse der Okulomotorik großes Potential zugesprochen werden. Eyetracking-Versuche generieren obendrein eine Vielzahl an Daten, welche unter Verwendung von Algorithmen möglicherweise in Zukunft eine Prognose über den Krankheitsverlauf geben könnten.

Bilanzierend können wir ein positives Fazit unseres Pilotprojektes ziehen. Es leistet einen evidenzbasierten Beitrag zur modernen MS-Diagnostik und gibt darüber hinaus Ideen für weitere Forschungsansätze. So kann es gelingen, langfristig das Wohl der MS-Patienten zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Pearce JMS. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2005;54(1):49-53. doi:10.1159/000087387
2. Sitzer M, Steinmetz H. *Neurologie Hoch 2*. 1st ed. Hamburg: Elsevier; 2018.
3. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J.* 2017;23(8):1123-1136. doi:10.1177/1352458517694432
4. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung Deutschl.* 2017. doi:10.20364/va-17.09
5. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819
6. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - A review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci.* 2017. doi:10.1515/revneuro-2017-0011
7. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
8. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010. doi:10.1007/s10072-010-0376-4
9. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003. doi:10.1136/jnnp.74.4.443
10. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(8):1002-1010. doi:10.1007/s00415-006-0145-8
11. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02889.x
12. Pierson SH, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Behav Neurol.* 2006. doi:10.1155/2006/545860

13. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991. doi:10.1212/WNL.41.5.685
14. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papathanasopoulos P. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2010. doi:10.3109/09540261003589372
15. Patti F, Amato M, Trojano M, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*. 2009;15(August 2008):779-788. doi:10.1177/1352458509105544
16. Lembach Y, Adler G. Kognitive Beeinträchtigungen bei Multipler Sklerose: Stand der Forschung und methodische Gesichtspunkte. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2014;82(5):280-298. doi:10.1055/s-0034-1366386
17. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006. doi:10.1017/S1355617706060723
18. Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(3):275-280. doi:10.1097/WCO.0b013e32810c8e87
19. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(10):1585-1596. doi:10.1586/14737175.8.10.1585
20. Brissart H, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurol Sci*. 2012;33(5):1117-1123. doi:10.1007/s10072-011-0915-7
21. Drew M, Tippett L, Starkey N, Isler R. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(1):1-19. doi:10.1016/j.acn.2007.09.005

22. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A n, et al. Visuoperceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler J.* 2000;6(4):241-254. doi:10.1177/13524585000600406
23. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):302-317. doi:10.1016/S1474-4422(14)70250-9
24. Honan CA, Brown RF, Batchelor J. Perceived cognitive difficulties and cognitive test performance as predictors of employment outcomes in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21(2):156-168. doi:10.1017/S1355617715000053
25. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, Deluca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2008;22(4):442-449. doi:10.1037/0894-4105.22.4.442
26. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001;58(10):1602-1606. doi:10.1001/archneur.58.10.1602
27. Mitchell AJ, Kemp S, Benito-León J, Reuber M. The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2010;22(1):2-13. doi:10.1111/j.1601-5215.2009.00439.x
28. Ferreira MLB. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(4):632-641. doi:10.1590/S0004-282X2010000400029
29. Scherer P. Cognitive screening in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007;254(S2):II26-II29. doi:10.1007/s00415-007-2008-3
30. Langdon D, Amato M, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J.* 2012;18(6):891-898. doi:10.1177/1352458511431076
31. Benedict RHB, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol.* 2007;254 Suppl:II22-II25. doi:10.1007/s00415-007-2007-4

32. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler.* 2001;7(4):263-267. doi:10.1177/135245850100700409
33. Roar M, Illes Z, Sejbaek T. Practice effect in Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;10:116-122. doi:10.1016/j.msard.2016.09.009
34. Gronwall DMA. *Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)*. University of Victoria, Kanada: Department of Psychology; 1997.
35. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol.* 2006. doi:10.1016/j.acn.2005.07.006
36. Crawford JR, Obonsawin MC, Allan KM. PASAT and components of WAIS-R performance: Convergent and discriminant validity. *Neuropsychol Rehabil.* 1998. doi:10.1080/713755575
37. Rosti E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L. PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl Neuropsychol.* 2007. doi:10.1080/09084280701319938
38. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009. doi:10.1016/S1474-4422(09)70237-6
39. Piehl F, Holmén C, Hillert J, Olsson T. Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study. In: *Neurological Sciences.* ; 2010. doi:10.1007/s10072-010-0345-y
40. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, et al. Impact of Natalizumab on Cognitive Performances and Fatigue in Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective, Open-Label, Two Years Observational Study. Platten M, ed. *PLoS One.* 2012;7(4):e35843. doi:10.1371/journal.pone.0035843
41. Feinstein A. Treatment of cognitive impairment in secondary progressive MS. *Nat*

- Rev Neurol.* 2017;13(9):515-516. doi:10.1038/nrneurol.2017.109
42. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* February 2014. doi:10.1002/14651858.CD009131.pub3
 43. Shams L, Kamitani Y, Shimojo S. Illusions. What you see is what you hear. *Nature.* 2000;408(6814):788. doi:10.1038/35048669
 44. Mishra J, Martinez A, Sejnowski TJ, Hillyard SA. Early cross-modal interactions in auditory and visual cortex underlie a sound-induced visual illusion. *J Neurosci.* 2007;27(15):4120-4131. doi:10.1523/JNEUROSCI.4912-06.2007
 45. Shams L, Iwaki S, Chawla A, Bhattacharya J. Early modulation of visual cortex by sound: an MEG study. *Neurosci Lett.* 2005;378(2):76-81. doi:10.1016/j.neulet.2004.12.035
 46. Keil J, Müller N, Hartmann T, Weisz N. Prestimulus Beta Power and Phase Synchrony Influence the Sound-Induced Flash Illusion. *Cereb Cortex.* 2014;24(5):1278-1288. doi:10.1093/cercor/bhs409
 47. Beauchamp MS, Lee KE, Argall BD, Martin A. Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus. *Neuron.* 2004;41(5):809-823. doi:10.1016/s0896-6273(04)00070-4
 48. Balz J, Keil J, Roa Romero Y, et al. GABA concentration in superior temporal sulcus predicts gamma power and perception in the sound-induced flash illusion. *Neuroimage.* 2016;125:724-730. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.087
 49. Stevenson RA, Zemtsov RK, Wallace MT. Individual differences in the multisensory temporal binding window predict susceptibility to audiovisual illusions. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2012;38(6):1517-1529. doi:10.1037/a0027339
 50. Chan J, Kaiser J, Brandl M, et al. Expanded Temporal Binding Windows in People with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2015. doi:10.2174/1567205012666141218124744
 51. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*

- (London, England). 2006;367(9518):1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5
52. Rosenthal O, Shimojo S, Shams L. Sound-induced flash illusion is resistant to feedback training. *Brain Topogr.* 2009;21(3-4):185-192. doi:10.1007/s10548-009-0090-9
 53. Fielding J, Kilpatrick T, Millist L, White O. Multiple sclerosis: Cognition and saccadic eye movements. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):32-36. doi:10.1016/j.jns.2008.10.001
 54. Fielding J, Kilpatrick T, Millist L, White O. Antisaccade performance in patients with multiple sclerosis. *Cortex.* 2009;45(7):900-903. doi:10.1016/j.cortex.2009.02.016
 55. Utz KS, Hankeln TMA, Jung L, et al. Visual search as a tool for a quick and reliable assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(11):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0081531
 56. Fielding J, Clough M, Beh S, et al. Ocular motor signatures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(11):637-645. doi:10.1038/nrneurol.2015.174
 57. Godijn R, Theeuwes J. Programming of endogenous and exogenous saccades: evidence for a competitive integration model. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2002;28(5):1039-1054. doi:10.1037//0096-1523.28.5.1039
 58. Hutton SB. Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain Cogn.* 2008;68(3):327-340. doi:10.1016/j.bandc.2008.08.021
 59. Leigh RJ, Zee DS. *The Neurology of Eye Movements.* Oxford University Press; 2015. doi:10.1093/med/9780199969289.001.0001
 60. Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev.* 2008;88(1):37-57. doi:10.1152/physrev.00014.2007
 61. Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Müri RM. Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol.* 2004;17(1):17-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090873>.

62. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
63. Pigeon S. Hearingtest.online. <https://hearingtest.online/>. Published 2012. Accessed September 16, 2019.
64. Meyers, J. E., & Meyers KR. *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Professional Manual*. Odessa/FL: Psychological Assessment Resources; 1995. https://scholar.google.co.uk/scholar?q=rey+osterrieth+complex+figure+test+manual+meyers&btnG=&hl=en&as_sdt=0%2C5.
65. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A. Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci.* 2002;22(6):443-447. doi:10.1007/s100720200003
66. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test*. Göttingen: Hogrefe; 2013.
67. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. In: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Springer New York; 2011:2444-2444. doi:10.1007/978-0-387-79948-3_6121
68. Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the “Wechsler logical memory test”, the “California verbal learning test”, and the “verbal learning and memory test” in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009;87(2-3):203-212. doi:10.1016/J.EPILEPSYRES.2009.09.002
69. Gronwall, D. M., & Sampson H. *The Psychological Effects of Concussion*. Oxford, England: Auckland U Press.; 1974.
70. Schmidt, K. H., & Metzler P. *Wortschatztest: WST*. Weinheim: Weltz; 1992.
71. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, Deluca J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009. doi:10.1017/S1355617709090912
72. Reitan RM. *Trail Making Test*. Length: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.

73. Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange KW. *Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). Regensburger Wortflüs-Sigkeits-Test: RWT. Hogrefe, Verlag Für Psychologie. (Psychologie. V für, ed.). Göttingen; 2000.*
74. Yalachkov Y, Bergmann HJ, Soydaş D, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis is reflected by increased susceptibility to the sound-induced flash illusion. *Front Neurol.* 2019. doi:10.3389/fneur.2019.00373
75. Sepulcre J, Vannotti S, Hernández R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler.* 2006. doi:10.1191/1352458506ms1258oa
76. Mohr J, Seyfarth J, Lueschow A, Weber JE, Wichmann FA, Obermayer K. BOiS-Berlin object in scene database: Controlled photographic images for visual search experiments with quantified contextual priors. *Front Psychol.* 2016. doi:10.3389/fpsyg.2016.00749
77. The MathWorks, Inc. N. Matlap and statistic toolbox. 2016.
78. IBM Corporation. IBM SPSS Statistics and AMOS for Windows, Version 22.0. 2011. 2011.
79. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4(6):561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
80. Gehrig J, Bergmann J, Soydas D, et al. Impaired natural viewing behaviour reflects cognitive impairment in multiple sclerosis - an eye-tracking study. In: Berlin: 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2018.
81. Shams L, Iwaki S, Chawla A, Bhattacharya J. Early modulation of visual cortex by sound: An MEG study. *Neurosci Lett.* 2005;378(2):76-81. doi:10.1016/j.neulet.2004.12.035
82. de Haas B, Kanai R, Jalkanen L, Rees G. Grey matter volume in early human visual cortex predicts proneness to the sound-induced flash illusion. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2012;i(October):4955-4961. doi:10.1098/rspb.2012.2132

83. Michail G, Keil J. High cognitive load enhances the susceptibility to non-speech audiovisual illusions. *Sci Rep.* 2018;8(1):11530. doi:10.1038/s41598-018-30007-6
84. Bollaert RE, Poe K, Hubbard EA, et al. Associations of functional connectivity and walking performance in multiple sclerosis. *Neuropsychologia.* 2018;117:8-12. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.007
85. Fuchs TA, Dwyer MG, Kuceyeski A, et al. White matter tract network disruption explains reduced conscientiousness in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(9):3682-3690. doi:10.1002/hbm.24203
86. Liu Y, Duan Y, Dong H, Barkhof F, Li K, Shu N. Disrupted Module Efficiency of Structural and Functional Brain Connectomes in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:138. doi:10.3389/fnhum.2018.00138
87. Harrison DM, Roy S, Oh J, et al. Association of Cortical Lesion Burden on 7-T Magnetic Resonance Imaging With Cognition and Disability in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):1004. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1241
88. Geisseler O, Pflugshaupt T, Bezzola L, et al. The relevance of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2016;16(1):204. doi:10.1186/s12883-016-0718-9
89. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
90. Foss-Feig JH, Kwakye LD, Cascio CJ, et al. An extended multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders. *Exp brain Res.* 2010;203(2):381-389. doi:10.1007/s00221-010-2240-4
91. van der Smagt MJ, van Engeland H, Kemner C. Brief Report: Can You See What is Not There? Low-level Auditory–visual Integration in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(10):2014-2019. doi:10.1007/s10803-006-0346-0

92. Vanes LD, White TP, Wigton RL, Joyce D, Collier T, Shergill SS. Reduced susceptibility to the sound-induced flash fusion illusion in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;245:58-65. doi:10.1016/j.psychres.2016.08.016
93. Brighina F, Bolognini N, Cosentino G, et al. Visual cortex hyperexcitability in migraine in response to sound-induced flash illusions. *Neurology.* 2015;84(20):2057-2061. doi:10.1212/WNL.0000000000001584
94. Eimer M. The neural basis of attentional control in visual search. *Trends Cogn Sci.* 2014;18(10):526-535. doi:10.1016/j.tics.2014.05.005
95. Peelen M V., Kastner S. Attention in the real world: toward understanding its neural basis. *Trends Cogn Sci.* 2014;18(5):242-250. doi:10.1016/j.tics.2014.02.004
96. Le-Hoa Võ M, Wolfe JM. The role of memory for visual search in scenes. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1339(1):72-81. doi:10.1111/nyas.12667
97. Serra A, Chisari CG, Matta M. Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment. *Front Neurol.* 2018;9. doi:10.3389/fneur.2018.00031
98. Fielding J, Kilpatrick T, Millist L, Clough M, White O. Longitudinal Assessment of Antisaccades in Patients with Multiple Sclerosis. Villoslada P, ed. *PLoS One.* 2012;7(2):e30475. doi:10.1371/journal.pone.0030475
99. Kolbe SC, Kilpatrick TJ, Mitchell PJ, White O, Egan GF, Fielding J. Inhibitory saccadic dysfunction is associated with cerebellar injury in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):2310-2319. doi:10.1002/hbm.22329
100. Clough M, Millist L, Lizak N, et al. Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: inhibitory control. *J Neurol.* 2015;262(5):1130-1137. doi:10.1007/s00415-015-7645-3
101. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14(1):58. doi:10.1186/1471-2377-14-58

102. Kincses B, Hérák BJ, Szabó N, et al. Gray Matter Atrophy to Explain Subclinical Oculomotor Deficit in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00589
103. De Santi L, Lanzafame P, Spanò B, et al. Pursuit ocular movements in multiple sclerosis: a video-based eye-tracking study. *Neurol Sci.* 2011;32(1):67-71. doi:10.1007/s10072-010-0395-1
104. Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2013;80(16):1501-1508. doi:10.1212/WNL.0b013e31828cf82f

Lebenslauf

Heinrich Johannes Bergmann *14.11.1992 in Braunschweig

Akademischer Werdegang

- 04/2017 – 10/2017 Forschungssemester in der Klinik für Neurologie bei Prof. Dr. Förch und Aufnahme in die Frankfurter Promotionsförderung (FPF), Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 10/2013 – Aktuell Studium der Humanmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 10/2012 – 10/2013 Studium der Psychologie, Technische Universität Carolus-Wilhelmina zu Braunschweig
- 08/2004 – 08/2011 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife, Neue Oberschule Braunschweig

Klinische Erfahrungen

- 07/2020 – 10/2020 Tertian Anästhesie im Rahmen des praktischen Jahres, Städtisches Klinikum Braunschweig
- 03/2020 – 06/2020 Tertian Innere Medizin im Rahmen des praktischen Jahres, Städtisches Klinikum Braunschweig
- 11/2019 – 02/2020 Tertian Chirurgie im Rahmen des praktischen Jahres, Städtisches Klinikum Braunschweig
- 09/2018 Vierwöchige, ambulante Famulatur in der Klinik für Neurologie und Neurochirurgie, Goethe-Universität Frankfurt am Main
- 03/2018 Zweiwöchige Famulatur in der Praxis für allgemein Medizin, PD Dr. von Hentig, Frankfurt am Main
- 02/2018 Zweiwöchige Famulatur in der Praxis für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Dr. med. Loew, Frankfurt am Main

- 01/2017 Vierwöchige, stationäre Famulatur in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Edith Wolfson Hospital, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv
- 08/2016 Vierwöchige, stationäre Famulatur in der Klinik für Innere Medizin, Klinikum Nordstadt, Hannover

Publikationen

Patients with chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies exhibit cognitive deficits which might be associated with CSF evidence of blood-brain barrier disturbance. Yalachkov Y, Uhlmann V, Bergmann J, Soydas D, Frisch S, Behrens M, Foerch C, Gehrig, J. PLoS One. 2020;15(2):e0228679. doi:10.1371/journal.pone.0228679

Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. Yalachkov Y, Soydaş D, Bergmann J, Frisch S, Marion B, Foerch C, Gehrig J. Multiple Sclerosis Related Disorders. 2019. 30:33–37. doi:10.1016/j.msard.2019.01.049

Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is Reflected by Increased Susceptibility to the Sound-Induced Flash Illusion. Yalachkov Y, Bergmann J, Soydaş D, Buschenlange C, Fadai Motlagh LY, Naumer MJ, Kaiser J, Frisch S, Behrens M, Foerch C, Gehrig J. Frontiers in Neurology. 2019.12;10:373. doi: 10.3389/fneur.2019.00373.

Danksagungen

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Förch, Sie standen uns jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite und ermöglichten mir die Aufnahme in die Frankfurter Promotionsförderung. Hierdurch war es mir möglich, mich für ein komplettes Semester der Forschung zu widmen. Dies war für mich sehr lehrreich und hat mich nachhaltig für die Forschung begeistert. Ich danke Ihnen vielmals!

Lieber Yavor, mein allergrößter Dank geht an Dich. Ohne Deine Kompetenz, Akribie und unfassbar hohe intrinsische Motivation, wäre ein Projekt wie dieses niemals in dieser Qualität und in diesem Zeitraum möglich gewesen. Ich wünsche Dir für Deine Karriere weiterhin viel Erfolg, den Du Dir mehr als verdient hast. Einen besseren Betreuer kann man nicht haben! Tausend Dank!

Lieber Johannes, lieben Dank, dass Du Deine Expertise mit ins Eyetracking Projekt eingebracht hast. Ich wünsche Dir von Herzen viel Erfolg für Deinen weiteren Weg.

Liebe Marion, lieber Stefan danke, dass Ihr mich in die neuropsychologische Diagnostik eingeführt habt.

Liebe Dilara, Bea, und Valerie, wir als Student*innen haben dem Projekt viel Leben eingehaucht. Hierfür bin ich Euch sehr dankbar und hoffe, dass wir in Kontakt bleiben. Merci, Ihr Lieben!

Liebe Dilara, Laura und lieber Christian, danke, dass Ihr so viel Arbeit in die Konzeption der Studie gesteckt habt und mir ein so gut organisiertes Projekt übergeben habt.

Liebe Heike, danke, dass Du meine Korrektorin warst. Das bedeutet mir sehr viel!

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Multisensorische Integration und visuelle Suchaufgaben als Screening-Verfahren für kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Multipler Sklerose – Ein Pilotprojekt

in der Klinik für Neurologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Christian Förch mit Unterstützung durch Dr. med. Yavor Yalachkov ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Yavor Yalachkov, Heinrich Johannes Bergmann, Dilara Soydaş, Christian Buschenlange, Laura Yasmine Fadai Motlagh, Marcus J. Naumer, Jochen Kaiser, Stefan Frisch, Marion Behrens, Christian Foerch, Johannes Gehrig, *Cognitive impairment in multiple sclerosis is reflected by increased susceptibility to the sound-induced flash illusion*, *Frontiers in Neurology*, 10, 373, 2019

Johannes Gehrig, Heinrich Johannes Bergmann, Dilara Soydaş, Christian Buschenlange, Laura Yasmine Fadai Motlagh, Marcus J. Naumer, Jochen Kaiser, Stefan Frisch, Marion Behrens, Christian Foerch, Yavor Yalachkov, *Impaired natural viewing behaviour reflects cognitive impairment in multiple sclerosis - an eye-tracking study*, Publikation ausstehend

Y. Yalachkov, J. Gehrig, J. Bergmann, D. Soydas, C. Buschenlange, L. Fadai-Motlagh, S. Frisch, M. Behrens, C. Förch, *Cognitive impairment in multiple sclerosis is reflected by increased susceptibility for sound-induced flash illusion*, ePoster, 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, 2018

J. Gehrig, J. Bergmann, D. Soydas, C. Buschenlange, L. Fadai-Motlagh, S. Frisch, M. Behrens, C. Förch, Y. Yalachkov, *Impaired natural viewing behaviour reflects cognitive impairment in multiple sclerosis - an eye-tracking study*, ePoster, 34. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, 2018

Braunschweig, 29. März 2021

Johannes Bergmann