

**Fatigue bei Multipler Sklerose:
Eine pupillometrische Studie**

Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Philosophie
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Rüdiger Groß
aus Hamburg

Hamburg, 2006

Referent: Prof. em. Dr. phil. Kurt Pawlik

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Heesen

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 21.08.2006

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem akademischen Lehrer und Betreuer dieser Arbeit, Herrn Prof. em. Dr. phil. Kurt Pawlik, der mich zu dieser Studie anregte und mich stets mit fachkundigem Rat und ermutigend begleitet hat.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Heesen danke ich für sein Interesse an dieser Arbeit, für die hochkompetente und engagierte Zusammenarbeit sowie für die neurologischen Voruntersuchungen der MS-Patienten in der MS-Ambulanz der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf.

Für die äußerst kompetente Unterstützung in methodischen Fragen und für die fachkundigen Hilfen bei den aufwendigen Programmierungen danke ich Herrn Dr. phil. Christian Wein, Herrn Dr. phil. Stefan J. Rustenbach und Herrn Dipl.-Ing. Rainer Schäfer.

Herrn Dipl.-Ing. Werner Meltzian und allen Mitarbeitern des Bereichs Service und Technik des Fachbereichs Psychologie danke ich für die technischen Beratungen und Konstruktionen, die bei den Einsätzen der pupillometrischen Diagnostik z. T. erforderlich waren.

Mein herzlicher Dank geht an alle Patienten und Kontrollpersonen für ihre Zeit und die Bereitschaft sich den anstrengenden Bedingungen dieser Studie zu unterziehen.

Der Spierling Stiftung danke ich für die Bewilligung von Forschungsgeldern für die vorliegende Studie.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Großmutter, meiner Frau und meinen Kindern, die die Höhen und Tiefen des Arbeitsprozesses mitgetragen haben.

Meiner Frau, Frau Dr. med. Gabriele Köhler, danke ich für ihre Motivation und geduldige Unterstützung sowie für die wichtigen Anregungen.

Abkürzungsverzeichnis

ADS-L: Allgemeine Depressionsskala, Langform

AS: Amplitudenspektrum

ANOVA: Analysis of variance

DMSG: Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FFT: Fast Fourier Transformation

FSS: Fatigue Severity Scale

IFN: Interferon

IL: Interleukin

MFIS: Modifizierte Fatigue Impact Scale

MS: Multiple Sklerose

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie

PASAT: Paced-Auditory-Serial-Addition-Task

PST: Pupillographischer Schläfrigkeitstest

PUI: Pupillenunruheindex

STAI: State-Trait-Angst-Inventar

TNF: Tumornekrosefaktor

UKE: Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

VAS: Visuelle Analog-Skala

VEP: Visuell evozierte Potenziale

ZNS: Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Seite

	Einleitung und Übersicht	1
1	Theorie	3
1.1	Epidemiologische und klinisch-neurologische Aspekte der Multiplen Sklerose	3
1.1.1	Prävalenz, Inzidenz und geografische Verteilung	3
1.1.2	Klinische Symptomatik	3
1.1.3	Skalen zur quantitativen Erfassung des neurologischen Defizits	5
1.1.4	Ätiologie und Pathogenese der MS	6
1.1.5	Diagnostik	6
1.1.6	Therapeutische Prinzipien	7
1.2	Neuropsychologische und psychopathologische Befunde bei MS-Patienten	9
1.2.1	Befunde zu kognitiven Leistungen	9
1.2.2	Befunde zu affektiven Störungen	11
1.2.2.1	Depressive Störungen	11
1.2.2.2	Bipolare affektive Störungen	13
1.2.2.3	Euphorie	13
1.2.2.4	Pathologisches Lachen und Weinen	14
1.3	Fatigue	14
1.3.1	Historischer Überblick	15
1.3.2	Zugrunde liegende physiologische und psychologische Mechanismen	18
1.4	Fatigue bei MS	19
1.4.1	Pathophysiologie der MS-Fatigue	20
1.4.2	Diagnostik der MS-Fatigue	22
1.4.2.1	Selbstbeurteilungsinstrumente	23
1.4.3	Therapeutische Prinzipien	24
1.4.4	Psychophysiologische Messmethoden	26
1.4.4.1	Pupillometrie-Studien zur MS-Fatigue	28
1.5	Pupillometrie	30
1.5.1	Anatomie und Physiologie der Pupille	31
1.5.2	Schläfrigkeitwellen der Pupille	33

1.5.3	Schlafforschung und Pupillometrie	33
1.6	Mentale Beanspruchung und aufgabenkorrelierte Pupillenreaktion	34
1.6.1	Eine Definition mentaler Beanspruchung	35
1.6.2	Befundlage zur mentalen Beanspruchung und aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion	36
1.6.3	Emotionale Prozesse und Pupillenreaktion	38
1.7	Fragestellung und Hypothesen	39
2	Methoden	41
2.1	Probanden	41
2.1.1	Patientengruppe	41
2.1.2	Kontrollgruppe	42
2.2	Messmethoden	42
2.2.1	Expanded Disability Status Scale (EDSS)	42
2.2.2	Visuell evozierte Potenziale (VEP)	43
2.2.3	Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue, Depressivität und Anspannung	43
2.2.4	Neuropsychologische Testverfahren	45
2.2.5	Pupillographie-Messeinheit und Laborbedingungen	50
2.3	Studiendesign / Versuchsablauf	52
2.4	Statistische Analysen	54
2.4.1	Datenvorbereitung und Auswertung der Pupillometrie-Messwerte	55
2.4.1.1	Artefaktkontrolle	55
2.4.1.2	Umrechnung der Pupillenfläche in Pupillendurchmesser	55
2.4.1.3	Durchführung der Fast-Fourier-Transformation (FFT), Berechnung des Pupillenunruheindex (PUI) und der Veränderungen der mittleren Pupillenweite	56
2.4.1.4	Berechnung der Pupillenveränderungen unter mentaler Beanspruchung (PASAT)	57
3	Ergebnisse	58
3.1	Stichprobenumfang	58
3.2	Demographische und klinische Daten	58
3.3	Pupillometrische Indikatoren der Fatigue	61
3.3.1	Pupillenunruheindex vor und nach mentaler Beanspruchung	61
3.3.2	Veränderungen der Pupillendurchmesser während PUI 1 und PUI 2	64

3.3.3	Amplitudenspektrum ≤ 0.8 Hz vor und nach mentaler Beanspruchung	65
3.3.3.1	Verlauf der Amplitudenspektren ≤ 0.8 Hz während der 11-Minuten-Messungen vor und nach kognitiver Beanspruchung	67
3.4	Aufgabenkorrelierte Pupillenreaktion unter PASAT-Darbietung	69
3.5	Kognitive Belastungsexposition	74
3.5.1	Neuropsychologische Einmalerhebungen (Testergebnisse 1)	75
3.5.2	Neuropsychologische Mehrfacherhebungen (Testergebnisse 2)	75
3.6	Depressivität, Angst und Fatigue	79
3.7	Selbstbeurteilung der situativen Fatigue und der Anspannung vor und nach kognitiver Belastungsexposition	81
4	Diskussion	83
4.1	Pupillometrische Kennwerte	83
4.1.1	Pupillenunruheindex (PUI), Amplitudenspektrum <0.8 Hz und Veränderungen der mittleren Pupillendurchmesser	83
4.1.2	Aufgabenkorrelierte Pupillenreaktionen während der PASAT-Darbietungen	86
4.2	Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue, Angst und Depressivität	91
4.3	Neuropsychologische Diagnostik	94
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	94
5	Zusammenfassung	97
6	Literaturverzeichnis	101
7	Anhang	
8	Lebenslauf	
9	Erklärung	

Einleitung und Übersicht

Fatigue oder abnorme Ermüdbarkeit ist ein häufig beklagtes und schwerwiegendes Symptom bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS), welches unabhängig von der Schwere der neurologischen Symptomatik auftritt und die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen erheblich beeinflusst (Multiple Sclerosis Council, 1998). Unter Fatigue ist ein nicht zu beherrschendes Gefühl der Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Ermüdung und Energielosigkeit zu verstehen, welches in diesem Ausmaß vor Beginn der Erkrankung nicht bestand (Zimmermann & Hohlfeld, 1999). Die Beurteilung der Fatigue bei MS-Patienten stellt sowohl im neurologischen als auch im neuropsychologischen und psychotherapeutischen Bereich ein Problem dar, da bisher nur subjektive Angaben im Rahmen der Anamnese bzw. in Fatigue-Rating-Skalen (z. B. Krupp et al., 1989, Fisk et al., 1994) diagnostisch verwertet werden können. Deshalb ist Fatigue im klinischen Alltag im Gegensatz zur Bedeutung dieser Beschwerde für Patienten bisher wenig Gegenstand von Diagnostik und Therapie (Schwid, Covington, Segal & Goodman, 2002).

Neuere Studien zeigen, dass abnorme Ermüdbarkeit zu charakteristischen Veränderungen des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln führt (Lüdtke et al., 1998, Wilhelm et al., 1996). Bei der normalerweise im Dunkeln um 1 Hz oszillierenden Pupille imponiert bei erhöhter Tagesmüdigkeit eine Instabilität des Pupillenverhaltens. Im Frequenzspektrum dominieren dann langsame Frequenzen unter 0,8 Hz, und es treten Wellenphänomene, so genannte Fatigue-Waves, bei gleichzeitiger Abnahme der mittleren Pupillenweite auf. In der Schlafmedizin und in der Schlafforschung ist in den vergangenen Jahren zunehmend die Infrarotpupillographie als ein objektives und wenig zeitaufwendiges Verfahren als wichtige Ergänzung zum bestehenden Methodenrepertoire zur Beurteilung der Tagesmüdigkeit zur Anwendung gekommen. Mit diesem psychophysiologischen Diagnostikum könnte somit auch für die weitere Erforschung der Fatigue und der Überprüfung der Effektivität z. B. medikamentöser oder psychologischer Behandlungsversuche (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe, 2004, Stankoff et al., 2005) eine wichtige methodische Ergänzung zur Verfügung stehen.

In der vorliegenden Studie soll im Rahmen eines Kontrollgruppendesigns überprüft werden, ob das Pupillenverhalten bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf vor, während und nach mentaler Beanspruchungsleistung die oben beschriebenen charakteristischen Veränderungen aufweist und als ein psychophysiologischer Indikator für subjektiv erlebte Fatigue gelten kann. Im Rahmen einer Mehrebenenanalyse sollen außerdem die Zusammenhänge zwischen Art und Stärke mentaler Beanspruchungszustände, den aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen (Beatty, 1982, Beatty & Lucero-Wagoner, 2000) und subjektiven Beurteilungsskalen erfasst und zwischen den Gruppen verglichen werden.

Die mentale Beanspruchung erfolgt über die akustische Vorgabe neuropsychologischer Testverfahren zur Messung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und zur Überprüfung komplexer Aufmerksamkeitsleistungen.

Ferner sollte in Anlehnung an Johnson et al. (1997) untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen subjektiv erlebter Fatigue, den pupillometrischen Messdaten, den neuropsychologischen Leistungen sowie dem Ausmaß depressiver Symptome bei Patienten und Kontrollpersonen besteht.

Im theoretischen Teil der Arbeit werden zunächst epidemiologische Daten, Befunde zu Neuropathologie und klinischer Symptomatik und zu Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose dargestellt. Es folgt ein Kapitel über neuropsychologische und psychopathologische Befunde, dem sich die Darstellung des derzeitigen Forschungsstands zum Thema Fatigue bei Multipler Sklerose anschließt. Den letzten Teil des theoretischen Abschnittes bildet ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zum Themenkomplex Pupillometrie. Im zweiten Teil werden die Methodik der eigenen Untersuchung sowie die Ergebnislage dargestellt und anschließend diskutiert.

1 Theorie

1.1 Epidemiologische und klinisch-neurologische Aspekte der Multiplen Sklerose

1.1.1 Prävalenz, Inzidenz und geografische Verteilung

Die Multiple Sklerose ist in unseren Breiten die häufigste chronisch entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems im jungen und mittleren Erwachsenenalter (MS-Therapie-Konsensus Gruppe, 1999). Das Prädilektionsalter ist die zweite bis vierte Lebensdekade, ein Beginn vor dem 10. und nach dem 65. Lebensjahr ist selten (Kappos, 1999, Mumenthaler & Mattle, 2002). Frauen erkranken durchschnittlich zwei mal häufiger an MS als Männer. Die Ursache dieses Geschlechtsunterschieds ist unklar, es werden hormonelle Einflüsse diskutiert (Bauer & Kesselring 1995).

Die Prävalenz der Erkrankung wird zur Zeit mit 60 – 100 pro 100.000 Einwohner angegeben, die Inzidenz in Mitteleuropa mit 3 – 7 Erkrankten. In Deutschland gibt es derzeit etwa 122.000 MS-Kranke, d.h. die Prävalenz liegt hier bei 149 pro 100.000 Einwohner (Hein & Hopfenmüller 2000). Zwischen verschiedenen Regionen zeigen sich deutliche Unterschiede mit höchsten Prävalenzen in den gemäßigten Klimazonen und abnehmender Inzidenz in Richtung heißeren und kälteren Breitengraden.

Die Angaben zur familiären Häufung sind unterschiedlich (zwischen 3 und 12 %), das Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken wird von Mumenthaler & Mattle als 15 mal größer angegeben, wenn ein Erkrankungsfall bei Eltern oder Geschwistern auftritt.

1.1.2 Klinische Symptomatik

Die MS zeigt hinsichtlich Krankheitsverlauf und Symptomatik eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität.

Charcot (nach Flachenecker & Hartung, 1996) hat bereits 1884 die beiden wesentlichen Verlaufsformen der MS unterschieden: den schubförmigen Verlauf und die chronisch-progrediente Verschlechterung. Flachenecker und Hartung definieren Schübe zum

Ausschluss physiologischer Schwankungen als „akute, episodisch auftretende neurologische Zeichen und Symptome oder eine Verschlechterung vorbestehender Symptome, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht durch Fieber, Infektion oder Erhöhung der Umgebungstemperatur erklärbar sind“ (S. 436). Die chronisch-progrediente Verlaufsform besteht in einer schrittweisen, schleichenden Akkumulation von neurologischen Defiziten.

Mummenthaler & Mattle (2002) erwähnen zusätzlich noch vereinzelte perakute Verläufe, die innerhalb von Wochen zu schwerster Behinderung oder ad exitum führen, so besonders bei der Neuromyelitis optica und den Fällen mit rasch progredienter Hirnstammsymptomatik.

Die klinische Symptomatik wird geprägt von Lokalisation und Umfang der Läsionen. Typisch sind Augensymptome (Retrobulbärneuritis, Störungen der Augenmotorik mit Doppelbildern und Nystagmus), Pyramidenbahnsymptome (insbesondere spastische Paraparesen) und Sensibilitätsstörungen (Parästhesien, Dysästhesien). Des Weiteren können zerebelläre Symptome (Ataxie, Dyarthrie, Dysdiadochokinese, Intentionstremor), Hirnstammsymptome und autonome Dysfunktionen (Blasen-, Mastdarmstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Störungen der Schweißsekretion und der Herz- Kreislaufregulation) auftreten (Kappos 1999). Bereits bei Erstmanifestation finden sich neben Paresen, sensiblen Störungen und Optikusstörungen häufig auch kognitive Beeinträchtigungen, psychische Störungen (siehe 1.2) und die Fatigue-Symptomatik (siehe 1.3).

Weinshenker (1995) resümiert, dass am Beginn der Erkrankung der schubförmige Verlaufstyp eindeutig überwiegt, jedoch ca. 50% der Patienten innerhalb von 10 Jahren eine chronisch-progrediente Verlaufsform entwickeln und ca. 15 Jahre nach Erkrankungsbeginn auf eine Gehhilfe angewiesen sind. 20-40% der Patienten erleben einen „gutartigen“ Krankheitsverlauf mit nur geringgradiger bis mäßiger körperlicher Beeinträchtigung 10 Jahre nach Krankheitsbeginn. Die Lebenserwartung ist kaum eingeschränkt. Patienten mit starker körperlicher Behinderung weisen jedoch eine deutlich höhere Mortalitätsrate auf. Ursache hierfür sind überwiegend sekundäre Komplikationen wie Pneumonien, cardio-respiratorisches Versagen, thromb-

embolisches Geschehen und das Entstehen größerer Decubiti mit septischer Entwicklung. Insbesondere in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung ist die Suizidrate signifikant höher als in der gesunden Bevölkerung (Feinstein, 2002).

1.1.3 Skalen zur quantitativen Erfassung des neurologischen Defizits

Die von Kurtzke (1983) entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS) stellt eine Erweiterung der 1955 entwickelten 'Disability Status Scale' (Kurtzke 1955) dar und ist die am meisten verbreitete Skala zur Beschreibung des neurologischen Defizits bei MS-Patienten (Willoughby & Paty, 1988). Auf einer Ordinalskala werden 8 Funktionssysteme (Motorik, Zerebellum, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, mentale Funktionen und andere Störungen) bewertet und zu einem gemeinsamen Maß von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS) zusammengesetzt, wobei Zwischenschritte zu 0,5 möglich sind. Eine EDSS kleiner oder gleich 4,5 beschreibt Patienten, die weitgehend uneingeschränkt mobil sind, während Patienten mit EDSS größer oder gleich 5,0 in Abhängigkeit von der Einschränkung der Gehstrecke beurteilt werden (Flachenecker & Hartung, 1996). Häufig genannte Kritikpunkte dieser Skala sind unter anderem die Überbewertung des Gehvermögens insbesondere in den höheren Abschnitten, die Insensitivität bezüglich neuropsychologischer Beeinträchtigungen und geringe Korrelation mit anatomischen Läsionen (z. B. Cohen et al., 2001, Hoogervorst, Kalkers, Uitdehaag & Polman, 2002). In den letzten Jahren hat sich die Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Cutter et al., 1999, Rudick et al., 1996) zunehmend als Messinstrument etabliert. Dieses Diagnostikum beinhaltet Subtests zur Erfassung und Quantifizierung der Arm-Hand-Funktion (9-hole peg test, 9-HPT), der kognitiven Leistungsfähigkeit (mit einer 3-Sekunden Version des Paced Auditory Serial Addition Task, PASAT) sowie der Beinfunktionen und Gehstrecke (7,62m Timed Walk Test, TWT).

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese der MS

Die MS ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung der weißen Substanz des zentralen Nervensystems, die zu progressiver neurologischer Dysfunktion führt. Gemeinsames pathologisches Korrelat sind zentrale perivaskuläre Infiltrationen von Entzündungszellen, Demyelinisierungsherde, Astrogliose und Axonverlust.

Die Ätiopathogenese der MS ist trotz intensivster Forschungen in den letzten Jahren noch nicht vollständig aufgeklärt (Mummenthaler & Mattle 2002). Nach heutigem Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass bei einer wahrscheinlich multifaktoriellen genetischen Disposition und exogenen Triggerfaktoren Autoimmunreaktionen gegenüber Bestandteilen des zentralen Nervensystems die entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung darstellen (MS-Therapie Konsensus Gruppe, 1999).

Hypothesen zur Ätiopathogenese entstammen vor allem aus dem Tiermodell der experimentell-autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE). In Anlehnung an Befunde der EAE wird T-Zell vermittelten Autoimmunprozessen in der Pathophysiologie der MS eine zentrale Rolle zugeschrieben. Unterstützt wird diese Annahme durch die Pathologie der Herde (neben den zellulären Komponenten der Herde sind auf molekularer Ebene Immunglobuline, Komponenten des Komplementsystems, Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle nachweisbar), die erhöhten Immunglobulinspiegel im Liquor, die Kernspintomographiebefunde und die Antwort auf Immuntherapeutika.

1.1.5 Diagnostik

Seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes Anfang des 19. Jahrhunderts beruht die Diagnosesicherung der MS auf vier Grundpfeilern: Nachweis multilokulärer Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS), schubförmiger Krankheitsverlauf, Nachweis einer chronischen Entzündung und Ausschluss anderer, differentialdiagnostisch zu berücksichtigender Erkrankungen.

Bisher wurde die Diagnose einer MS in Anlehnung an die sogenannten Poser-Kriterien (Poser 1983) dann als klinisch sicher angesehen, wenn mindestens zwei Schübe (oder

primäre Progredienz über mindestens ein Jahr) mit disseminiertem Krankheitsgeschehen (neurologischer Befund) aufgetreten waren oder eine zweite, klinisch nicht erkennbare Läsion, durch paraklinische Untersuchungsbefunde gesichert werden konnte. Zu den paraklinischen Untersuchungen zählen in diesem Zusammenhang Liquor, Kernspintomographie (MRT) (mit und ohne Kontrastmittel) und evozierte Potentiale (motorische (MEP), visuelle (VEP), sensible (SEP), akustische (AEP)). Durch neue Therapieoptionen ist die möglichst frühe Diagnosestellung einer MS von großer Bedeutung: Unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse, vor allem in Hinblick auf die modernen Bildgebungsverfahren, hat die Arbeitsgruppe von McDonald (McDonald et al., 2001) neue Diagnosekriterien für die MS vorgeschlagen. Wesentlich an diesen neuen Kriterien ist die starke Gewichtung des schubförmigen Krankheitsverlaufs und der Kernspintomographie (MRT) als der bislang sensitivsten Methode, Läsionen im ZNS nachzuweisen. Der diagnostische Prozess führt zu drei Aussagen: Sichere MS (schubförmig, primär progredient, sekundär progredient), mögliche MS, keine MS.

1.1.6 Therapeutische Prinzipien

Der intraindividuell schwankende und interindividuell uneinheitliche spontane Verlauf erschwert die Beurteilung von Therapieeffekten und macht Kriterien der Verlaufsbeobachtung besonders wichtig. Nach Mummenthaler & Mattle (2002) geht die gegenwärtige Therapie der Erkrankung vom morphologischen Substrat der Entzündung und von verschiedenen immunologischen Befunden einer Autoaggressionskrankheit aus.

Das Therapiespektrum für die MS hat sich in den letzten Jahren deutlich erweitert. Wurden in der Vergangenheit für Therapie und Schubprophylaxe Kortikosteroide oder Immunsuppressiva eingesetzt, so stehen heute für die Schubprophylaxe immunmodulatorisch wirkende Substanzen im Vordergrund. Im akuten Schub sind Kortikosteroide noch immer Mittel der ersten Wahl. Mit dem Ziel einer Verkürzung der Schubdauer und einer raschen Verbesserung der Symptomatik, wird eine hochdosierte intravenöse Pulstherapie mit Methylprednisolon durchgeführt. Ziele einer Langzeitbehandlung sind die Verlangsamung der Progression der Erkrankung und die

Verringerung der Schubfrequenz. Zur Anwendung kommen derzeit vorwiegend Interferon beta, Glatirameracetat, intravenöse Immunglobuline, Azathioprin und Zytostatika (Multiple Sklerose-Therapie Konsensus Gruppe 1999).

Neben einer adäquaten pharmakologischen Therapie weisen Krupp und Rizvi (2002) und die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG, 2004) auf die Bedeutsamkeit der konsequenten Behandlung der zahlreichen einzelnen Krankheitssymptome der MS als eine zweite wesentliche Säule der Therapie hin, bedauern dabei jedoch das Fehlen kontrollierter Behandlungsstudien in vielen Bereichen.

Eine sachliche Aufklärung bei der Diagnosestellung erscheint besonders wichtig, da in der Vorstellung vieler Laien die Diagnose MS mit einem langen Siechtum im Rollstuhl assoziiert ist. Zur Aufklärung gehören daher auch der Hinweis auf die Häufigkeit benigner Verläufe, die gegenüber früher mehr als verdoppelte Lebenserwartung und die Chancen der Therapie.

Bei der Auseinandersetzung mit der Erkrankung und der möglichen Entwicklung psychischer Störungen sollte auf unterstützende Beratungen bzw. auf psychotherapeutische Interventionsmöglichkeiten als Hilfe bei der Verarbeitung der Diagnose einer chronischen Erkrankung hingewiesen werden. Darüber hinaus existieren sehr gut organisierte Selbsthilfegruppen (z. B. die Deutsche MS-Gesellschaft) mit fachkompetenter ärztlicher und psychologischer Beratung.

1.2 Neuropsychologische und psychopathologische Befunde bei MS-Patienten

Der folgende Abschnitt dient der Darstellung des aktuellen Wissensstandes auf den Gebieten der kognitiven Dysfunktionen und der affektiven Störungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Es werden die Formen, die Prävalenzen und die Verläufe kognitiver und emotionaler Beeinträchtigungen beschrieben.

1.2.1 Befunde zu kognitiven Leistungen

Erste Beschreibungen kognitiver Dysfunktionen bei MS sind 1877 von Charcot formuliert worden (nach Mahler & Benson, 1990), der beobachtet hatte, dass MS-Patienten in einem bestimmten Krankheitsstadium eine auffallende Gedächtnisschwäche, ein verlangsamtes Auffassungsvermögen und intellektuelle und emotionale Beeinträchtigungen zeigten.

Entsprechende systematische neuropsychologische Untersuchungen zur qualitativen und quantitativen Erfassung dieser beobachteten Störungen wurden erstmalig in den fünfziger Jahren durchgeführt (z.B. Canter, 1951). Bis in die achtziger Jahre hinein jedoch wurde von den meisten Klinikern und Forschern angenommen, dass nur wenige, besonders körperlich schwer behinderte Patienten mit chronisch-progredientem Krankheitsverlauf von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen seien. Die Ergebnisse der durchgeführten Studien basierten auf relativ kurzen, sogenannten 'bedside mental status examinations' (Franklin et al., 1990), die als Screening-Instrumente zur Abschätzung möglicher demenzieller Abbauprozesse nur eine unzureichende Sensitivität zur Aufdeckung leichter bis mittelschwerer kognitiver Defizite aufweisen. Mit diagnostischen Instrumentarien dieser Art führten Kahana et al. 1971 an 295 MS-Patienten und Kurtzke et al. 1972 an 527 MS-Patienten neuropsychologische Untersuchungen durch und kamen aufgrund ihrer Resultate zu einer Schätzung der Prävalenzraten kognitiver Störungen in der MS-Gesamtpopulation auf ca. 2-3 %.

Das erweiterte Methodenrepertoire der testpsychologischen Diagnostik und die systematischen Untersuchungen mit umfangreicheren standardisierten neuropsychologischen Testverfahren führten in den vergangenen 15 Jahren schließlich

zu einem Anstieg des Forschungsvolumens zum Thema Kognition und möglicher Einschränkungen dieser Funktionen bei MS-Patienten. Die dezidierte neuropsychologische Diagnostik ergab deutlich höhere Prävalenzraten kognitiver Dysfunktionen bei MS-Patienten als bis dahin angenommen wurde (Heaton et al., 1985, Rao et al., 1984).

Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigungen bei stationär behandelten Patienten im akuten Schub 50 - 60 % und in der Gesamtpopulation der MS-Patienten 40 - 45 % beträgt (Beatty et al., 1995, Feinstein, 2004, Krupp & Rizvi 2002, Peyser et al., 1990, Rao et al., 1991a, 1991b, Rao et al., 1993).

Kognitive Dysfunktionen können bereits im frühen Krankheitsverlauf auftreten und zu erheblichen sozioökonomischen und psychosozialen Konsequenzen führen. Beeinträchtigt sind vor allem Gedächtnis (verbale Neugedächtnisbildung), Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Reizelektion und parallele Informationsverarbeitungsprozesse, Exekutivfunktionen und Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen (Bobholz et al. 2003, Doraiswamy & Rao, 2004, Rao et al. 1991). Nach neueren Studien unterscheiden sich auch kognitiv nicht offensichtlich beeinträchtigte MS-Patienten durch ihre Reaktionsmuster in neuropsychologischen Testungen von Gesunden. Während in einer Studie von Krupp und Elkins (2000) die Kontrollgruppe sich über eine vierstündige Testung in ihren Ergebnissen als Ausdruck eines Lerneffekts bei wiederholter Testung verbesserte, zeigten MS-Patienten eine Verschlechterung ihrer Testergebnisse als Ausdruck stärkerer kognitiver Ermüdbarkeit (mentale Fatigue), die die Autoren auf eine mögliche metabolische Dysregulation bestimmter Hirnareale zurückführen.

Heesen et al. (2001) wiesen in einer neueren Studie bei MS-Patienten einen Zusammenhang zwischen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achsenhyperaktivität (HHN-Achsenhyperaktivität) und stärkeren kognitiven Funktionseinschränkungen nach. Sie ordneten diese Ergebnisse als sekundären Effekt im Rahmen der Hirnschädigung und nicht als primäre Elemente der MS-Pathologie ein.

1.2.2 Befunde zu affektiven Störungen

Erste Untersuchungen über Prävalenzen und über pathophysiologische Abläufe emotionaler Störungen wie depressive Episoden, Euphorie sowie pathologisches Lachen und Weinen bei MS-Patienten wurden ebenfalls bereits 1873 von Charcot vorgenommen.

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, dass die Vulnerabilität für das Erleiden einer psychischen Störung bei MS-Kranken erhöht ist. Die Befundlage über die Prävalenzraten ist jedoch sehr uneinheitlich. Es wird kontrovers diskutiert, ob die emotionalen Störungen bei MS-Kranken als Folge hirnorganischer Veränderungen oder als psychoreaktives Geschehen auf die Erkrankung zu bewerten sind (Beatty, 1993, Chwastiak et al., 2002, Feinstein, 2004, Rabins, 1990, Riether, 1999).

Heesen et al. (2005) beklagen, dass zu der Bedeutung, die psychologischen Faktoren sowohl im wissenschaftlichen Kontext als auch im klinischen Alltag von Neurologen und Psychologen beigemessen wird, die Beratungs- und Therapiewirklichkeit entgegenstehe. Depressive Störungen würden oft nicht erkannt und nur selten frühzeitig und ausreichend therapiert. Eine MS-kompetente psychologische Betreuung, die auch neuropsychologische Kompetenz voraussetze, sei oft nicht verfügbar oder nur schwer zugänglich. Sie fordern daher ein kompetentes, niedrigschwelliges Beratungsangebot, durch welches die Betroffenen dann, bei psychischen oder neuropsychologischen Störungen mit Krankheitswertigkeit, an fachtherapeutische Expertise zur suffizienten Therapie weitervermittelt werden könnten.

1.2.2.1 Depressive Störungen

Die Ergebnisse einer Vielzahl kontrolliert durchgeführter Studien (z. B. Joffe et al., 1987, Krupp & Rizvi, 2002, Minden et al., 1987, Patten, Beck, Williams, Barbui & Metz, 2003, Sadovnick et al., 1996, Whitlock & Siskind, 1980) belegen, dass die Prävalenzrate depressiver Störungen bei MS-Patienten im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen mehr als verdoppelt ist. Depressive Störungen treten häufig bereits früh im Krankheitsverlauf mit einem deutlich gesteigerten Suizidrisiko auf (Feinstein, 2002, Zabad, Patten & Metz, 2005).

Die klassische Erklärung für das Auftreten depressiver Störungen bei MS-Patienten bewertet diese als reaktives Geschehen auf eine belastende chronische Erkrankung mit resultierenden körperlichen Folgen, Fatigue und kognitiven Störungen, die sich auf alle Aktivitäten des täglichen Lebens auswirken. Voss et al. (2002) kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigungen und der Fatigue als Prädiktor für die Entwicklung depressiver Symptome gelte und somit ein wichtiger psychotherapeutischer Ansatz in der Identifikation und Erarbeitung alternativer rekreativer Aktivitäten läge.

Ältere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der Depressivität mit dem Grad der körperlichen Beeinträchtigung (z. B. Mc Ivor et al., 1984), bzw. mit dem Ausmaß und den Lokalisationen der Demyelinisierungsherde korreliere (Rabins et al., 1986). In neueren Studien ließen sich diese Ergebnisse nicht replizieren. Es zeigten sich hierbei keine statistisch bedeutsamen Korrelationen zwischen dem Gesamtläsionsvolumen im MRT oder der Hirnatrophie bestimmter Areale und dem Auftreten depressiver Symptome (Feinstein 2004).

Zur Frage, ob es eine genetische Verbindung zwischen der Erkrankung MS und Depressionen gebe, erhoben Sadovnick et al. (1996) bei 221 MS-Patienten mit Hilfe des ‘Structured Interview for the DSM-III-R (SCID)’ (Spitzer & Williams, 1985) einen psychopathologischen Befund, bewerteten alle Daten möglicher psychischer Störungen der Verwandten ersten Grades der MS- Patienten und verglichen diese mit den Daten von Verwandten ersten Grades von depressiven Patienten, die nicht an MS erkrankt waren. Für die MS-Patienten ergab sich ein Risiko von über 50 %, im Laufe ihres Lebens an einer mittleren bis schweren Depression zu erkranken. Dieses Risiko fiel für die Verwandten ersten Grades der MS-Patienten im Vergleich mit dem Morbiditätsrisiko der Referenzgruppe deutlich niedriger aus. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass obwohl die Prävalenzrate depressiver Episoden bei MS-Patienten sehr hoch sei, die gefundenen Daten keinen Anhalt für eine genetische Basis in Verbindung mit MS zeigten, bzw. es dieselbe genetische Basis sei, die möglicherweise bei depressiven Patienten ohne eine neurologische Erkrankung vorhanden sein könnte.

1.2.2.2 Bipolare affektive Störungen

Joffe et al. stellten 1987 bei 13% ihrer 100 untersuchten MS-Patienten eine manisch-depressive Erkrankung fest, während sich für die Gesamtbevölkerung eine Lebenszeitprävalenz bipolarer Störungen von ca. 1–2 % ergibt (Bock & Koesler, 2005). Diese unerwartet hohe Prävalenzrate führt zu der Annahme, dass der Verbindung MS-Erkrankung und bipolare affektive Störung im Gegensatz zu den unipolaren Depressionen ein gemeinsamer biologischer Mechanismus, möglicherweise eine gemeinsame genetische Basis zugrunde liegt.

1.2.2.3 Euphorie

Bis heute ist der Terminus Euphorie nicht klar operationalisiert worden, so dass die bisher durchgeführten zahlreichen Studien aufgrund uneinheitlicher Verwendungen des Begriffes und unterschiedlicher diagnostischer Voraussetzungen zu erheblichen Divergenzen in der Angabe zur Vorkommenswahrscheinlichkeit euphorischer Stimmungen gelangen. Die gefundenen Prävalenzraten reichen je nach Stichprobenszusammensetzung und Untersuchungsmethode von 0 % bis 63 % (Minden & Schiffer, 1990).

Cottrell und Wilson veröffentlichten 1926 eine bedeutsame Studie, in welcher sie 100 MS-Patienten systematisch untersuchten und schließlich 63 % ihrer Patienten als euphorisch einstufen. Sie definierten Euphorie als:

‘...a sustained mental state of cheerfulness, happiness and ease, in which patients appear serene and cheerful, report feeling physically fit and healthy and exhibit an optimism as to the future and the prospects of ultimate recovery which is out of place and incongruous’ (Zitat nach Minden & Schiffer, 1990, S. 98).

Konsens besteht darüber, dass euphorische Zustände bei MS-Patienten einen emotionalen Zustand darstellen, welcher durch erhebliche pathologisch-neuroanatomische Veränderungen in bestimmten Regionen hervorgerufen wird. Rabins (1990) konkludiert:

‘Euphoric mood in MS-patients, as defined in its broader sense, correlates with the extend of brain involvement, particularly of periventricular structures. Furthermore, the presence of euphoria reflects a neurologically based inability to appreciate the severity of deficit, rather than a psychogenic denial stage ‘ (S. 183).

Rabins schätzt die wahren Prävalenzraten euphorischer Zustände bei MS-Patienten bei klarer Definition des Begriffes und der Anwendung reliabler und valider Messinstrumente wie z.B. strukturierter klinischer Interviews auf unter 10 %.

1.2.2.4 Pathologisches Lachen und Weinen

Bei einigen neurologischen Krankheitsbildern, so auch bei der Multiplen Sklerose, tritt gelegentlich ein dem Affekt inadäquates Lachen und Weinen auf, welches vom Patienten nicht unterdrückt oder unterbrochen werden kann. Nach Poeck (1992) handelt es sich um neurologisch bedingte Enthemmungsphänomene von angeborenen Ausdrucksbewegungen, die mit den motorischen Schablonen, z.B. dem pathologischen Hand-und Mundgreifen, vergleichbar sind. Nach Feinstein (2004) leiden ca. 10 % der MS-Betroffenen an diesem Symptom. Als pathologisch-anatomische Substrate finden sich in Einzelfallstudien konfluierende Herde in den Bereichen präfrontaler Cortex, Kleinhirn und im supplementär-motorischen Cortex.

1.3 **Fatigue**

MS-Betroffene leiden häufig unter z. T. stark die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität beeinträchtigender abnormer körperlicher und kognitiver Ermüdbarkeit. Die so genannte „Fatigue“, wird mittlerweile als das am häufigsten auftretende Symptom bei MS beschrieben (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998). Sie betrifft im Krankheitsverlauf 75– 95% der Patienten (Fisk, Pontefract, Ritvo, Archibald & Murray, 1994, Krupp, 2001, Krupp, Alvarez, La Rocca & Scheinberg, 1988, Multiple Sklerose Therapie-Konsensus-Gruppe, 2004, Schwid,

Covington, Segal & Goodman, 2002), wird als deutlich verschieden vom normalen Erschöpfungsgefühl beschrieben, kann durch Wärmeeinfluss verstärkt auftreten (Krupp et al., 1988, Schwartz, Coulthard-Morris & Zeng, 1996) und wird von 50 – 60% der Betroffenen als das schwerwiegendste Symptom mit starken Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität beklagt (Bakshi et al., 2000, Fisk et al., 1994, Freal, Kraft & Coryell, 1984, Murray, 1985).

Schwid et al. (2002) beklagen, dass obwohl mittlerweile zu diesem Thema aufgrund seiner unumstrittenen Bedeutsamkeit ein erhebliches Forschungsaufkommen stattgefunden habe und es zu einer zunehmenden Beachtung bei Klinikern gekommen sei, die Ätiologie der Fatigue-Symptomatik bei MS bisher jedoch unklar bleibe, nach wie vor eine präzise Definition fehle, eine Quantifizierung bisher nur über subjektive Selbstbeurteilungsverfahren stattfinde und die therapeutischen Optionen klar begrenzt erschienen.

Die Arbeitsgruppe weist auf die Notwendigkeit einer Aufteilung des eindimensionalen Fatigue-Konstrukts in klar definierte Teilkomponenten hin, durch welche die Diagnostik und Therapie typischer Fatigue-Charakteristika und deren jeweiliger Schweregrad verbessert werden könnte.

Ein kurzer historischer Rückblick auf die Ursprünge der Fatigue-Forschung belegt, dass der Beginn dieser postulierten Aufteilung auf erste Studien Anfang des 20. Jahrhunderts zurückgeht (Wessely, Hotopf & Sharpe, 1998).

1.3.1 Historischer Überblick

Die ersten wissenschaftlichen Untersuchungen zu Ermüdung und Fatigue begannen in der Zeit der frühen Industrialisierung um die in der Mensch-Maschine-Interaktion bei den Arbeitern auftretenden Leistungsminderungen im Verlauf des Arbeitstages besser verstehen und Veränderungsmöglichkeiten schaffen zu können (Rabinbach 1992).

Frühe Arbeiten von Marley in Frankreich und Kronecker in Deutschland kulminierten schließlich in der klassischen Arbeit des italienischen Physiologen Mosso. Seine Monographie „Fatigue“ (Mosso 1904, zitiert bei Wessely et al. 1998) war richtungsweisend für die weitere wissenschaftliche Untersuchung dieses Phänomens. Mosso konzentrierte sich in seinen Arbeiten vornehmlich auf die während einer

vorgegebenen einfachen motorischen Aufgabe auftretende messbare Abnahme der Leistung über die Zeit (wiederholtes Anheben eines Gewichtes mit dem Mittelfinger), die er mit Hilfe eines von ihm entwickelten Ergographen quantifizierte.

Aus seinen Untersuchungen zog er vier Schlussfolgerungen, die eine erste Aufteilung des Konstrukts Fatigue in vier messbare Einzelkomponenten beinhaltete: 1.: es zeigt sich eine beobachtbare Abnahme der Leistungsfähigkeit über die Zeit („Behaviour“, gemessen mit dem Ergographen); 2.: zwischen dem subjektiv erlebten Gefühl der Fatigue („Feeling state“) und dem objektivem Maß an Leistungsabnahme existiert nur ein geringer Zusammenhang; 3.: diesen Vorgängen liegt ein (physischer) Mechanismus zugrunde („Mechanism or intervening variable“); 4.: die Fatigue-Symptomatik kann durch intrapersonelle und extrapersonelle Kontextfaktoren wie gleichzeitige Anforderungen, Belastungen und Stressoren beeinflusst werden („Context“).

Die Dimension des Verhaltens (physisch und kognitiv): Während des ersten Weltkriegs wuchs die Bedeutsamkeit des Themas Fatigue als beobachtbare und messbare Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, da in den Munitionsfabriken der kriegsführenden Länder die Arbeiter begrenzte Belastbarkeiten zeigten, und somit einen limitierenden Faktor für Produktivität darstellten. Bis heute findet dieses Thema weiterhin wissenschaftliche Beachtung unter anderem im Bereich Leistungssport (z. B. Kent-Braun & Leblanc, 1996, Lehmann, Foster & Keul, 1993).

Erste Forschungen zum Thema „mentale Fatigue“ fanden während des zweiten Weltkriegs vor dem Hintergrund neu entwickelter technischer militärischer Geräte (z. B. Radar, Kampfflugzeuge) statt, deren Bedienung weniger körperliche Kräfte erforderte, stattdessen aber hohe Anforderungen an die Vigilanz und die kognitive Leistungsfähigkeit stellten (Broadbent, 1953, zitiert bei Wessely et al. 1998).

Ein wichtiges Resultat dieser Studien war, dass sich mentale Fatigue nicht nur in einer Abnahme der Leistungsfähigkeit über die Zeit als quantitative Variable äußerte, sondern auch qualitative Änderungen, z. B. als erhöhte Fehlerzahl, auftraten (Davis, 1953, zitiert bei Wessely et al. 1998).

Mit zunehmenden Anforderungen im Rahmen der Mensch-Maschine-Interaktionen (z. B. bei Piloten während Interkontinentalflügen, im Transportwesen, im Bereich der

Raumfahrt) stieg auch das Forschungsaufkommen zum Thema mentale Fatigue bis heute stetig an (z. B. Bonnet & Arand, 1995, Rößger, 1997).

Die Dimension des Erlebens: Die bereits in den frühen Studien von Mosso (1904) gezeigte Unabhängigkeit der subjektiv erlebten Fatigue von den objektiv messbaren Veränderungen der physischen und kognitiven Leistungen erscheint vor dem Hintergrund der unklaren Definition des Konstrukts Fatigue nicht verwunderlich. Der Betroffene schildert ein diffuses Erschöpfungsgefühl, kann dabei jedoch in der Regel nicht unterscheiden, ob es sich um eine physische, mentale, motivationale, konzentrierte oder affektive Komponente oder um erhöhte Tagesmüdigkeit infolge einer Insomnie handelt (Krupp, 2003). Wessely et al. (1998) berichten, dass obwohl bisher wenig systematische Forschung im Bereich Kognitionen und akutes Fatigue-Erleben existiere, die regelmäßigen Beobachtungen implizierten, dass Fatigue-Erleben von Aussagen zu körperlichen Erschöpfungsgefühlen und einem Bedürfnis nach Abbruch der aktuell fordernden Tätigkeit begleitet sei. Sie betonen dabei die Bedeutsamkeit des Einflusses ängstlicher oder depressiver Stimmungen sowohl auf die Leistungsfähigkeit als auch auf das subjektive Fatigue-Erleben. Bei chronischen Erschöpfungszuständen, wie dem Chronic Fatigue Syndrom (Holmes et al., 1988), lassen sich mit dem Fatigue-Gefühl assoziierte negative, dysfunktionale Kognitionen nachweisen (Petrie, Moss-Morris & Weinman, 1995, Surawy, Hackmann, Hawton & Sharpe, 1995), die im Rahmen eines kognitiv-verhaltenstherapeutischen Konzepts durch systematische negative Verstärkung und durch Vermeidungsverhalten das zunehmende Fatigue-Erleben mitbedingen (Wilken, 1998).

Fatigue im Kontext: Die Suche nach Ursachen und Veränderungsmöglichkeiten der Fatigue-Symptomatik sollte nach Wessely et al. (1998) stets unter Berücksichtigung der Dauer (akut oder chronisch) erfolgen. Während in den meisten experimentellen Designs bisher akutes Fatigue-Erleben fokussiert wurde, handelt es sich im klinischen Rahmen meist um chronisches Fatigue-Erleben.

Besonders bedeutsam erscheinen die physikalische Umgebung (z. B. Klimaverhältnisse), psychosoziale Faktoren (z. B. anhaltende Stress- und

Belastungssituationen vor oder während des Fatigue-Erlebens), kulturelle Eigenheiten sowie die Charakteristika und Konsequenzen einer Leistungsforderung.

1.3.2 Zugrundeliegende physiologische und psychologische Mechanismen

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Komplexität der Fatigue-Symptomatik und dessen belastender Auftretenshäufigkeit bei unterschiedlichen klinischen Störungsbildern erscheint es unwahrscheinlich, dass Fatigue durch ausschließlich einen ursächlich zugrundeliegenden Mechanismus erklärt werden kann (Krupp, 2003).

Erste Untersuchungen zur Ätiologie und Pathophysiologie der Fatigue finden sich wiederum bei Mosso (1904), der annahm, dass Fatigue-Erleben durch die Anhäufung einer bestimmten chemischen Substanz im Körper der Person zustandekomme. Das Postulat eines spezifischen „Fatigue-Toxins“ („Kenotoxin“ nach Weichhardt et al. 1998)“ führte 1930 bei unter abnormer Erschöpfung leidenden Schülern einer Berliner Schule zu einem therapeutisch motivierten Versprühen einer chemischen Substanz namens ‚Anitkenotoxin‘, die zu einer beobachtbaren Leistungssteigerung der Rechenfähigkeitsgeschwindigkeit um ca. 50% führte. In späteren Untersuchungen erwies sich diese Substanz erwartungsgemäß jedoch als wirkungslos (Rabinbach, 1992). Dieser Placebo-Effekt wird auch durch die Ergebnisse aktueller Therapiestudien u. a. im Bereich der MS-Fatigue (z. B. Schwid & Murray, 2005, Stankoff et al., 2005) unterstützt. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden mit zunehmenden labortechnischen Möglichkeiten biochemische Substanzen als mögliche ätiologische oder pathophysiologische Korrelate der Fatigue-Symptomatik untersucht: Plasma-Cortisol, Neurotransmitter, Eiweiße und immunologische Faktoren (Ehlert, Gaab & Henrichs, 2001, Iriarte, Subira & Castro, 2000, Neilly, Goodin, Goodkin & Hause, 1996).

Die seit Mosso bestehenden Versuche, Fatigue über physiologische (hier: muskuläre) Veränderungen zu definieren, sind in den vergangenen Jahrzehnten durch die verbesserten technischen Möglichkeiten insbesondere in den Bereichen Neurophysiologie (Kent-Braun et al., 1993, Sharma et al., 1995) und Bildgebung (z. B. Bakshi, et al., 1999) fortgeführt worden und haben zu der wesentlichen Unterscheidung zwischen peripheren und zentral-nervösen Fatigue-Mechanismen geführt.

Untersuchungen zur Fatigue bei körperlichen Erkrankungen haben gemeinsame Korrelate in den Bereichen pathologisch-neuroanatomischer Substrate (z. B. Bakshi et al., 1999, Mainero et al., 1999), endokriner Dysfunktionen – hier insbesondere der hypothalamo-hypophysio-adrenalen Achse (HPA-Achse, z. B. bei Ehlert, Gaab & Henrichs, 2001), veränderter Immunantwort im Rahmen chronischer Erkrankungen (z. B. Giovannoni, Thompson, Miller & Thompson, 2001, Iriarte, Subira & Castro, 2000, Patarca, 2001) autonomer Dysregulation (z. B. Merkelbach et al., 2001) und psychischer Störungen (insbesondere depressive Störungen, Somatisierungsstörungen und Angststörungen, z. B. Farmer, Jones & Hillier, 1995) gezeigt.

1.4 Fatigue bei MS

In früheren Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen der MS (Diagnostik, Symptomatik und Therapie) wird die abnorme Ermüdbarkeit als Symptom kaum beachtet, (z. B. Kurtzke, 1972) und findet auch in den aktuell zur Anwendung kommenden Skalen zur quantitativen Erfassung des neurologischen Defizits (siehe 1.1.3, Expanded Disability Status Scale, EDSS (Kurtzke, 1983), Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC (Cutter, Baier, Rudick et al., 1999)) keine Berücksichtigung. Seit Beginn der 80er Jahre wurde die Fatigue bei MS im wissenschaftlichen Kontext zunehmend als Symptom wahrgenommen, die Umsetzung dieser Erkenntnisse in klinisch-diagnostische und klinisch-therapeutische Anwendung fand zunächst jedoch nicht statt (Freal et al. 1984, Murray 1985). Krupp et al. (1988) finden in ihrer richtungsweisenden Studie folgende Charakteristika der MS-spezifischen Fatigue: „It comes on easily, it prevents sustained physical functioning, it is worsened by heat, it interferes with responsibilities, it interferes with physical functioning, it causes frequent problems“ und definieren Fatigue bei MS als „a sense of physical tiredness and lack of energy, distinct from sadness or weakness“ (S. 435).

Das Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998) definiert die Fatigue bei MS als „A subjective lack of physical and / or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities“ (S. 2).

Die Arbeitsgruppe betont dabei den Unterschied zwischen akuter Fatigue (neu aufgetretene Fatigue oder akute Zunahme innerhalb der vorhergehenden 6 Wochen) und chronischer Fatigue (mehr als 6 Wochen anhaltender Fatigue bei mehr als 50% des Tages) mit in beiden Fällen die alltäglichen Funktionen und die Lebensqualität stark beeinträchtigender Wirkung.

1.4.1 Pathophysiologie der MS-Fatigue

Fatigue tritt selten als ein isoliertes Symptom auf, sondern wird häufig begleitet von Schlafstörungen (z. B. Morrison & Keating, 2001), körperlicher Inaktivität als Folge eines kumulierten neurologischen Defizits (z. B. Stewart et al. 1994), Schmerzsyndromen (z. B. Bansevicius, Westgaard & Stiles, 2001), depressiven Störungen (z. B. Friedberg & Krupp, 1994, Schwarz, Coulthard-Morris & Zeng, 1996) oder kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Elkins, Pollina, Scheffer & Krupp, 1999, Rourke, Halman & Bassel, 1999), die z. T. für das Auftreten der MS-Fatigue (sekundäre oder symptomatische Fatigue, Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998)) ebenso verantwortlich sein können, wie zusätzliche Erkrankungen oder Medikamentennebenwirkungen (siehe 1.4.2, Diagnostik der Fatigue).

Die Pathophysiologie der primären MS-Fatigue ist bisher noch nicht sicher geklärt, angenommen wird ein multifaktorielles Geschehen (Schwid et al. 2002). Vor dem Hintergrund des Symptomspektrums der MS werden unterschiedliche Mechanismen bei jeweils kontroverser Befundlage als ursächlich verantwortlich diskutiert: Neuroendokrine Störungen können durch Entzündungsmediatoren und proinflammatorische Zytokine wie Interleukine (IL) IL-1, IL-2, IL-6, Interferone (IFN) IFN γ und Tumornekrose-Faktor (TNF) TNF α hervorgerufen werden (z. B. Heesen et al., 2006, Iriate et al. 2000). Fieber und Abgeschlagenheit sind bekannte Effekte nach Applikation von TNF α und Interleukinen (Zimmermann & Hohlfeld, 1999). Viele dieser Zytokine finden sich in MS-Läsionen und verursachen bei exogener Zufuhr im Tierexperiment Fatigue und Somnolenz (Schwid et al., 2002). Ein weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang von Zytokinen und Fatigue-Erleben ergibt sich aus den

Behandlungserfahrungen der immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapie der MS mit Interferon- α oder Interferon- β (Neilly, Gookdin, Goodkin & Hauser, 1996), wo Fatigue häufig als unerwünschte Nebenwirkung auftritt. Über welchen Mechanismus Interferone Fatigue-Erleben induzieren ist bisher ungeklärt, möglicherweise spielt der Einfluss auf neuroendokrine Regelkreise (Jones, Wadler & Hupart, 1998) oder eine Unterbrechung der neuroendokrinen Achse (Wie & Lightman, 1997) mit resultierender Veränderung des Hirnmetabolismus eine Rolle (Benton, Parker & Dononhoe, 1996, Roelcke, Kappos & Lechner-Scott, 1997).

Als weitere mögliche Mechanismen werden strukturelle Veränderungen durch lokale Demyelinisierungen und axonale Schädigungen diskutiert, die im Bereich des aufsteigenden retikulären Systems zu Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und zu vermehrter Müdigkeit führen (Djaldetti, Ziv, Achiron & Melamed, 1996, Huitinga, Erkut, van Beurden & Swaab, 2003).

Diffuse Demyelinisierungen und Axonschädigungen können zu verminderten Nervenleitgeschwindigkeiten und verlängerten Refraktärzeiten führen. Diese Funktionsbeeinträchtigungen bedingen eine verlangsamte zentrale Reizdetektion, dies erfordert vermehrte Anstrengung zur Reizverarbeitung und führt somit zu schnellerer Erschöpfung (Zimmermann & Hohlfeld, 1999). Diese Hypothesen lassen sich durch die gegenwärtige Befundlage weder klar verifizieren noch falsifizieren. Eine Bestätigung der Annahmen ergibt sich aus den Ergebnissen der Studien, in denen sich bei Patienten mit chronisch-progredienter Verlaufsform in fortgeschrittenem Stadium eine stärkere Fatigue-Symptomatik zeigte, als bei Patienten mit schubförmigem Verlauf (z. B. Colosimo et al., 1995, Schwartz, Coulthard-Morris & Zeng, 1996), während sich in Studien von Bergamisci, Romani & Versino (1997), Krupp, Alvarez, LaRocca & Scheinberg (1988) und Krupp, LaRocca, Muir-Nasch & Steinberg (1989) keine bzw. nur moderate Zusammenhänge zwischen selbstbeurteilter Fatigue und neurologischem Defizit ergaben. Nach Schwid et al. (2002) existieren bisher keine Longitudinal-Studien, in denen eine Zunahme der Fatigue-Symptomatik über die Zeit nachgewiesen werden konnte.

1.4.2 Diagnostik der MS-Fatigue

Die Beurteilung der Fatigue bei MS-Patienten stellt sowohl im neurologischen als auch im neuropsychologischen und psychotherapeutischen Bereich ein Problem dar, da man im klinischen Alltag bisher nur auf subjektive Angaben im Rahmen der Anamnese bzw. auf Selbstbeurteilungen in Fatigue-Rating-Skalen (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998)) angewiesen ist. In Anlehnung an die Untersuchungen von Mosso (1904) wurde zusätzlich auch bei MS-Patienten der Versuch unternommen, körperliche Fatigue und kognitive Fatigue über einen überdurchschnittlichen Leistungsabfall bei repetitiven Messungen z. B. der Muskelkraft (Schwid et al., 1999) oder der kognitiven Leistungsfähigkeit (Johnson, Lange, DeLuca, Korn & Natelson, 1997, Krupp & Elkins, 2000, Paul, Beatty, Schneider, Blanco & Hames, 1998, Schwid et al., 2003) zu quantifizieren.

Solche zeitaufwendigen Untersuchungsmethoden sind jedoch im klinischen Alltag kaum durchführbar und sind nach Zimmermann und Hohlfeld (1999) eher wissenschaftlichen Studien zur Quantifizierung der Fatigue vorbehalten.

Die Diagnostik der MS-Fatigue im klinischen Alltag sollte folgendes Procedere beinhalten (Krupp, 2003, Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines 1998, Schwid & Murray, 2005): Da die MS-Betroffenen häufig nicht unaufgefordert über abnorme Ermüdungserscheinungen berichten, sollten der konsultierte Arzt oder Psychologe anamnestisch zunächst spezifische Fragen zur Diagnostik der Fatigue stellen und anschließend Selbstbeurteilungsinstrumente zur Einschätzung der Fatigue vorgeben (siehe unten). Somit wird die empirisch belegte Bedeutsamkeit dieses Symptoms in den klinischen Alltag transferiert. Im Folgenden sollten fachärztlich unter Einbezug regelmäßiger Laboruntersuchungen ein akuter MS-Schub, eine akute virale Infektion, andere Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Anämien) oder Medikamentennebenwirkungen als mögliche Verursacher der Fatigue ausgeschlossen werden (Krupp, 2001, Krupp & Rizvi, 2002). Typische Medikamente mit Müdigkeit als Nebenwirkung sind Antispastika, trizyklische Antidepressiva, Benzodiazepine, Beta-Blocker, Antikonvulsiva und immunmodulierende Medikamente (Krupp, 2003). In der Untersuchung sollte auch der Einfluss von körperlicher Inaktivität aufgrund eines stärkeren neurologischen Defizits, die Bedeutsamkeit von Schmerz, Insomnien,

kognitiven Beeinträchtigungen und psychischen Störungen als Ursache bzw. Verstärker von Fatigue mit berücksichtigt werden.

Der wichtigen Unterscheidung, ob es sich bei der vom Patienten beklagten abnormen Erschöpfbarkeit um MS-Fatigue oder um ein Symptom im Rahmen einer depressiven Episode handelt (American Psychiatric Association, 1994), sollte nach Feinstein (2004), obwohl zeitlich aufwendig, im klinischen Alltag genügend Raum gegeben werden.

1.4.2.1 Selbstbeurteilungsinstrumente

Selbstbeurteilungsinstrumente zur Quantifizierung der MS-Fatigue werden trotz methodischer Mängel und der für die Patienten offensichtlichen Schwierigkeiten, retrospektive Einschätzungen unter der Berücksichtigung konfundierender anderer MS-Symptome vorzunehmen (Schwid et al., 2002, Stankoff et al., 2005) nach wie vor am häufigsten eingesetzt.

Dabei kommen neben visuellen Analog-Skalen (Bortz, 1984) die Fatigue Severity Scale (FSS, Krupp, LaRocca, Muirnash & Steinberg, 1989), die ergänzend eingesetzte MS-spezifische Fatigue Severity Scale (Krupp et al., 1995), die Fatigue-Impact-Scale (Fisk, Pontefract, Ritvo, Archibald & Murray, 1994) und die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS, Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, 1998) zur Anwendung.

Die bisher in Studien am häufigsten eingesetzte Skala, die FSS (Krupp et al., 1989) beinhaltet 9 Items, mit denen die Auswirkungen der subjektiv erlebten Fatigue auf Alltagsfunktionen erfasst werden soll. Mit Hilfe der 6 Item umfassenden MS-spezifischen Fatigue Severity Scale (Krupp et al. 1995) sollen zusätzlich typische Verstärker der MS-Fatigue wie Hitze, Inaktivität, Stimmung und Anspannung erfasst werden. Jedes Item ist dabei auf einer 7-fach gestuften Likert-Skala zu beantworten.

Das Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines hat 1998 nach Durchsicht aller existierenden Fatigue-Skalen die Modifizierte Fatigue-Impact-Scale (MFIS), eine auf 21 Items verkürzte Version der Fatigue-Impact-Scale (Fisk et al., 1994), aufgrund ihrer Mehrdimensionalität als die am besten die Fatigue-Symptomatik erfassende Skala beurteilt.

In der MFIS wird der vom Patienten wahrgenommene Einfluss von Fatigue mehrdimensional erfasst. Sie dient der Kategorisierung der Qualität und des Ausprägungsgrades von Fatigue auf physische, kognitive und psychosoziale Funktionen unter Berücksichtigung der vergangenen vier Wochen. Vorgegeben wird eine Liste von 21 Items (z.B.: „Aufgrund meiner Erschöpfung während der letzten vier Wochen... war ich weniger aufmerksam“), die die Effekte von Fatigue beschreiben und auf einer vierstufigen Skala (0 = nie, 4 = fast immer) hinsichtlich ihres Zutreffens beantwortet werden sollen. Neben einer Gesamtauswertung (21 Items, Range 0 bis 84) werden die Subskalen getrennt erfasst: physische Subskala (9 Items, Range 0 bis 36), kognitive Subskala (10 Items, Range 0 bis 40), psychosoziale Subskala (2 Items, Range 0 bis 8). Höhere Werte sind Indikatoren für einen höheren Einfluss von Fatigue auf die kognitive und physische Leistungsfähigkeit und auf die alltäglichen Aktivitäten.

Keine dieser Skalen ist bisher für den deutschsprachigen Raum validiert worden. Flachenecker et al. (2002) konnten zeigen, dass sowohl die FSS als auch die MFIS gut geeignet sind, zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue-Symptomatik zu unterscheiden. Beide Skalen waren allerdings nur gering miteinander korreliert, Flachenecker und Mitarbeiter schlossen bei einer gemeinsamen Varianzaufklärung von nur 31%, dass die Skalen unterschiedliche Aspekte der Fatigue messen und für die praktische Anwendung eine einzelne Skala nicht ausreichend sei.

1.4.3 Therapeutische Prinzipien

Die Behandlung der Fatigue ist multidisziplinär und beginnt nach der entlastenden Aufklärung des Betroffenen (Comi et al., 2001) mit der Identifikation und Therapie anderer Fatigue-auslösender Ursachen (Ausschluss sekundärer MS-Fatigue) wie depressive Störungen, Schmerzsyndrome, Insomnien und medikamentöser Nebenwirkungen (Schwid & Murray, 2005).

Die Behandlung der primären MS-Fatigue besteht aus physikalischen Maßnahmen, psychotherapeutischen Interventionen sowie pharmakologischer Therapie (Branas, Jordan, Fry-Smith, Burls & Hyde, 2000).

Physikalische Therapien umfassen nach ausführlicher Information neben Körperkühlung (The NASA / MS Cooling Study Group, 2003) ein individuelles, dem Grad der körperlichen Beeinträchtigungen angepasstes aerobes Ausdauertraining, welches in mehreren Studien zu einer deutlich verbesserten subjektiven Befindlichkeit und nachweisbaren körperlichen Trainingseffekten der teilnehmenden Patienten jedoch ohne signifikante Verbesserungen von Fatigue-Skalenwerten geführt hat (Mostert & Kesselring, 2002, Petajan et al., 1996, Rietberg, Brooks, Uitdehaag & Kwakkel, 2005, Schulz et al., 2004, Sutherland & Andersen 2001).

Psychologische Therapien: Kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen haben sich bei Patienten mit Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS) als wirkungsvoll gezeigt (Deale, Chalder, Marks & Wessely, 1997, Friedberg & Krupp, 1994). Mohr, Hart und Goldberg (2003) konnten bei MS-Patienten eine signifikante Abnahme der Fatigue-Schwere nach einer 16-wöchigen kognitiv-verhaltenstherapeutischen Einzeltherapie nachweisen.

Oken et al. (2004) untersuchten in einem Wartegruppen-Design den Effekt einer 6-monatigen regelmäßigen Yoga-Therapie in der einen Gruppe sowie eines regelmäßigen Fitness-Trainings in der anderen Gruppe auf die kognitive Leistungsfähigkeit, Fatigue, Stimmung und die allgemeine Lebensqualität bei MS-Patienten. Hierbei ergab sich ein signifikanter Rückgang der Fatigue-Ausprägung sowohl nach der Yoga-Therapie als auch nach dem Fitness-Training, während sich die kognitive Leistungsfähigkeit in keiner der beiden Gruppen statistisch signifikant veränderte.

Medikamentöse Therapien haben in bisher durchgeführten Studien nur geringe bzw. keine Erfolge bei der Behandlung der MS-Fatigue gezeigt. Bei kleinen Stichproben und kurzen Behandlungsphasen hat bisher Amantadin (mit cholinergem, dopaminergem und adrenergem Effekt, in Deutschland für die Behandlung extrapyramidal-motorischer Erkrankungen und Vigilanzstörungen nach Hirntraumata zugelassen) gegenüber Placebo zu moderater Verbesserung der subjektiven Fatigue geführt (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe, 2004, Schwid & Murray, 2005). Für das zentral wirksame Stimulans Pemolin konnte bisher keine Wirksamkeit bei MS-Fatigue nachgewiesen werden (z. B. Krupp et al., 1995). Nach erster positiver Datenlage des alpha1-adrenergen Medikaments Modafinil auf die MS-Fatigue (Rammohan et al., 2002,

Zifko, Rupp, Schwarz, Zipko & Maida, 2002) zeigte sich dagegen in einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Parallel-Gruppen-Studie eine hochsignifikante Verbesserung der subjektiv erlebten Fatigue, gemessen mit der MFIS, sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe (Stankoff et al., 2005). Wingerchuk et al. (2005) präsentierten in einer ersten kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von Aspirin auf das Fatigue-Erleben signifikante Verbesserungen in einem der Selbstbeurteilungs-instrumente (MFIS), verweisen aber auf die Notwendigkeit weitergehender Untersuchungen. Schwid und Murray (2005) beklagen, dass auch in diesen Studien bei der Interpretation der Ergebnisse die bereits oben beschriebenen methodischen Mängel der Fatigue-Messinstrumente mit berücksichtigt werden müssen. Der von den Autoren der Modafinil-Studie unerwartete Placeboeffekt könnte dadurch erklärt werden, dass die Patienten vielmehr Veränderungen ihrer motorischen, kognitiven oder emotionalen Symptome beurteilten, als den subjektiv erlebten Grad der Fatigue-Ausprägung (siehe auch 1.3.2 über die Wirkung des ‚Anitkenotoxins‘).

1.4.4 Psychophysiologische Messmethoden

Vor dem Hintergrund der nur geringen Reliabilitäten und Validitäten der beschriebenen Selbstbeurteilungs-Messinstrumente, wurden in den vergangenen 10 Jahren viele Studien durchgeführt, deren Ziele zum einen in der Klärung der Pathophysiologie und zum anderen in der Entdeckung neurophysiologischer, neuroradiologischer oder psychophysiologischer Indikatoren zur objektiven Erfassung der MS-Fatigue lagen.

Patienten berichten während akuter MS-Schübe mit klinischer Beteiligung der Pyramidenbahnen häufig über eine deutliche Zunahme der Fatigue (Djaldetti, Ziv, Achiron & Melamed, 1996). Untersuchungen möglicher Funktionsstörungen der Pyramidenbahn mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) und motorisch evozierten Potentialen (MEPs) führten zu uneindeutigen Ergebnissen (Iriarte & de Castro, 1998, Liepert, Kotterba, Tegenthoff & Malin, 1996, Liepert, Mingers, Heesen, Baumer & Weiller, 2005, Sandroni, Walker & Starr, 1992) und lassen nach Roelcke (2001) bisher nur die Schlussfolgerung zu, dass Läsionen in diesen Bereichen als Mediator zu sehen und nicht ursächlich für die Fatigue verantwortlich seien.

In den vergangenen Jahren hat das Forschungsaufkommen im Bereich Bildgebung und Fatigue deutlich zugenommen. Auch hier präsentiert sich bisher eine uneinheitliche Befundlage: Während sich in mehreren Studien keine Zusammenhänge bei MRT-Untersuchungen in der T2-Gewichtung zwischen der Läsionslast (MS lesion burden), hirnatrophen Prozessen und Fatigue bei MS-Betroffenen nachweisen ließ (z. B. Bakshi et al., 1999, Codella et al., 2002), deuten andere Studienergebnisse unter Nutzung funktioneller MRT-, PET- oder Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie-Techniken (Filippi et al., 2002, Marrie, Fisher, Miller, Lee & Rudick, 2005, Roelcke et al., 1997, Staffen et al., 2002) auf einen Zusammenhang zwischen Fatigue-Symptomatik, reduzierten Aktivierungen im vorderen Gyrus cinguli (Au Duong et al., 2005) und gestörten cortico-subcorticalen Konnektionen (hier insbesondere im Bereich des supplementärmotorischen Areals, welches den frontalen Kortex mit dem Thalamus und den Basalganglien verbindet (Comi, Leocani, Rossi & Colombo 2001)), progredient hirnatrophen Prozessen, axonaler Destruktion (Tartaglia et al., 2004) sowie einem reduzierten Glucose-Metabolismus in präfrontalen Regionen, im prämotorischen Cortex und in den Basalganglien hin (z. B. Paulesu et al., 1996, Rashid et al., 2004, Sun et al., 1998).

Flachenecker, Wolf, Krauser, Hartung und Reiners (1999) berichten über bei MS-Betroffenen häufig zu beobachtende Störungen des autonomen Nervensystems. Die bisher durchgeführten wenigen Studien ergaben jedoch ebenso eine uneinheitliche Befundlage über mögliche Zusammenhänge zwischen autonomer Dysregulation und Fatigue bei MS. In den Untersuchungen von Flachenecker et al. (2003), Keselbrener et al. (2000) und Merkelbach, Dillmann, Kölmel, Holz und Müller (2001) zeigten sich leichte Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären autonomen Dysfunktionen und MS-Fatigue, während Egg, Högl, Glatzl, Beer & Berger (2002) in einer pupillometrischen Studie keine Zusammenhänge zwischen autonomen Funktionsstörungen, pupillometrischen Daten und subjektivem Fatigue-Erleben nachweisen konnten.

1.4.4.1 Pupillometrie-Studien zur MS-Fatigue

Untersuchungen der Pupillenfunktion bei MS-Patienten wurden zunächst zur Diagnostik möglicher autonomer Funktionsstörungen (de Seze et al., 2001, Jacobsen, 1990, Pozessere et al., 1997, Van Diemen, Van Dongen, Nauta, Lanting & Polman, 1992) durchgeführt. Pozessere et al. (1997) konnten zeigen, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei verringertem parasympathischen Tonus und gesteigerter sympathikotoner Erregung resultierend eine stärkere Pupillendilatation in Dunkelheit, eine geringere Amplitude und Konstriktionsrate sowie eine prolongierte Redilatationszeit nach Stimulation in der Pupillenlichtreflex-Untersuchung aufwiesen. In der Studie von De Seze et al. (2001) ergaben sich bei über 60% der MS-Patienten, insbesondere bei primär chronisch-progredienten Verläufen, Störungen in mindestens einem der pupillometrischen Parameter. Dabei zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen den pupillometrischen Daten und vorhergehenden Optikus-Neuritiden oder pathologischen visuell-evozierten Potenzialen (VEP's), es ergaben sich aber statistisch bedeutsame Korrelationen zwischen Störungen der efferenten Pupillenbahnen und axonalen Untergängen im Rückenmarksbereich (quantifiziert über T2-gewichtetes MRT). Die Autoren sehen diese Ergebnisse als erste Hinweise auf eine bei MS-Patienten mit primär chronisch-progredientem Verlauf häufig auftretende autonome Funktionsstörung, insbesondere der Pupillenfunktionen, und verweisen auf die Notwendigkeit folgender Studien zur Überprüfung der prädiktiven Valenz pupillometrischer Störungen insbesondere im Hinblick auf den Zusammenhang mit axonalen Untergängen und der Krankheitsprogredienz.

Die Innsbrucker Arbeitsgruppe von Egg et al. (2002) verglich in ihrer Studie zur MS-Fatigue erstmalig die Pupillenreaktionen und die Selbstbeurteilungen zur Fatigue (mittels MFIS und FSS) und Depressivität (Beck's Depressions-Inventar BDI, Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961, Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1994) bei einer heterogenen Gruppe von 51 MS-Patienten (43 mit schubförmigem Verlauf, davon 7 im akuten Schub, 3 mit sekundär chronisch-progressivem, 1 mit primär chronisch-progressivem Verlauf, 4 Erstdiagnosen) im Rahmen eines Kontrollgruppendesigns bei einmaliger Messung mit den entsprechenden Messwerten von 22 gesunden Probanden. Diese Untersuchung wurde vor dem Hintergrund der empirischen Befundlage einer Vielzahl von Studien entwickelt, in denen sich eine

charakteristische Veränderung des spontanen Pupillenverhaltens im Dunkeln bei Übermüdung zeigte (siehe 1.5). Der mittlere EDSS-Wert von 1.7 (Range von 0.0-6.0) zeigte bei der Gruppe der MS-Patienten einen nur geringen Grad körperlicher Beeinträchtigungen.

Die pupillometrische Untersuchung fand zwischen 11.00h vormittags und 17.00h nachmittags statt, deutlich schläfrige Patienten oder Kontrollpersonen (mehr als 4 Punkte auf der zuvor vorgelegten Stanford Sleepiness Scale (Hoddes Zarcone & Slythe, 1973) wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse: In beiden Skalen der subjektiv gemessenen Einschätzung der Fatigue und in der subjektiv beurteilten Depressivität zeigte sich bei deutlich höheren Werten in der MS-Gruppe ein signifikanter Unterschied. Im Pupillenunruheindex (PUI) ergab sich ein höherer Wert bei den MS-Patienten, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Zwischen den subjektiven Fatigue-Einschätzungen und dem PUI imponierte bei den MS-Patienten eine hochsignifikante negative Korrelation, bei den Kontrollpersonen zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Korrelationen. Die Autoren der Studie schlossen aus diesen Resultaten, dass die Pupillometrie als psychophysiologische Messmethode zur Objektivierung der Fatigue-Symptomatik als nicht geeignet erscheine, da eine autonome Instabilität bei MS-Betroffenen, gemessen mit dem Pupillenunruheindex, nicht mit der über Selbstbeurteilungsskalen erhobenen subjektiv erlebten Fatigue-Schwere assoziiert sei.

In einer Folgestudie der österreichischen Arbeitsgruppe zur Tagesmüdigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose (Frauscher et al., 2005) ergaben sich im Gruppenvergleich zwischen 61 leicht bis mittelschwer betroffenen MS-Patienten und 42 gesunden Kontrollpersonen ebenfalls keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in den PUI-Werten und keine signifikanten Korrelationen zwischen den pupillometrischen Daten und den subjektiven Einschätzungen der Tagesmüdigkeit.

1.5 Pupillometrie

Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass sich das spontane Pupillenverhalten im Dunkeln bei Übermüdung charakteristisch verändert (z. B. Lüdtker, Wilhelm, B., Adler,

Schaeffel & Wilhelm, H., 1998, Wilhelm et al., 1996, Wilhelm, B., Lüdtkke & Wilhelm, H., 1999).

Lowenstein und Mitarbeiter beobachteten 1963 bei offensichtlich schläfrigen Personen in absoluter Dunkelheit auftretende langsame rhythmische Veränderungen der Pupillendurchmesser, die sie als „Fatigue-Waves“ bezeichneten (Lowenstein, Feinberg & Loewenfeld, 1963). Loewenfeld schrieb in ihrer Monographie über die Pupille (1999): „(Fatigue waves) are involuntary and unconscious, so that they cannot be produced deliberately, and best of all, running records can be obtained without touching the subject. These show the slightest fluctuations from one moment to the next, from day to day, from week to week, and over longer periods“.

Eine objektive Vigilanzprüfung durch Langzeitmessung des Pupillenspontanverhaltens ist eine Domäne der Pupillographie. Bei Dunkelmessungen stellen sich beim Übermüdeten charakteristische niederfrequente Oszillationen ein. Seit der Einführung der Infrarot-Pupillographie steht für die weitere Erforschung dieses Phänomens und der Überprüfung der Effektivität therapeutischer Maßnahmen eine wichtige methodische Ergänzung zur Verfügung.

Die Entwicklung mobiler Messapparaturen ermöglicht zusätzlich einen einfachen Einsatz z. B. in der Verkehrspsychologie und- Verkehrsmedizin sowie in der Arbeitspsychologie und Arbeitsmedizin (z. B. Rößger, 1997).

Vor diesem Hintergrund beklagt die Tübinger Pupillometrie-Arbeitsgruppe um die Neuroophthalmologen Barbara und Helmut Wilhelm, dass die Pupillometrie in der Schlafmedizin bisher noch nicht als Standard-Diagnostikum eingesetzt wird (Wilhelm, H., Lüdtkke & Wilhelm, B., 1998). Die Beurteilung der Schläfrigkeit basiere nach wie vor auf Aussagen von Selbstbeurteilungsinstrumenten wie der Stanford Sleepiness Scale (Lichstein, Wilson, Noe, Aguillard & Bellur, 1994) sowie zeit- und kostenintensiven Verfahren wie dem Multiple Sleep Latency Test (MSLT) (Carskadon & Dement, 1982) oder nächtlichem EEG-Monitoring (Morad, Lemberg, Yofre & Dagan, 2000).

In dem Zeitraum von 1963 bis 1993 ist die Pupillometrie als Messmethode im Bereich der Schlafmedizin in nur wenigen Studien dokumentiert (z. B. Lichstein & Johnson, 1993, Schmidt, 1982, Yoss, Moyer & Hollenhorst, 1970, Yoss, Moyer & Ogle, 1969). Wilhelm et al. (1998) sehen die Gründe für den geringen Einsatz vor allem in den zu

dieser Zeit noch bestehenden technischen Problemen bei der Aufzeichnung der Pupillenreaktionen über einen Zeitraum von mindestens 10 Minuten sowie der bis dahin fehlenden Entwicklung eines suffizienten Artefaktmanagements insbesondere bei müden Probanden (Lidschlüsse und Blinzeln, Augenbewegungen, trockene Cornea). Mit der Einführung der Video-Pupillographie in Kombination mit kostengünstigeren und effektiven Personal-Computern eröffneten sich neue Möglichkeiten zur längerfristigen Aufzeichnung, Bearbeitung und statistischen Analyse von Pupillenreaktionen.

Vor der Darstellung der wissenschaftlichen Befundlage zu Pupillenreaktionen auf Müdigkeit und mentale Beanspruchung und möglicher Messmethoden soll zunächst eine Beschreibung der Anatomie und Physiologie der Pupille erfolgen.

1.5.1 Anatomie und Physiologie der Pupille

Die Aufgabe der Pupille ist die Begrenzung des Lichteinfalls auf die Retina sowie die Erhöhung der Tiefenschärfe beim Blick in die Nähe, indem durch Pupillenverengung eine Randstrahlenausblendung erfolgt. Verantwortlich für die Pupillenbewegung ist die Binnenmuskulatur der Iris (Schmid, 1998).

Der sympathisch innervierte Musculus (M.) dilatator pupillae (Noradrenalin an α_1 -Rezeptoren) besteht hauptsächlich aus radiär angeordneten Myoepithelzellen, der im Vergleich hierzu viel kräftigere, parasympathisch innervierte M. sphincter pupillae (Acetylcholin) umschließt im inneren Drittel der Iris als etwa 1mm breiter Ringmuskel den Pupillenrand.

Die sympathische Verschaltung des M. dilatator pupillae hat ihren Ursprung im Hypothalamus: vom posterolateralen Teil des Hypothalamus ausgehend zieht das erste Neuron im Zentralen Nervensystem (ZNS) abwärts bis zum ziliospinalen Zentrum im Rückenmarksseitenhorn auf Höhe von C8 bis Th2 (oberes Thorakalmark). Die präganglionären sympathischen Fasern gehen vom Centrum ciliospinale aus, steigen im Halsgrenzstrang auf und werden im Ganglion cervicale superius auf postganglionäre Fasern umgeschaltet. Die postganglionären sympathischen Fasern verlaufen mit der

Arteria carotis interna und ihren Ästen und durchziehen schließlich ohne Umschaltung das Ganglion ciliare, bevor sie den M. dilatator pupillae innervieren.

Der M. sphincter pupillae und der M. ciliaris werden von den im oberen Mittelhirn, ventral des zentralen Höhlengraus liegenden, parasymphatischen Kernen des Nucleus oculomotorius accessorius (N. III) versorgt. Der Nebenkern des Oculomotorius lässt sich weiter unterteilen in den Edinger-Westphal-Kern (EW), den Anteriomedian-Kern und den Perlia-Kern (Schmid, 1998), vereinfachend wird im folgenden der EW als zuständig für die parasymphatische Pupilleninnervation beschrieben. Das erste (präganglionäre) Neuron zieht mit dem Nucleus oculomotorius bis zum Ganglion ciliare (Radix oculomotoria), wo die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt, das zusammen mit den sympathischen Fasern ebenfalls über die Nn. ciliares posteriores das Innere des Auges erreicht (Nieuwenhuys, Voogd & van Huijzen, 1991, Rohen, 1985).

Lichteinfall auf die Netzhaut hat ebenso wie der Blick in die Nähe über den EW eine Pupillenverengung (Miosis) zur Folge. Die Pupillendilatation (Mydriasis) wird nach Loewenfeld (1999) hauptsächlich durch Hemmung des EW und der damit verbundenen Erschlaffung des Sphincters hervorgerufen, der M. dilatator pupillae scheint aufgrund seiner relativen Schwäche an der Pupillenerweiterung allenfalls mitbeteiligt zu sein. Nach Schmid (1998) dient der Sympathikus im Zusammenspiel mit dem Parasympathikus der Einstellung der inter- und intraindividuell erheblich variierenden Pupillengrundweite. Einerseits spiegelt diese die Einstellung auf die momentane Umfeldhelligkeit wieder, andererseits ist sie auch Ausdruck des vegetativen Grundtonus. Euphorische Grundstimmung, kurzfristig erhöhtes psychophysisches Anspannungsniveau durch mentale oder psychische Beanspruchung oder Schmerz führen über eine Erhöhung des Sympathikotonus zu einer Pupillendilatation. Bei anhaltenden Belastungs- und Beanspruchungssituationen finden sich dagegen wieder kleinere Pupillen, was physiologisch als Ausdruck der nachlassenden zentralen Hemmung der parasymphatischen Kerngebiete im körperlichen Erschöpfungszustand zu interpretieren ist. Durch die circadiane Rhythmik des Hypothalamus unterliegt die Pupillenweite zusätzlich tageszeitlichen Schwankungen. Als Pupillenweite wird die Weite der Eintrittspupille angegeben, die bei maximaler Kontraktion etwa 1.5mm und bei maximaler Dilatation etwa 8mm beträgt (Schmid, 1998). Die Pupillen erweitern sich im Dunklen in zwei Phasen und haben innerhalb von wenigen Minuten ihre maximale Dilatation erreicht, wobei die Grundweite der Pupille abhängig ist von der

Summe des Lichts, das in beide Augen fällt. Nach Schmid projizieren die Afferenzen empfangenden prätektalen Kerngebiete sowohl auf den ipsi- als auch auf den kontralateralen EW. Durch diese mesencephale Überkreuzung ist immer eine etwa gleiche Pupillenweite in beiden Augen gewährleistet.

1.5.2 Schläfrigkeitsswellen der Pupille

Im Dunkeln ist bei sorgfältiger Aufzeichnung der oszillierenden Pupille eine Frequenz von etwa 1 Hz bei einer Amplitude von weniger als 0.3mm beobachtbar (Lüdtke et al., 1998). Diese spontanen Oszillationen werden physiologische Pupillenunruhe oder Hippus genannt (Yoss, Moyer & Hollenhorst, 1970). Sie sind Ausdruck des Lichtreflexregelkreises, der die Einstellung eines dynamischen Gleichgewichts zwischen Sphinkter und Dilatator bewirkt (Schmid, 1998). Bei erhöhter Tagesmüdigkeit imponiert eine Instabilität des Pupillenverhaltens. Durch die zunehmende Dominanz des Parasympathikus nimmt die durchschnittliche Pupillenweite ab und es treten starke Schwankungen des Durchmessers auf. Im Frequenzspektrum dominieren dann langsame Frequenzen unter 0,5 Hz und es treten Wellenphänomene, sogenannte Fatigue-Waves, bei gleichzeitiger Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers über die Zeit auf (z. B. Wilhelm B. et al., 1998, Wilhelm H. et al., 1998b, Wilhelm B. et al., 2000).

1.5.3 Schlafforschung und Pupillometrie

In der Schlafmedizin und in der Schlafforschung stellt die Infrarotpupillographie als ein objektives und wenig zeitaufwendiges Verfahren eine wichtige Ergänzung der bisherigen Methoden zur Beurteilung der Tagesmüdigkeit dar und kommt bei unterschiedlichen Erkrankungen und Störungen im Bereich der Schlafmedizin zum Einsatz: Narkolepsie (Newman & Broughton, 1991, Pressman et al., 1984, Schmidt, 1982, Wilhelm, B. et al., 1998, Yoss, et al, 1970), Schlaf-Apnoe-Syndrom (Wilhelm, B., Rühle, Widmaier & Lüdtke, 1998) sowie Schlafentzugsstudien (Danker-Hopfe,

Kraemer, Dorn, Schmidt, Ehlert & Herrmann, 2001, Morad, Lemberg, Yofre & Dagan, 2000, Warga, 2002, Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtkke, Streicher & Adler, 1998).

Von der Tübinger Arbeitsgruppe Wilhelm wurde der Pupillographische Schläfrigkeitstest (PST) entwickelt, der auf einer computergestützten Infrarot-Pupillographie beruht (Lüdtkke et al., 1998). Ein spezieller Algorithmus zur Definition des Pupillendurchmessers bestimmt in 40 ms-Schritten den horizontalen Durchmesser der Pupille und erlaubt auch bei herunterhängendem, die Pupille teilweise verdeckendem Augenlid im Verlauf der jeweils elf Minuten dauernden diagnostischen Sitzung eine korrekte Messung. Vor Analyse der Messdaten findet eine mathematische Artefaktlimitation zum Ausschluss von Lidschlägen und unruhigen Fixationen statt. In einer anschließenden Fast-Fourier-Transformation (FFT) werden die Pupillenoszillationen über 8 Zeitfenster à 82 Sekunden (=11 Minuten) analysiert und die Stärke der verschiedenen Schwingungsanteile (hier $\leq 0.8\text{Hz}$) aus dem betrachteten Schwingungsvorgang berechnet und graphisch dargestellt. Insgesamt werden drei Parameter als physiologische Maße zur Beurteilung von Tagesschläfrigkeit neu eingeführt: der Pupillenunruheindex (PUI, Summe der absoluten Veränderungen des Pupillendurchmessers über den Messzeitraum), das Amplitudenspektrum $\leq 0.8\text{Hz}$ sowie die Veränderungen des mittleren Pupillendurchmessers über die Messzeit.

Es existieren Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren (Wilhelm, B., Körner, Heldmaier, Moll, Wilhelm, H. & Lüdtkke, 2001).

1.6 Mentale Beanspruchung und aufgabenkorrelierte Pupillenreaktion

Die Zusammenschau der empirischen Befundlage belegt nach Manzey (1998) den Zusammenhang zwischen mentaler Beanspruchung und aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen (engl.: task-related oder task-evoked pupillary response, vgl. Beatty & Lucero-Wagner, 2000). In zahlreichen Arbeiten konnte der enge zeitliche Zusammenhang zwischen Stimulus und Pupillenreaktion gezeigt werden: die Pupille dilatiert mit einer Latenzzeit von 100-200 msec. nach der Darbietung einer zu bearbeitenden Aufgabe kontinuierlich, erreicht nach 700-1200 msec. die Gipfelamplitude und kehrt dann schließlich auf das Ausgangsniveau zurück.

Vor der Darstellung der Befundlage zur Reagibilität der Pupille auf kognitive und emotionale Stimuli soll zunächst die Begriffsbestimmung für das Konstrukt der mentalen Beanspruchung erfolgen.

1.6.1 Eine Definition mentaler Beanspruchung

Nach Manzey (1998) existiert bisher keine einheitliche und umfassende Theorie mentaler Beanspruchung. Stattdessen gibt es in der Literatur eine große Anzahl verschiedener Modellvorstellungen mit je nach Geltungsbereich unterschiedlicher Betonung des Begriffs und jeweiliger spezifischer Brauchbarkeit.

Manzey unterscheidet nach genauer Analyse der Modellvorstellungen zwei dominierende theoretische Ansätze: In psychophysiologisch orientierten Arbeiten wird mentale Beanspruchung als aktivierungstheoretisches Konzept interpretiert, in dem der mit der Bewältigung komplexer Aufgaben verbundene psychophysische Aufwand identifiziert wird. Dieses „eindimensionale Konzept“ (Manzey, S. 803) hat vor dem Hintergrund zahlreicher psychophysiologischer Beanspruchungsstudien trotz vieler kritischer Einwände seine Bedeutung für die pragmatisch orientierte psychophysiologische Beanspruchungsforschung seine Bedeutung bis heute behalten.

In kognitionspsychologischen Arbeiten dominieren aufmerksamkeitstheoretische Annahmen, die entwickelt wurden, um das Auftreten von Interferenzeffekten bei Doppeltätigkeiten zu erklären. Diesen so genannten Kapazitäts- oder Ressourcenmodellen liegt die Annahme zugrunde, dass das menschliche Informationsverarbeitungssystem über eine nur begrenzte Kapazität (capacity) verfügt, die bei der Bewältigung verschiedener Aufgaben in unterschiedlichem Ausmaß beansprucht wird und in der Regel nicht ausreicht, um zwei Aufgaben gleichzeitig und ohne Leistungseinbußen zu bearbeiten (Manzey 1998). Synonym wurden von Kahnemann (1973), dessen Forschungen einen wichtigen Ausgangspunkt für diese neueren Modellvorstellungen bildeten, auch die Begriffe Anstrengung (effort) und Aufmerksamkeit (attention) verwendet.

Nach Kahnemann wird der Begriff mentale Beanspruchung benutzt, um einen Intensitätsaspekt der menschlichen Informationsverarbeitung zu beschreiben. Die begrenzte Menge von Verarbeitungskapazität wird benötigt, um verschiedene Funktionen des Verarbeitungssystems zu aktivieren. Die Kapazitätsverteilung ist nach Kahnemann abhängig von dem Kapazitätsbedarf, d.h. der jeweiligen Aufgabenart und Schwierigkeit (task load, Beatty & Kahnemann, 1966), überdauernden Dispositionen (z. B. nicht der Willkürhandlung unterliegender Orientierungs- oder Defensiv-Reaktionen) sowie von den Intentionen des Individuums (z. B. motivationalen Faktoren). Die Kapazitätsmenge kann bei steigendem Kapazitätsbedarf als Ausdruck vermehrter Anstrengung oder im Sinne einer reaktiven Anspannungssteigerung bis zu einer gewissen Grenze gesteigert werden (Manzey, 1998, Matthews et al., 1991).

Kahnemanns bekanntes Ressourcenmodell wurde von ihm selbst mittels pupillometrischen Studien validiert und soll auch in dieser Arbeit den theoretischen Rahmen für die durchzuführende psychophysiologische Untersuchung mentaler Beanspruchungszustände bei MS-Patienten bilden.

1.6.2 Befundlage zur mentalen Beanspruchung und aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion

Die Idee, dass die aufgabenkorrelierte Pupillenreaktion als psychophysischer Indikator den aktuellen Zustand der mentalen Beanspruchungsleistung widerspiegelt, geht auf die frühen Untersuchungen von Hess und Polt im Jahre 1964 zurück. Die Autoren fanden bei photographischen Einzelaufzeichnung der Pupillenveränderungen bei einer kleinen Stichprobe von 5 Probanden während der Lösung von Multiplikationsaufgaben mit steigendem Schwierigkeitsgrad eine hoch korrelierte Zunahme der Pupillenweite.

Kahnemann und Beatty (1966) untersuchten in einer inzwischen klassischen Arbeit den Zusammenhang von Pupillenveränderung bei zunehmender Anforderung an die verbale Kurzzeit-Gedächtnisleistung (memory load). Die Merkaufgaben bestanden darin, sich zwischen drei und sieben akustisch dargebotene Ziffern (Interstimulusintervall eine Sekunde) einzuprägen und diese nach einer Pause von zwei Sekunden zu replizieren. Hierbei zeigte sich eine phasische Pupillenerweiterung in der Enkodierungsphase mit einem Maximum kurz vor der Wiedergabe, gefolgt von einer Verengung der Pupille

während der Wiedergabe. Mit der Anzahl der zu merkenden Ziffern vergrößerte sich die Gipfelamplitude.

Peavler (1974) überprüfte die Pupillenreaktionen bei experimentell induzierter Überforderung der Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses (information overload). Wie in den vorhergehenden Studien fand sich mit Zunahme der Ziffern eine zunehmende Pupillendilatation, bei Überschreiten von 9 vorgegebenen Ziffern kam es jedoch zu keiner weiteren Pupillenerweiterung, was Peavler vor dem Hintergrund eines subjektiv vom Probanden erlebten drohenden Überlastungsrisikos als „momentary suspension of processing effort“ (S. 559) interpretierte. Granholm, Asarnow, Sarkin und Dykes fanden 23 Jahre später (1997) im Rahmen eines ähnlichen Untersuchungsdesigns bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis ebenfalls eine Plateauphase der Pupillenerweiterung bei 9 Ziffern, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Peavler erfolgte jedoch nach weiterer Steigerung der Ziffernzahl eine konsequente Abnahme der Pupillenweite.

Die hohe Sensitivität der Pupillenreaktion für perzeptive und kognitive Aspekte mentaler Beanspruchung wird innerhalb der kognitiven Neurowissenschaften durch Arbeiten belegt, in denen enge Zusammenhänge zwischen der Amplitude phasischer Pupillenerweiterungen und der Schwierigkeit unterschiedlichster perzeptiver und kognitiver Aufgaben – z. B. auditiver Diskriminationsaufgaben, visueller Suchaufgaben, Buchstabenvergleichsaufgaben, Kopfrechen- oder Wahlreaktionsaufgaben (z. B. Ahern & Beatty, 1979, Beatty, 1982a, Beatty, 1982b, Dionisio, Granholm, Hillix & Perrine, 2001, Grünberger, Linzmayer, Majda, Reitner & Walter, 1996, Just & Carpenter, 1993, Van Gerven, Paas, Van Merriënboer & Schmidt, 2004, Verney, Granholm & Dionisio, 2001), aber auch in den Bereichen Physiologie, Psychopathologie und Pharmakologie (z. B. Grünberger, 1996, Grünberger, Linzmayer, Wytek & Grünberger et al., 1998, Matthews, Middleton, Gilmartin & Bullimore, 1991, Rung, 2002), Ergonomie (z. B. Backs & Wahrath, 1992, Rößger, 1997) und Luft- und Raumfahrt (z. B. Cheung & Hofer, 2003) nachgewiesen werden konnten.

Die Interpretation der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen setzt nach Manzey (1998) einen Ausschluss reflexhafter phasischer Pupillenveränderungen durch z. B. ungenügende Kontrolle der Lichteinflüsse oder der Akkomodationsprozesse voraus. Es müsse vor allem berücksichtigt werden, dass aufgabenkorrelierte Pupillenreaktionen,

verglichen mit anderen Einflüssen auf die Pupillenweite, nur zu vergleichsweise geringen Pupillenerweiterungen führten (ca. 0.1-0.8mm) und nur über Mittelungstechniken reliabel erfasst werden könnten. Dies ließe eine Verwendung der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion als Indikator mentaler Beanspruchung nur unter gut kontrollierbaren Laborbedingungen sinnvoll erscheinen.

Nach Beatty und Lucero-Wagner (2000) hat sich die Pupillometrie in der Psychophysiologie als eine Messmethodik zur Erfassung mentaler Beanspruchungen etabliert. Sie beklagen jedoch das bisher vergleichsweise geringe Forschungsaufkommen in diesem Bereich: „Given the sensitivity, reliability, and consistency of TEPRs (task-evoked pupillary responses) as a measure of cognitive load, it is somewhat surprising that the pupillometric psychophysiological literature is not large. We suspect, that pupillometry is not widely employed in cognitive psychophysiology because the pupil lacks face validity as a measure of brain function (S. 159)“.

1.6.3 Emotionale Prozesse und Pupillenreaktionen

Seit Beginn der sechziger Jahre wurden Studien durchgeführt, in denen Pupillenreaktionen auf emotionale Reize gemessen wurden. Ein Großteil der Veröffentlichungen zu diesem Themenkomplex stammt von E. H. Hess (zusammenfassend siehe Hess, 1972). Hess und Polt stellten 1960 die Hypothese auf, dass sich die Pupille bei angenehmen Reizen erweitere und bei unangenehmen Reizen verenge. Den Probanden wurde dabei verbal oder photographisch eine Reihe angenehmer (z. B. Mutter mit Baby, sexuelle Stimuli) und unangenehmer Stimuli (z. B. Bilder verkrüppelter Kinder, Konzentrationslager) präsentiert. Hess veröffentlichte konsistente, hypothesenkonforme Ergebnisse, die in kritischen Auseinandersetzungen zum Teil sehr emotional diskutiert und angezweifelt wurden (Beatty, 1982b, Janisse, 1977, Loewenfeld, 1966, Loewenfeld, 1999). Hauptkritikpunkte waren insbesondere die von Hess und Mitarbeitern verwendeten sehr kleinen Stichproben (zwischen 5 und 10 Probanden), die ungenügende Kontrolle der Helligkeit der Stimulusbilder sowie die Verwendung ungeeigneter statistischer Testverfahren.

1.7 Fragestellung und Hypothesen

Vor dem Hintergrund der dargestellten empirischen Befundlage zur steigenden Bedeutsamkeit der Pupillometrie in der schlafmedizinischen Forschung sowie dem Beleg der hohen Sensitivität der Pupillenreaktion für perzeptive und kognitive Aspekte mentaler Beanspruchung verwundert der bisher nur vereinzelt Einsatz dieser Messmethodik zur Überprüfung der Fatigue-Symptomatik bei Multipler Sklerose.

Bei bisher fehlendem objektivem Messinstrument zum Nachweis und zur Quantifizierung der Fatigue bei MS soll in der vorliegenden Studie überprüft werden, ob das Pupillenverhalten bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf vor, während und nach mentaler Beanspruchungsleistung im Vergleich zu einer demografisch parallelisierten Kontrollgruppe charakteristische Veränderungen aufweist und als ein psychophysiologischer Indikator für subjektiv erlebte Fatigue gelten kann.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

1. MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf und geringem körperlichen Behinderungsgrad zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in den pupillometrischen Parametern zur Beurteilung von Tagesschläfrigkeit vor und nach mentaler Beanspruchung signifikant höhere Werte im Pupillenunruheindex (PUI) und im Amplitudenspektrum $\leq 0.8\text{Hz}$ sowie eine signifikante Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers über den Messzeitraum.
2. MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf und geringem körperlichen Behinderungsgrad zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen unter mentaler Beanspruchung eine signifikant größere Pupillendilatation.

3. MS-Patienten zeigen in den Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue und Depressivität signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollpersonen.
4. Die subjektiven Einschätzungen der Fatigue korrelieren positiv mit den pupillometrischen Messwerten PUI und Amplitudenspektrum $\leq 0.8\text{Hz}$.
5. MS-Patienten erreichen in der neuropsychologischen Diagnostik der komplexen Aufmerksamkeitsleistungen und des Arbeitsgedächtnisses im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen signifikant niedrigere Werte.

2 Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Patientengruppe

An der Studie nahmen 30 Patienten mit schubförmig verlaufender MS teil. Die Patienten wurden über die MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und über den Landesverband Hamburg der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose (DMSG) gewonnen. Auswahl und Untersuchung der Patienten erfolgte über die MS-Ambulanz des UKE. Die Beurteilung des Krankheitsverlaufes erfolgte nach den Kriterien von Lublin et al. (1996). Bei allen Patienten lag eine nach den Poser-Kriterien (1983) gesicherte MS vom schubförmig remittierenden oder sekundär progredienten Verlauf vor. Es wurden nur Patienten in Remission in die Studie aufgenommen, d.h. Patienten, die in den letzten drei Monaten schubfrei und ohne Corticoidbehandlung waren (vgl. Brunner et al., 2005, Lupien & McEwen, 1997, Uttner et al., 2005). Bei bestehender immunmodulatorischer Medikation war diese (je nach für das Präparat vorgeschriebenem Dosierungsintervall) im größtmöglichen zeitlichen Abstand vor Beginn der Untersuchung verabreicht worden. Patienten mit Symptomen eines interkurrenten Infektes, einer endokrinen, neoplastischen oder weiteren autoimmunen Erkrankung wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit psychischen Störungen und Patienten, die psychotrope Substanzen einnahmen. Da eine höhergradige körperliche Behinderung möglicherweise zu einer zusätzlichen Belastung im Rahmen der Untersuchung geführt hätte, wurden nur Patienten mit einer geringen körperlichen Beeinträchtigung entsprechend einem EDSS-Score kleiner als 3,5 nach Kurtzke (1983) eingeschlossen (s. Kapitel 2.2.1). Das Vorliegen einer Dysarthrie oder Hörstörung führte zum Ausschluss, um eine Konfundierung der Testleistungen mit diesen Störungen auszuschließen.

Altersabhängige Effekte der Pupillenreaktion wurden durch eine Eingrenzung des Alters der teilnehmenden Probanden auf 18 bis 60 Jahre limitiert (vgl. Wilhelm, B. et al., 2001).

Die Geschlechterverteilung sollte in etwa der Geschlechterverteilung der MS-Erkrankung folgen.

2.1.2 Kontrollgruppe

An der Studie nahmen 30 Kontrollpersonen teil, die hinsichtlich Alter, Bildung und Geschlecht zu der Patientengruppe parallelisiert wurden und sich aus Klinikpersonal (Ärzte, Pflegekräfte) und Studierenden verschiedener Fachrichtungen sowie deren Bekannten zusammensetzten. Hinsichtlich Erkrankung und Medikamenten-Einnahme galten dieselben Ausschlusskriterien wie für die MS-Gruppe.

Alle Patienten und Probanden hatten nach ausführlicher Aufklärung über die Zielsetzung der Studie und den Ablauf eine Einverständniserklärung vor Beginn der Untersuchung unterschrieben. Jede Kontrollperson erhielt eine Aufwandsentschädigung von 75.00 DM, die Patienten bekamen aufgrund des höheren zeitlichen Aufwands zweier Untersuchungstermine jeweils 100.00 DM für ihre Teilnahme an der Studie.

2.2 Messmethoden

2.2.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Zur Quantifizierung des neurologischen Defizits bei MS wird in internationalen Studien nach wie vor die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (1983) verwendet. Zur Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppe mit vorhergehenden und zukünftig folgenden Stichproben-Untersuchungen kam diese Skala trotz der unter 1.1.3 beschriebenen Kritikpunkte auch in dieser Studie zum Einsatz.

2.2.2 Visuell evozierte Potenziale (VEP)

Eine bei MS-Patienten häufig zu findende Optikus-Neuritis kann zu einem relativen afferenten Pupillendefekt (RAPD) führen und somit als konfundierende Variable die Interpretation der Ergebnisse der pupillometrischen Diagnostik erschweren (z. B. Thompson et al., 1981, Van Diemen et al., 1992). Als Kontrolle sollte bei jedem MS-Patienten vor Teilnahme an der Studie eine Untersuchung der Funktion der Sehnerven mittels VEP erfolgen.

2.2.3 Selbstbeurteilungsskalen zu Fatigue, Depressivität und Anspannung

Zur Selbsteinschätzung hinsichtlich Fatigue, Depressivität und Anspannung wurden folgende Selbstbeurteilungsskalen verwendet:

- Visuelle Analog-Skala zur Müdigkeitseinschätzung (VAS) (Likert-Skala, Bortz, 1984)
- Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS) (Multiple Sclerosis Council, 1998)
- Allgemeine Depressionsskala (ADS-L) (Hautzinger & Bailer 1992)
- State-Trait-Angst-Inventar (STAI) (Laux et al. (1981)

Visuelle Analog-Skala zur Müdigkeitseinschätzung, Likert -Skala

Die subjektive Müdigkeitseinschätzung vor und nach Belastung wurde anhand einer visuellen unipolaren Analog-Skala mit 5 Stufen erfasst: „Ich bin müde bzw. erschöpft: gar nicht / ein wenig / mäßig / ziemlich / sehr stark“ (Bortz, 1984, vgl. Johnson et al., 1997).

Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)

Mit diesem von der Arbeitsgruppe des amerikanischen Multiple Sklerose Councils (1998) empfohlenen Selbstbeurteilungsinstrument wird der vom Probanden wahrgenommene Einfluss von Fatigue auf seine physischen, kognitiven und psychosozialen Funktionen erfasst. Das Instrument dient der Bestimmung der Qualität und des Ausprägungsgrades von Fatigue unter Berücksichtigung der vergangenen vier Wochen. Vorgegeben wird eine

Liste von 21 Items (z.B.: „Aufgrund meiner Erschöpfung während der letzten vier Wochen... war ich weniger aufmerksam“), die die Effekte von Fatigue beschreiben und vom Probanden auf einer vierstufigen Skala (0 = nie bis 4 = fast immer) hinsichtlich ihres Zutreffens beantwortet werden. Neben einer Gesamtauswertung (21 Items, Range 0 bis 84) werden 3 Subskalen getrennt erfasst: physische Subskala (9 Items, Range 0 bis 36), kognitive Subskala (10 Items, Range 0 bis 40), psychosoziale Subskala (2 Items, Range 0 bis 8). Höhere Werte sind Indikatoren für einen stärkeren Einfluss von Fatigue auf die Aktivität des Probanden. Der Fragebogen wurde in Anlehnung an eine Übersetzung von Zimmermann und Hohlfeld (1999) verwandt.

Allgemeine Depressionsskala (ADS-L)

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS-L), eine deutsche Version der Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D, Radloff 1977) wurde hier in der langen Version von 20 Items als Screening-Instrument (Selbstbeurteilung) für depressive Auffälligkeiten eingesetzt. Bezogen auf die letzten sieben Tage erfragen die Items das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Erschöpfung, Verunsicherung, Hoffnungslosigkeit, Einsamkeit, Selbstabwertung, Antriebslosigkeit, Weinen, Rückzug, Angst, körperliche Beschwerden und motorische Hemmung.

ADS-L-Werte von 23 und höher weisen auf das Vorliegen einer ernsthaften depressiven Problematik hin. Patienten mit einer Depressionsdiagnose erzielen im Mittel Werte zwischen 29 und 39 (der Summenwert liegt insgesamt zwischen 0 und 60 Punkten) (Hautzinger, 1992).

Diese Selbstbeurteilungsskala wurde in der englischsprachigen Version (CES-D) sowohl in vorhergehenden Studien zur MS-Fatigue (z. B. Krupp & Elkins, 2000) als auch im US-amerikanischen Bereich routinemäßig zur Erfassung depressiver Merkmale bei MS-Patienten insbesondere vor der Einstellung auf immunmodulierende Medikamente eingesetzt (Pandya, Metz & Patten, 2005). Nach Mohiyeddini et al. (2002) zeichnet sich die Skala im Gegensatz zum Beck-Depressionsinventar (BDI) durch eine höhere Ökonomie und eine bessere psychometrische Qualität aus und ist weniger durch somatische Beschwerden konfundiert (siehe auch von Cramon, Mai & Ziegler, 1993).

State-Trait-Angst-Inventar (STAI)

Das Inventar enthält 2 Skalen mit je 20 Items in Form von Selbstaussagen wie z. B. „Ich bin ruhig“ oder „Mir ist zum Weinen zumute“, auf die in vierfacher Abstufung mit „überhaupt nicht / ein wenig / ziemlich / sehr“ (State) bzw. „fast nie / manchmal / oft / fast immer“ (Trait) geantwortet werden muss. Ein Teil der Items ist in Richtung Angst bzw. Anspannung, ein anderer in Richtung Angstfreiheit formuliert.

Die Traitvariante (Instruktion: „Kreuzen Sie so an, wie Sie sich im allgemeinen fühlen“) wurde vor der Belastungsexposition, die Statevariante (Instruktion: „Kreuzen Sie an, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment fühlen“) vor und nach den neuropsychologischen Testungen bearbeitet. In der zweiten Statebearbeitung wurde darauf hingewiesen, die Situation während der Belastungsexposition als Bemessensgrundlage heranzuziehen (retrospektiv erfasste Zustandsangst).

2.2.4 Neuropsychologische Testverfahren

Da die pupillometrischen Messungen in einem abgedunkelten Raum durchgeführt wurden, konnten einzig diagnostische Verfahren mit akustischer Stimulationsvorgabe eingesetzt werden. Testpsychologisch sollten sowohl die Erfassung der kognitiven Leistungsbereiche Aufmerksamkeit, Kurz- und Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität als auch der Ermüdungseffekt nach mentaler Belastungsexposition erfasst werden.

Die Testbatterie bestand aus:

- Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, HAWIE-R (Haerting et al., 2000)
- Word-Fluency-Test aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) (Horn, 1983)
- Paced-Auditory-Serial-Addition-Task, PASAT (Gronwall 1977, Version von Kramer, 1998)

Zahlennachsprechen:

Mit dem Test „Zahlennachsprechen“ wird die auditiv-verbale Gedächtnisspanne geprüft. Der Test gliedert sich in die Bestimmung der „Zahlenspanne vorwärts“ und der „Zahlenspanne rückwärts“. Bei der „Zahlenspanne vorwärts“ werden vorgegebene Ziffernreihen in einem Takt von ca. einer Ziffer pro Sekunde vorgelesen. Diese sollen unmittelbar am Ende jeder Sequenz in der vorgegebenen Reihenfolge nachgesprochen werden. Die Länge der Ziffernreihen beginnt bei 3 Ziffern und wird bei erfolgreicher Reproduktion sukzessive um eine Ziffer bis zu einer maximalen Länge von 9 Ziffern erhöht. Gelingt die richtige Reproduktion auch in einem zweiten Versuch nicht, wird der Test abgebrochen.

Die größte richtig reproduzierte Sequenzlänge gilt als auditiv-verbale Gedächtnisspanne. Nach Miller (1956) liegt die normale Gedächtnisspanne bei 7 plus/minus 2 Informationseinheiten.

Die Bestimmung der „Zahlenspanne rückwärts“ geschieht analog. Der Proband soll das Gedächtnismaterial jedoch nicht in der präsentierten Reihenfolge (z.B. 3-8-2-4) reproduzieren, sondern in invertierter Reihenfolge (hier also: 4-2-8-3). Die Ziffernreihen beginnen bei einer Länge von 2 Ziffern und enden bei 8 Ziffern.

Die Merkspanne rückwärts erfordert über das einfache Behalten des Materials hinaus auch dessen mentale Reorganisation (Schweinberger, 1996). Typischerweise sinkt die Leistung bei invertierter Wiedergabe. Nach Robertson (1990) geht dieser Invertierungseffekt vermutlich auf den Reorganisationsprozess zurück.

Da bei Zahlennachsprechen rückwärts Anforderungen an das gleichzeitige Behalten und Verarbeiten der Informationen gestellt werden, gehen hierbei Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen (Aufmerksamkeitskapazität- und -teilung) fließend ineinander über (Schuri, 1993). Die neuere Literatur zeigt, dass es sich bei dem Kurzzeitgedächtnis keineswegs um ein einheitliches System handelt, wie es in dem Modell von Atkinson und Shiffrin (1968) konzipiert war. Das von Baddeley entwickelte Konstrukt eines Arbeitsgedächtnisses (Baddeley, 1992, Baddeley, 1995) versucht der Komplexität eher gerecht zu werden.

Word-Fluency-Test

Mit diesem Test wird das Worteinfallstempo erfasst: innerhalb einer Minute sind möglichst viele Wörter eines bestimmten Anfangsbuchstabens (z. B. F) zu nennen, um dann sofort auf einen zweiten Buchstaben (z. B. K) und nach einer Minute auf einen dritten Anfangsbuchstaben (R) umzuschalten.

In Abweichung zur standardisierten Vorgabe im LPS (Horn, 1983) konnten die vom Probanden zu nennenden Wörter aufgrund des oben beschriebenen Untersuchungsdesigns unter Dunkelheitsbedingungen nur genannt und nicht selbst aufgeschrieben werden. Sie wurden daher vom Untersucher gezählt und protokolliert.

Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)

Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit wurden mit dem 'Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)' (Gronwall, 1977, Gronwall, 1991, Gronwall & Sampson, 1974, Gronwall & Wrightson, 1974) untersucht. Saring (1988) beschreibt den PASAT als eines der wenigen verfügbaren Verfahren zur Untersuchung der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung für akustisches Material. Während für die Untersuchung dieser Aufmerksamkeitsbereiche über visuelle Stimuli mehrere Verfahren unterschiedlich abgestufter Schwierigkeitsgrade existieren, sind mit Ausnahme des PASAT für den akustischen Bereich nur Tests mit relativ leichten Anforderungen gebräuchlich. Eine Besonderheit des PASAT liegt darin, dass außer der arthrischen Komponente keine motorische Leistungsreaktion gefordert wird, die oft als nicht zu kontrollierende Variable die eigentliche Aufmerksamkeitsleistung konfundiert.

Während der Durchführung des PASAT werden 50 randomisierte Ziffern zwischen 1 und 9 von einer CD akustisch dargeboten und der Proband wird aufgefordert, jeweils die aufeinanderfolgenden Paare zu addieren und das Ergebnis laut zu nennen (siehe Abbildung 1). Hierbei muss der Tendenz widerstanden werden, die Zahlen additiv zu kumulieren, denn es soll immer nur die jeweils aktuelle Ziffer mit der unmittelbar davor dargebotenen addiert werden.

Stimulus (CD-Vorgabe)	Proband (gesprochen)
1	
4.....	5
6.....	10
3.....	9
8.....	11
etc. bis zum 50. Stimulus	

Abbildung 1: Aufgabenablauf im PASAT

Um als richtig bewertet zu werden, muss die Antwort des Probanden vor der Darbietung der nächsten Ziffer erfolgen. Gronwall & Sampson (1974) beschreiben die hohe Anforderung des PASAT an die Aufmerksamkeitskontrolle:

‘PASAT thus yields an estimate of the subjects ability to register sensory input, respond verbally, and retain and use a complex set of instructions. He must also hold each item after processing, retrieve the held item for addition to the next digit, and perform at an externally determined pace’ (S.35).

Dieses Verfahren fordert also die gleichzeitige Bewältigung mehrerer Aufgaben unter einem erheblichen Zeitdruck, so dass sich neben der Anforderung an die Informationsverarbeitung auch ein sehr deutlicher Interferenzeffekt ergibt (Säring, 1988). Bei einer niedrigen Präsentationsrate, beispielsweise einem Interstimulus-Intervall von 4 Sekunden, ist die Aufgabe noch relativ leicht zu bewältigen. Bei Verkürzung des Interstimulusintervalls auf 2 Sekunden beginnt der Proband aufgrund der limitierten Verarbeitungskapazität Fehler zu machen (Van Zomeren & Brouwer, 1994). Die kritische Variable dieses Tests ist also die Präsentationsrate. Nach Gronwall & Wrightson (1974) besteht der PASAT aus 4 Durchgängen mit jeweils 60 randomisierten Ziffern, wobei sich das Interstimulus-Intervall pro Durchgang um 0,4 Sekunden verkürzt (2,4 , 2,0, 1,6, und 1,2 Sekunden). Die beste Trennung zwischen Patienten nach einem leichten Schädel-Hirn-Trauma und gesunden Kontrollpersonen ergab sich bei Gronwall (1977) bei einem

Interstimulus-Intervall von 2 Sekunden.

Normative Daten für den PASAT finden sich bei D'Elia, Boone et Mitrushina, (1995), Gronwall (1977, 1989, 1991), Gronwall & Wrightson (1974), Kramer (1998), Roman et al. (1991) und Stuss et al. (1987, 1988). Lezak (1995) weist auf eine bei Levin (1983) erhältliche Kurzform dieses Tests hin, den 'Paced Auditory Serial Addition Test-Revised (PASAT-R)', in welchem pro Durchgang nur 26 Ziffern bei einer um 0,4 Sekunden langsameren Präsentationsrate als in der ursprünglichen Version dargeboten werden.

Während Gronwall & Sampson (1974) und Gronwall & Whrightson (1981) in ihren frühen Arbeiten aufgrund der gewonnenen Ergebnisse die Unabhängigkeit der Testperformanz im PASAT von Leistungen in Intelligenztests, Bildungsgrad und allgemeiner Rechenfähigkeit betonten, wurde in der neuen Untersuchung von Kramer (1998) dagegen eine Abhängigkeit des Ergebnisses von den genannten Variablen gezeigt. Bereits zuvor fanden Bruins & Van Nieuwenhuizen (1990) und Egan (1988) signifikante Korrelationen zwischen PASAT-Scores und den über Raven's Standard Progressive Matrices gemessenen IQ-Werten. Delaney et al. (1988) und Stuss et al. (1987) berichteten über signifikante Korrelationen zwischen PASAT-Performanz und dem Bildungsgrad, Bruins & Van Nieuwenhuizen erwähnten 1990 eine hohe Korrelation zwischen PASAT-Score und allgemeiner Rechenfertigkeit. Bei der Interpretation der PASAT-Scores sollten diese Variablen also mit berücksichtigt werden.

Von Lezak (1995), Spreen & Strauss (1991) und Stuss et al. (1989) wurden die in hohem Maße „Stress“ produzierende Anforderung des PASAT sowohl bei Gesunden als auch bei kognitiv beeinträchtigten Patienten beklagt. Lezak (1995) benutzt diesen Test daher nicht als Routineverfahren:

'Since attentional deficits can be elicited in less painful ways, I do not ordinarily use the PASAT. I keep it available for those times, when subtle attentional deficits need to be made obvious to the most hide-bound sceptics for some purpose very much in the patient's interest; and then I prepare these patients beforehand, letting them know that it can be an unpleasant procedure and that they may feel that they are failing when they are not' (S. 373).

Nach Van Zomeren & Brouwer (1994) zeigt der PASAT eine hohe prädiktive Valenz zur schulischen und beruflichen Wiedereingliederung für Patienten mit einem leichten Schädel-Hirn-Trauma.

Als Einschränkungen für die Durchführbarkeit des PASAT gelten Sprach- oder Sprechstörungen, Beeinträchtigungen des Hörvermögens, eine Störung der Zahlenverarbeitung und eine Herabsetzung der kurzfristigen verbal-auditiven Behaltensspanne (Säring, 1988).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Test in der Version von Kramer (1998) verwendet. 2 Übungsdurchgänge mit jeweils 10 Ziffern dienten als kurze Erprobungsphase und zur Überprüfung, ob der Proband die Instruktionen richtig verstanden hat. Danach folgten, wie in der von Gronwall & Wrightson (1974) beschriebenen Originalversion, vier Durchgänge à 50 Zahlen mit abnehmendem Interstimulusintervall: 2.4, 2.0, 1.6, 1.2 Sekunden.

Die in hohem Maße „mentale Beanspruchung“ produzierenden Anforderungen des PASAT ließen die Vorgabe dieses Tests gerade für die vorliegende Studie als geeignet erscheinen. Der PASAT (in der 3- und 2-Sekunden-Version) ist auch Bestandteil des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), einem Screening-Messinstrument zur Quantifizierung des physischen und kognitiven Defizits bei MS-Patienten. Cutter et al. (1999) wiesen seine hohe Sensitivität in der Erfassung eines kognitiven Defizits bei MS-Patienten nach. Johnson et al. (1997) sowie Schwid et al. (2002, 2003) setzten dieses Verfahren als mögliches Diagnostikum zur Objektivierung der kognitiven Fatigue-Symptomatik bei MS-Betroffenen ein.

2.2.5 Pupillographie-Messeinheit und Laborbedingungen

Die Untersuchung fand im Pupillometrie-Labor des Psychologischen Instituts I der Universität Hamburg statt. Dieser ca. 8 Quadratmeter große, vollständig abgedunkelte Raum gewährleistete aufgrund seiner Lage im hinteren Gebäudeteil in jeder Hinsicht störungsarme Untersuchungsbedingungen.

In dieser Studie wurde das Pupillographie-Messsystem 2D VOG (Video-Oculography, Version 3.2) der Firma Sensomotorik Instruments (SMI) Berlin verwendet. Diese Messeinheit besteht aus einer infrarotsensiblen CCD-Schwartz-Weiss-Videokamera, die über eine Bildwandlerkarte mit einem Personal-Computer (Pentium II) in Verbindung steht. Die Infrarotkamera (Teli) war mit einem Objektiv PML-120 (Brennweite 12 mm, Lichtstärke F2) ausgestattet, die Bildauflösung der Kamera beträgt 440000 Pixel (752x582 Pixel).

Die bildverarbeitende Software arbeitet mit einer Taktfrequenz von 50 Hz als Echtzeitanalyse. Die Kamera wurde in eine speziell angepasste, lichtausschließende Maske eingelassen, die vom Probanden während der jeweiligen Messdurchgänge getragen und im Abstand von ca. 5 cm vor dem Auge des Probanden monokulär (wahlweise rechts oder links) positioniert wurde. Eine ansonsten bei Pupillographie-Messeinheiten vorhandene Kinn- und Stirnstütze zur Fixation des Kopfes war somit nicht erforderlich.

An der Frontlinse der Kamera ist eine Gruppe von 3 Infrarot-Leuchtdioden angebracht, die als Infrarotlichtquelle dient. Da das konfokal einfallende Infrarotlicht auf der Retina fast vollständig reflektiert wird, erscheint die Pupille dann heller als die sie umgebende Iris (Warga, 2002). Der Messalgorithmus der bildverarbeitenden Software detektiert die Pupille und erstellt aus den ermittelten Randpunkten über einfache Methoden der analytischen Geometrie mit einem Kreisfitverfahren den vollständigen Kreis der Pupille und ihrer Fläche zunächst in Pixel. Der in dieser Studie verwendete Untertest ‚Spontannystagmus‘ registriert den Verlauf der ständig aufgezeichneten Pupillenfläche in Pixel sowie parallel die vertikalen und horizontalen Blickabweichungen in Winkelgraden. Ein integriertes Extrafenster am Videomonitor zeigt die fokussierte Pupille zur Beobachtung durch den Untersucher.

Der Proband saß mit der in die angepasste und aufgesetzte lichtausschließende Maske eingesetzten Infrarotvideokamera vor dem Auge in einem großen und bequemen Untersuchungssessel im Abstand von 1,5 Meter vor einer mit schwarzem Karton zur Absorption von möglichem Restlicht (Monitorabstrahlung) verkleideten Wand. Als Fixationsmarker diente eine dort angebrachte, schwach rot leuchtende Diode. Der Proband wurde vor Ablauf der Messungen instruiert, die Leuchtdiode mit dem nicht durch die Kamera verdeckten Auge nur als Fixationshilfe zu benutzen und nicht ‚scharf zu stellen‘,

da eine Naheinstellung der Linse bereits mit einer Iris-Kontraktion einhergeht. Die so ausgelöste Miosis hätte bei der späteren Auswertung als Spontanoszillation fehlinterpretiert werden können (Warga 2002).

Bei den jeweils vor und nach der kognitiven Belastungsexposition durchgeführten Ruhemessungen (Beschreibung des Versuchsablaufs siehe 2.3) wurde der Proband gebeten, während der Messungen ohne besondere geistige Anstrengung ‚durch die Leuchtdiode hindurchzuschauen‘ und zu entspannen. Er wurde nicht instruiert wach zubleiben oder einzuschlafen. Bei beobachteter Einschlafneigung wurde zunächst mit dezenten Geräuschen an der Messeinrichtung oder Räuspfern versucht, die Messung fortzusetzen. Als weitergehende Maßnahme wurde leises Ansprechen vorgenommen (Wilhelm, 2001). Während der Präsentation des PASAT als Indikator für mentale Beanspruchung war aufgrund der kognitiven Leistungsforderung keine Einschlafneigung zu erwarten.

Die aufgezeichneten pupillometrischen Roh-Messdaten wurden im ASCII-Format exportiert und der unter 2.4 beschriebenen statistischen Weiterverarbeitung zugeführt.

2.3 Studiendesign / Versuchsablauf

Alle MS-Patienten hatten sich vor der Belastungsexposition in der MS-Ambulanz des UKE vorgestellt. Dieser erste Termin diente der Überprüfung der Diagnose, der Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie, der Festlegung der Verlaufsform, Krankheitsdauer, aktuellen Medikation sowie der Quantifizierung des neurologischen Defizits anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS, s. auch 2.2.1). Somit mussten die MS-Patienten 2 Untersuchungstermine an unterschiedlichen Orten wahrnehmen, die Kontrollpersonen erschienen zu einem einmaligen Termin im Psychologischen Institut I der Universität Hamburg.

Nach ausführlicher Exploration und Anamnese fand die psychophysiologische Diagnostik und die kognitive Belastungsexposition in den Räumen des Psychologischen Instituts I der

Universität Hamburg statt. Patienten und Kontrollpersonen hatten zuvor eine schriftliche Beschreibung der Studie erhalten und waren aufgefordert worden, 3 Stunden vor Beginn der Untersuchung keinen Kaffee, koffein- oder teehaltige Getränke, Alkohol oder Nikotin zu konsumieren, um den Einfluss dieser Stimulanzien auf Pupillenverhalten, Müdigkeit, Aufmerksamkeit und Kognition möglichst gering zu halten. Zur Eingrenzung circadianer Variationen des Pupillenverhaltens (Wilhelm, 2001), der Fatigue und der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden die Untersuchungen stets in den frühen Abendstunden zwischen 17.00 Uhr und 19.00 Uhr begonnen. Die Gesamtdauer der Untersuchung betrug ca. zwei Stunden pro Proband.

Parallel zu den unten beschriebenen Untersuchungen erfolgten Bestimmungen immunologischer und kardialer Parameter, deren Ergebnisse in einer gesonderten Studie dargestellt sind (Köhler, 2004).

Anamnese, Exploration sowie das erste Ausfüllen der Selbstbeurteilungsbögen zur Fatigue, Depressivität und Anspannung (siehe 2.2.3) erfolgten in einem gesonderten Raum. Zu Beginn wurde der Ablauf der Untersuchungen skizziert. Nach schriftlicher Einverständniserklärung der Probanden (siehe Anhang A1) erfolgte eine kurze Exploration zur Erhebung demographischer Daten (Name, Alter, Geschlecht, Schulbildung, Beruf), zur Abklärung weiterer Erkrankungen, zur Überprüfung der aktuellen Medikation und des Einnahme- bzw. Applikationszeitpunktes möglicher Medikamente bei den MS-Patienten sowie der Frage nach exogenen, die Wachheit und das Pupillenverhalten beeinflussenden Faktoren (Schlafdauer, Zeitpunkt der letzten Kaffee-, Alkohol- Nikotineinnahme). Die Dauer dieser ersten Untersuchungsphase betrug ca. 30 Minuten.

Nachfolgend fanden im unter 2.2.5 beschriebenen abgedunkelten Pupillometrie-Labor die pupillometrische Untersuchung sowie die kognitive Belastungsexposition durch neuropsychologische Testung statt. Die oben beschriebene Anamnese und Explorationsphase diente hier auch als vorhergehende Phase körperlicher Ruhe von ca. 30 Minuten. Die Erklärung der Messapparatur und des diagnostischen Procedere erfolgte bereits in Dunkelheit, in diesem 10-15-minütigen Zeitraum erfolgte somit die Dunkeladaptation der Pupille.

Nach Abschluss der pupillometrischen Untersuchung wurden die Probanden gebeten, eine erneute Selbstbeurteilung der Fatigue und Anspannung durch die unter 2.2.3 beschriebenen Skalen vorzunehmen (schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs im Anhang A2).

2.4 Statistische Analysen

Die mathematische Artefaktbereinigung der Pupillographie-Daten erfolgte durch einen unter SPSS Version 10.0 programmierten Algorithmus (siehe Anhang A3). Die Frequenz-Analyse der Pupillenoszillationen (Fast-Fourier-Transformation) sowie die Berechnungen des Pupillenunruheindex wurden mit einem unter den Scilab Versionen 2.5 und 3.0 programmierten Algorithmus (siehe Anhang A4) durchgeführt. Scilab ist ein frei zugängliches Programm unter <http://scilabsoft.inria.fr>.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit SPSS Version 10.0. Als signifikant galten Irrtumswahrscheinlichkeiten $\leq .05$. Alle Gruppenvergleiche wurden bei Erfüllung der postulierten messmethodischen Voraussetzungen (Skalenqualität, Normalverteilung und Varianzhomogenität) mit parametrischen Verfahren gerechnet (t-Test, einfaktorielle Varianzanalyse, zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung, lineare Regression, Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson). Waren die Voraussetzungen für den Einsatz parametrischer Tests nicht erfüllt oder fraglich, kamen verteilungsfreie Verfahren (verteilungsfreie Varianzanalyse mehrfaktorieller Designs nach Bortz, Lienert und Boehnke (2000), Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exactes Test, Spearman-Rho oder Kendall-Tau-b (Bortz 1998)) zur Anwendung.

2.4.1 Datenvorbereitung und Auswertung der Pupillometrie-Messwerte

2.4.1.1 Artefaktkontrolle

Wie unter 2.2.5 beschrieben, wurden die Werte als Flächenmaß in Pixel ausgegeben. Zur Artefaktkontrolle der im ASCII-Format vorliegenden Rohdaten aller pupillometrischen Untersuchungen wurde unter SPSS (Version 10.0) ein Algorithmus implementiert, durch welchen nach strengen, voreinstellbaren Artefaktkriterien sprunghafte Werteänderungen durch z. B. Lidschluss oder starke Augenbewegungen eliminiert wurden. Die Artefaktkontrolle wurde in 3 Stufen durchgeführt. Zunächst wurden alle Werte kleiner als 100 Pixel herausgefiltert, da sich in den vorhergehenden explorativen Studien gezeigt hatte, dass Messergebnisse unter 100 Pixel ausschließlich als Artefakte auftraten. In einem zweiten Schritt wurden Messwerte ausgeschlossen, die sich von dem vorhergehenden Messwert um mehr als 7 Pixel unterschieden, da dies als Hinweis auf einen beginnenden Lidschluss und nicht als Ausdruck der spontanen Oszillation der Pupille oder als Reaktion auf mentale Beanspruchung zu interpretieren war. Ein letzter Schritt diente dem Ausschluss über einen längeren Messzeitraum persistierender Ausreißerwerte: es wurden alle Werte eliminiert, die um mehr als zwei Standardabweichungen vom individuellen Mittelwert des jeweiligen Messdurchgangs abwichen.

2.4.1.2 Umrechnung der Pupillenfläche in Pupillendurchmesser

Schließlich erfolgte eine Umrechnung der Pupillenfläche (Pixel) in Pupillendurchmesser (mm) über eine lineare Regression nach Radizierung der Pixel. Da beiden Maßen eine Verhältnisskala mit identischem Nullpunkt zugrunde liegt, wurde eine Regression durch den Ursprung bestimmt. Der höchstsignifikante lineare Zusammenhang betrug $R = 0.99$ ($F=3193.21$; $df=1,79$; $p \leq .001$), der Umrechnungsfaktor (unstandardisierter Regressionskoeffizient) ergab sich zu $b = .417$.

2.4.1.3 Durchführung der Fast-Fourier-Transformation (FFT), Berechnungen des Pupillenunruheindex (PUI) und der Veränderungen der mittleren Pupillenweite

Die Berechnung der von der Tübinger Arbeitsgruppe um Barbara und Helmut Wilhelm neu eingeführten drei pupillometrischen Parameter zur Beurteilung von Tagesschläfrigkeit erfolgte in Anlehnung an das Vorgehen von Lüdtkte et al. (1998). In die Analyse gingen die Werte des jeweiligen 11-Minuten-Ruhetests vor und nach der mentalen Beanspruchung ein.

Zur Analyse der Pupillenoszillationen wurde berechnet, in welcher Stärke (Amplitude) verschiedene Schwingungsanteile (Frequenzen) an dem betrachteten Schwingungsvorgang beteiligt waren (vgl. Picard, 1996). Die vor und nach der mentalen Beanspruchung durch neuropsychologische Testverfahren jeweils über 11 Minuten erhobenen pupillometrischen Datensätze wurden, in Anlehnung an das Vorgehen von Lüdtkte et al. (1998), für jeden Probanden über einer Gesamtlänge von 32768 Messpunkten normiert. Jeder Datensatz wurde in acht Teilabschnitte à 82 Sekunden mit 4096 Messpunkten aufgeteilt. Zur Behandlung der durch die Artefaktkontrolle entstandenen fehlenden Werte wurden die zwischen den Samplingpunkten liegenden Werte durch Verwendung einer kubischen Spline-Funktion interpoliert. Dieses Interpolationsverfahren ermöglichte es, die Datenlücken weich und homogen zu ergänzen und so die bei der häufig angewendeten linearen Interpolation zu findenden welligen und überschwingenden Kurven zu reduzieren (Press, Teukolsky, Vetterling & Flannery, 1989, Weitkunat, 1998). Zur Analyse der zeitlichen Veränderungen der Pupillengröße in Bezug auf verschiedene Frequenzbereiche wurde anschließend nach dem Algorithmus von Press et al. (1989) eine Fast Fourier Analyse (FFT) durchgeführt. Es wurden 100 Frequenzen analysiert (0,0122 Hz bis 1,22 Hz), für jedes Datensegment wurden jedoch nur die Frequenzbereiche von 0 bis 0,8 Hz der statistischen Analyse zugeführt.

Zusätzlich wurde der Pupillenunruhe-Index (PUI), die Summe der absoluten Veränderungen der Pupillendurchmesser (in mm / min), für jedes der oben beschriebenen acht Datenfenster pro Messstrecke berechnet. Zunächst erfolgte eine weitere Aufteilung eines jeden 82-sekündigen Datensatzes in 127 Abschnitte à 32 Werte. Für jeden dieser

Abschnitte mit 32 Werten wurde der Mittelwert berechnet und die Absolutbeträge der Differenzen über den gesamten Datensatz aufsummiert. Diese Summe wurde danach auf eine Zeitkonstante von 60 Sekunden normalisiert und als PUI für das korrespondierende Datenfenster ausgegeben. Für jedes der 8 Datenfenster (F1-F8) einer 11-minütigen Ruhemessung wurde somit ein Teil-PUI berechnet. Abschließend wurde ein Gesamt-PUI für den 11-minütigen Messzeitraum als Mittelwert aus den 8 Teil-PUIs berechnet.

Zur Darstellung des individuellen Verlaufs der Pupillendurchmesser (in mm) während des 11-minütigen Ruhetests vor und nach mentaler Beanspruchung mit jeweils 8 Zeitfenstern (F1-F8) wurden für jeden Probanden die durchschnittlichen Abweichungen der Pupillendurchmesser innerhalb jedes Zeitfensters (4096 Werte) vom individuellen Mittelwert der gesamten Messstrecke berechnet (Baseline-Korrektur).

2.4.1.4 Berechnung der Pupillenveränderungen unter mentaler Beanspruchung (PASAT)

Nach der oben beschriebenen Artefaktkontrolle wurden die Messwerte der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen durch den PASAT sowie die Pupillenreaktionen während der entsprechenden Ruhephasen in 9 Messabschnitte unterteilt (Ruhe1 – PASAT1 – Ruhe2 – PASAT2 – Ruhe3 – PASAT3 – Ruhe4 – PASAT4 – Ruhe5). Zur Darstellung des Verlaufs der Pupillendurchmesser (in mm) während der PASAT-Darbietung wurde für jeden Probanden die durchschnittliche Abweichung des Pupillendurchmessers in jeder Ruhephase (1-5) und in jedem PASAT-Durchgang (1-4) vom individuellen Mittelwert der summierten Ruhephasen 1-5 bestimmt (Baseline-Korrektur).

Die mittleren Baseline-Abweichungen sowie deren Standardabweichungen für jeweils alle 9 Messzeitpunkte während der kognitiven Belastungsexposition wurden getrennt für die Gruppe der MS-Patienten und für die Kontrollgruppe dargestellt und den statistischen Berechnungen zugeführt (siehe Anhang A3).

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenumfang

Von den 60 untersuchten Probanden konnten alle 30 MS-Patienten und alle 30 Kontrollpersonen in die statistischen Analysen einbezogen werden. Bei 5 MS-Patienten und bei 5 gesunden Kontrollpersonen waren die pupillometrischen Daten der 11-minütigen Ruhemessung vor und nach der kognitiven Belastungsexposition aufgrund zu starker Artefaktüberlagerung in der Pupillometrie nicht auswertbar und wurden deswegen bei der Analyse des Pupillenverhaltens ausgeschlossen.

Zusätzlich mussten in Anlehnung an das Vorgehen der Tübinger Arbeitsgruppe Pupillenforschung (Wilhelm B., persönliche Mitteilung, Wilhelm et al., 2001) bei 6 Aufzeichnungen der Pupillenoszillationen einzelne Messabschnitte aufgrund starker Messartefakte aus der Berechnung der Mittelwerte für die jeweilige Messung herausgenommen und diese Mittelwerte neu berechnet werden.

VEP-Befunde lagen leider nur bei 15 Patienten vor, von denen 6 pathologische Auffälligkeiten aufwiesen. In diesen Fällen wurde die Pupillometrie an dem Auge, in dem sich im VEP keine Veränderungen gezeigt hatten, durchgeführt.

3.2 Demografische und klinische Daten

MS- und Kontrollgruppe waren hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der Bildung parallelisiert worden, daher ergaben sich auch keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 1). Das mittlere Alter der Patienten betrug 39.3 Jahre bei einer Altersspanne von 20 bis 58 Jahren gegenüber einem mittleren Alter der Kontrollgruppe von 37.6 Jahren mit einer Spanne von 19 bis 60 Jahren.

20 MS-Betroffene und 29 Kontrollpersonen waren berufstätig, dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p \leq .003$).

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten

	MS-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Signifikanzprüfung
Geschlecht (Anzahl) weiblich männlich	24 6	25 5	$\chi^2(1) = .111; p \leq .74$
Alter (MW \pm SD)	39.3 \pm 9.6	36.9 \pm 9.7	t(58) = .935; p \leq .35
Bildung (Anzahl) Hauptschule Realschule Fachabitur/Abitur Fachhochschule/Hochschule	6 5 8 11	2 5 7 16	$\chi^2(3) = 2.99; p \leq .39$
Berufstätigkeit (Anzahl)	20	29	$\chi^2(1) = 9.02; p \leq .003$
MS-Dauer (in Jahren) Minimum Maximum MW \pm SD	1 33 8.8 \pm 8.7		
EDSS Minimum Maximum MW \pm SD	0.0 6.5 2.2 \pm 1.6		

Anmerkungen: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, MS=Multiple Sklerose, EDSS=Expanded Disability Status Scale

Klinische Daten der MS-Gruppe

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, lag die mittlere Erkrankungsdauer der 30 MS-Patienten bei 8.8 \pm 8.7 Jahren (Spannweite 1 bis 33 Jahre). 26 Patienten zeigten einen schubförmig remittierenden Verlauf, 3 Patienten einen sekundär progredienten Verlauf und ein Patient eine schubförmig progrediente Verlaufsform. Der körperliche Behinderungsgrad gemessen anhand der EDSS betrug im Mittel 2.2 \pm 1.6, d.h. die Patienten wiesen eher geringe körperliche Behinderungen auf. 17 Patienten erhielten eine immunmodulatorische Therapie, davon 10 Patienten Interferon (7 Patienten Interferon beta-1a, 3 Patienten Interferon beta-1b), 5 Patienten Glatirameracetat, 1 Patient Immunglobuline und 1 Patient

Azathioprin. 13 Patienten erhielten keine immunmodulatorische Medikation. Die zeitlichen Abstände zwischen Medikamentenapplikation und Beginn des Experiments variierten entsprechend der vorgeschriebenen Dosierungsintervalle: Interferon beta-1a 17 bis 140 Stunden, Interferon beta-1b 22 bis 48 Stunden, Glatirameracetat 1 bis 21 Stunden und Azathioprin 12 Stunden.

17 MS-Patienten und 11 Kontrollpersonen nahmen neben Immunmodulatoren weitere Medikamente ein, überwiegend Kontrazeptiva (2 MS-Patienten, 4 Kontrollpersonen) und Johanniskraut (4 MS-Patienten), des weiteren Elektrolyt- und Vitaminpräparate, Pantoprazol (Pantozol®), Amlodipin (Norvasc®) und Etidronsäure (Didronel®).

Exogene, die Wachheit und das Pupillenverhalten beeinflussende Faktoren

Hinsichtlich des Einflusses exogener Faktoren (Schlafdauer, Kaffee- Tee-, Nikotin-, Alkoholgenuss vor Beginn des Experimentes) unterschieden sich die Gruppen lediglich in einer signifikant kürzeren Schlafdauer der Kontrollpersonen während der vorhergehenden Nacht ($p \leq .03$) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Exogene, die Wachheit und das Pupillenverhalten beeinflussende Faktoren (Schlafdauer der vorhergehenden Nacht in Stunden, Kaffee- Tee- Nikotin- und Alkohol-Konsum in Stunden vor der Untersuchung)

	N	MW	SD	Signifikanzprüfung
Schlafdauer				
MS	30	7.60	1.48	t(49.8) = 2.18; p = .03
KG	30	6.90	0.96	
Kaffee/Tee-Konsum				
MS	25	6.32	2.91	t(51) = -6.61; p ≤ .51
KG	28	7.00	4.35	
Nikotin-Konsum				
MS	10	3.30	0.95	t(9.3) = -1.42; p ≤ .17
KG	10	6.40	6.82	
Alkohol-Konsum				
MS	4	23.0	2.00	t(12) = 1.37; p ≤ .20
KG	10	18.3	6.60	

Anmerkungen: N=Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, MS=Multiple Sklerose, KG=Kontrollgruppe

3.3 Pupillometrische Indikatoren der Fatigue

3.3.1 Pupillenunruheindex (PUI) vor und nach kognitiver Beanspruchung

Gemäß den Empfehlungen von Bortz (1989) wurden die Daten-Analysen zunächst zur Kontrolle sowohl mit parametrischen als auch mit nonparametrischen Verfahren durchgeführt. Im Rahmen der explorativen Datenanalyse zeigte sich, dass sich die Messwerte der PUI 1-Untersuchung weder normalverteilt noch varianzhomogen präsentierten und sich die Wahl des Verfahrens in den deskriptiven Kennwerten nennenswert niederschlug.

Dementsprechend erfolgte die weitere Analyse der PUI-Werte über nonparametrische Testverfahren.

Bei identischem Median der Untersuchungsgruppen im PUI und deutlich höherer Variabilität in der MS-Gruppe vor der kognitiven Beanspruchung zeigte sich sowohl bei den MS-Patienten als auch bei den Kontrollpersonen nach kognitiver Belastungsexposition eine verminderte Pupillenunruhe bei geringerer Variabilität mit einem größeren Abfall in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2).

Tabelle 3: Pupillometrie: Deskriptive Kennwerte Pupillenunruheindex vor (PUI 1) und nach (PUI 2) kognitiver Beanspruchung

	MS-Gruppe (N=25) Med. ± IQA	Kontrollgruppe (N=25) Med. ± IQA
PUI 1	2.04 ± 3.27	2.04 ± 1.00
PUI 2	2.02 ± 1.23	1.77 ± 0.90

Anmerkungen: N=Anzahl, MS= Multiple Sklerose, Med.= Median, IQA= Interquartilabstand

Anschließend wurde eine verteilungsfreie Analyse der PUI-Werte im 2-faktoriellen Messwiederholungsdesign durchgeführt.

Bortz, Lienert & Boehnke (2000) schlagen zur verteilungsfreien Prüfung mehrfaktorieller Varianzanalysen ein Datenalignment vor, welches die nonparametrische Prüfung der jeweiligen Haupt- und Wechselwirkungseffekte erlaubt. Für Messwiederholungseffekte sind die Daten zunächst zu ipsatieren, d.h. personenweise von ihrem Mittelwert zu bereinigen, um die Unterschiede zwischen den Personen zu eliminieren. Danach werden die Daten von den jeweils nicht zu prüfenden Effekten bereinigt, in eine Rangreihe überführt und via Kruskal-Wallis-H-Test auf statistische Bedeutsamkeit überprüft. Nach Kubinger (1986) sind Interaktionseffekte zusätzlich bzgl. artifizierlicher Effekte der Ordinalisierung zu bereinigen, d.h. die mittleren Rangsummen der Designzellen sind einander anzugleichen.

Die verteilungsfreie Analyse der PUI-Werte im 2-faktoriellen Messwiederholungsdesign (siehe Tabelle 4) zeigte für beide Gruppen eine höchstsignifikante Veränderung der Pupillenunruhe über die Zeit, der für den Faktor Gruppe jedoch nur einen tendenziell signifikanten Effekt mit numerisch größerer Abnahme von PUI 1 auf PUI 2 für die Kontrollgruppe erbrachte. Ein Wechselwirkungseffekt zwischen Gruppen und Messzeitpunkt zeigte sich nicht.

Tabelle 4: Pupillenunruheindex (PUI) vor und nach kognitiver Beanspruchung. Verteilungsfreie Analyse im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign mit den Faktoren Gruppe und Zeit

Varianzquelle	H	df	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit (PUI)	10.82	1.00	.001
Gruppe	3.00	1.00	.083
Zeit * Gruppe	1.76	1.00	.185

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, H=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit

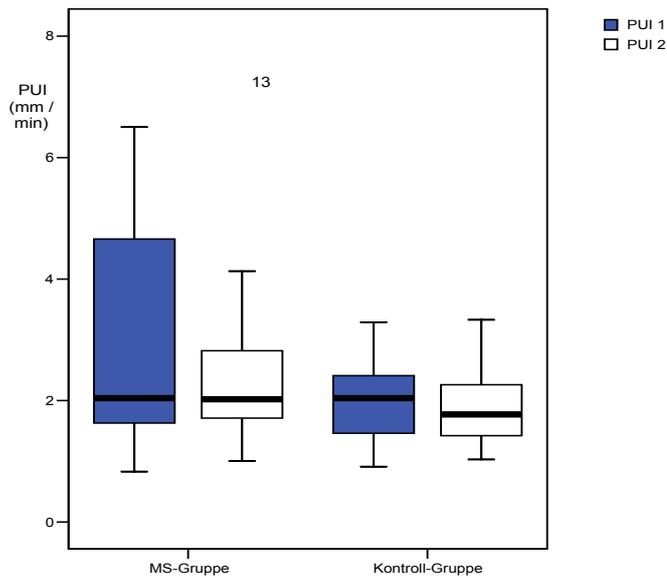


Abbildung 2: Pupillenunruheindex vor (PUI 1) und nach (PUI 2) kognitiver Beanspruchung

Bei den MS-Patienten ergaben sich numerisch positive Korrelationen zwischen PUI 1 und PUI 2 und den Selbstbeurteilungsskalen zur situativen Fatigue (Likert-Skala- prä und-post) (Ergebnisse siehe 3.7). Numerisch negative Korrelationen ergaben sich mit allen Subskalen der MFIS (Ergebnisse siehe 3.6) sowie mit den State-Skalen des STAI (prä und post) (Ergebnisse siehe 3.7). PUI prä und post korrelierten signifikant negativ mit der Selbstbeurteilung der Depressivität (ADS-L, Ergebnisse siehe 3.6) (siehe Tabelle 22 im Anhang A5).

Bei den Kontrollpersonen zeigte sich eine signifikant positive Korrelationen zwischen PUI prä und der Selbstbeurteilungsskalen zur situativen Fatigue (Likert-Skala prä). Numerisch positive Korrelationen ergaben sich mit der Selbstbeurteilungsskalen zur situativen Fatigue (Likert-Skala post), mit allen Subskalen der Modifizierten Fatigue-Impact-Scale (MFIS) sowie mit den State-Skalen (prä und post) des State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI). PUI prä und post korrelierten numerisch positiv mit der Selbstbeurteilung der Depressivität (siehe Tabelle 23 im Anhang A5).

3.3.2 Veränderungen der Pupillendurchmesser während PUI 1 und PUI 2

Zur Darstellung des individuellen Verlaufs der Pupillendurchmesser (in mm) während der Messzeitpunkte PUI 1 und PUI 2 mit jeweils 8 Zeitfenstern (F1-F8) wurden die durchschnittlichen Abweichungen der Pupillendurchmesser innerhalb eines jeden Zeitfensters vom individuellen Mittelwert der gesamten Messstrecke berechnet (Baseline-Korrektur) (siehe Tabellen 24 und 25 im Anhang A5).

Eine ANOVA der mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser vor kognitiver Beanspruchung (siehe Tabelle 26 im Anhang 5) ergab einen höchstsignifikanten Unterschied über die Zeit ohne signifikanten Gruppenunterschied. Auch der Wechselwirkungseffekt Gruppe x Messzeitpunkt erreichte keine statistische Bedeutsamkeit.

Eine Analyse der Trendkomponenten im Zeiteffekt (siehe Tabelle 27 im Anhang A5) zeigte eine signifikante lineare Abnahme des Pupillendurchmessers und einen höchstsignifikanten quadratischen Trend für beide Gruppen.

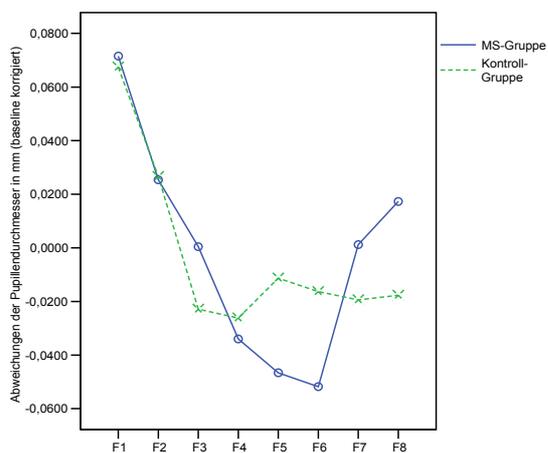


Abbildung 3: Veränderungen der Pupillendurchmesser vor kognitiver Beanspruchung (F1-F8=Messfenster 1-8 während der 11-minütigen Ruhemessung (82 Sekunden / Fenster)

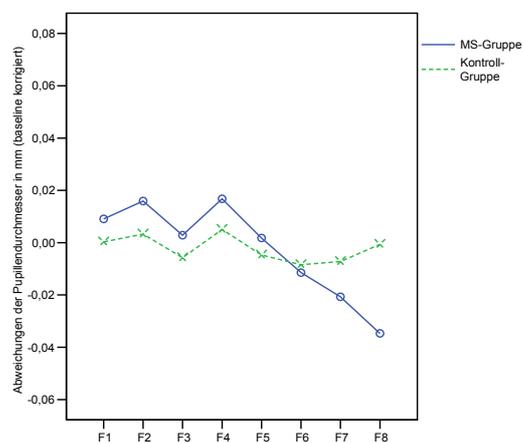


Abbildung 4: Veränderungen der Pupillendurchmesser nach kognitiver Beanspruchung (F1-F8=Messfenster 1-8 während der 11-minütigen Ruhemessung (82 Sekunden / Fenster)

Die visuelle Inspektion des Interaktionsdiagramms (siehe Abbildung 3) ergab, dass der quadratische Effekt nach zuvor für beide Gruppen konstantem linearem Rückgang der Pupillenweite für die Kontrollgruppe auf einen leichten Wiederanstieg des Pupillendurchmessers ab dem 4. Zeitfenster (also nach ca. 330 Sekunden Messdauer) und für die MS-Gruppe auf einen deutlichen Anstieg nach dem 6. Zeitfenster (also nach ca. 495 Sekunden Messdauer) zurückging.

In der für die mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser während PUI 2 durchgeführten ANOVA und in der Trendanalyse (siehe die Tabellen 28 und 29 im Anhang A5) zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede.

Bei der visuellen Inspektion des Interaktionsdiagramms (siehe Abbildung 4) imponierte jedoch bei der MS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Abnahme des Pupillendurchmessers ab dem 6. Zeitfenster (also nach ca. 495 Sekunden Messdauer), die keine statistische Bedeutsamkeit erreichte.

3.3.3 Amplitudenspektrum ≤ 0.8 Hz vor und nach kognitiver Beanspruchung

Wie aus Tabelle 5 zu ersehen, zeigten sich bei deutlich höherem Median und sehr hoher Variabilität des mittleren Amplitudenspektrums ≤ 0.8 sowohl bei den MS-Patienten als auch bei den Kontrollpersonen nach kognitiver Beanspruchung niedrigere Werte dieses Amplitudenspektrums (graphische Veranschaulichung siehe Abbildung 5).

Tabelle 5: Pupillometrie:

Deskriptive Kennwerte des Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz vor (AS ≤ 0.8 -prä) und nach (AS ≤ 0.8 -post) kognitiver Beanspruchung

	MS-Gruppe (N=25) Med. \pm IQA	Kontrollgruppe (N=25) Med. \pm IQA
AS ≤ 0.8 Hz- prä	78.64 \pm 376.75	42.01 \pm 87.93
AS ≤ 0.8 Hz- post	64.90 \pm 437.88	29.85 \pm 63.49

Anmerkungen: AS=Amplitudenspektrum, N=Anzahl, MS= Multiple Sklerose
Med.= Median, IQA= Interquartilabstand

In der verteilungsfreien Analyse des mittleren Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign (prä-post-Vergleich, siehe Tabelle 30 im Anhang A5) zeigten sich jedoch keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

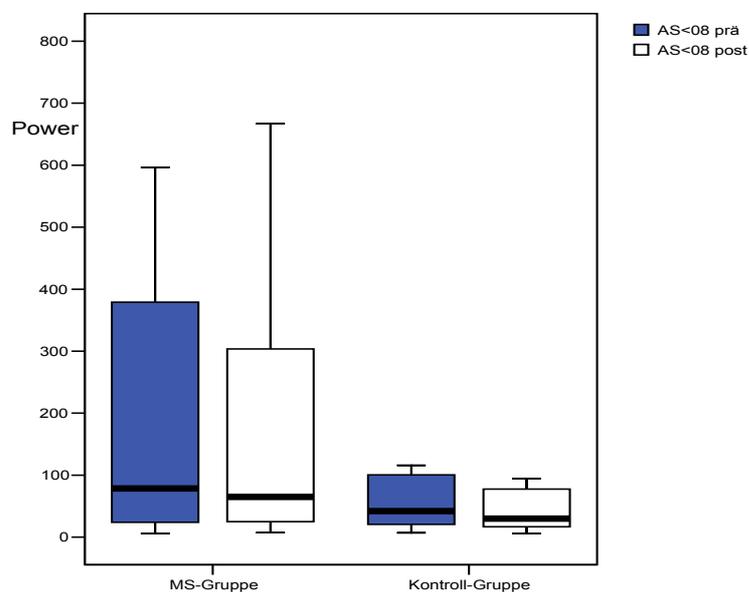


Abbildung 5: Mittleres Amplitudenspektrum < 0.8 Hz vor (AS < 0.8 Hz prä) und nach (AS < 0.8 Hz post) kognitiver Beanspruchung

3.3.3.1 Verlauf der Amplitudenspektren ≤ 0.8 Hz während der 11-Minuten-Messungen vor und nach kognitiver Beanspruchung

Zur Darstellung des individuellen Verlaufs des Amplitudenspektrums während der Messzeitpunkte vor und nach kognitiver Beanspruchung mit jeweils 8 Zeitfenstern (F1-F8) wurden die Veränderungen des Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz für jedes Zeitfenster (jeweils 4096 Werte) berechnet (siehe Tabellen 31 und 32 im Anhang A5).

Mit Ausnahme des 3. und 4. Zeitfensters zeigten die MS-Patienten bei hoher Variabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe durchgehend höhere Amplituden im Bereich des Frequenzspektrums ≤ 0.8 Hz und eine deutliche Zunahme der Amplituden über die Zeit vor kognitiver Beanspruchung.

In der verteilungsfreien Analyse des Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign über die 8 Messzeitpunkte vor kognitiver Beanspruchung zeigte sich diese Veränderung als höchstsignifikanter Interaktionseffekt über die Zeit (siehe Tabelle 6 und Abbildung 6).

Tabelle 6: Amplitudenspektrum ≤ 0.8 Hz über die 8 Zeitfenster (Fenster 1-8) während der 11-Minuten-Messung vor kognitiver Beanspruchung. Verteilungsfreie Analyse im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign mit den Faktoren Gruppe und Zeit bzw. Fenster

Varianzquelle	H	df	Signifikanzprüfung $p \leq$
Zeit	17.145	7.00	.015
Gruppe	2.413	1.00	.120
Zeit * Gruppe	24.34	7.00	.001

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, H=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit

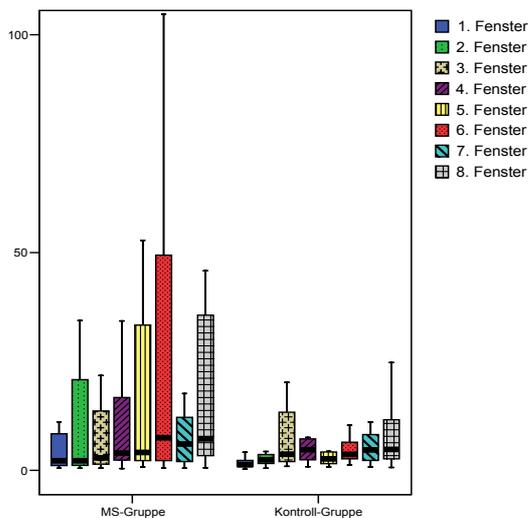


Abbildung 6: Veränderungen des Amplitudenspektrums < 0.8Hz vor kognitiver Beanspruchung während der 11-minütigen Ruhemessung (82 Sekunden / Fenster)

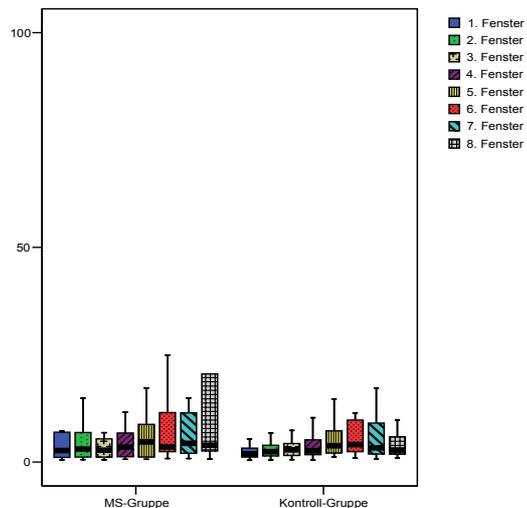


Abbildung 7: Veränderungen des Amplitudenspektrums < 0.8Hz nach kognitiver Beanspruchung während der 11-minütigen Ruhemessung (82 Sekunden / Fenster)

Nach kognitiver Beanspruchung ließen sich bei den MS-Patienten bei hoher Variabilität im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Ausnahme des 3. und 6. Zeitfensters durchgehend höhere Amplituden im Bereich des Frequenzspektrums ≤ 0.8 Hz mit einer deutlichen Zunahme über die Zeit nachweisen.

In der verteilungsfreien ANOVA des Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign über die 8 Messzeitpunkte nach kognitiver Belastungsexposition (siehe Tabelle 7) zeigte sich diese Veränderung als tendenzieller Interaktionseffekt über die Zeit (graphische Veranschaulichung siehe Abbildung 6).

Tabelle 7: Amplitudenspektrum ≤ 0.8 Hz über die 8 Zeitfenster (Fenster 1-8) während der 11-Minuten-Messung nach kognitiver Beanspruchung. Verteilungsfreie Analyse im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign mit den Faktoren Gruppe und Zeit bzw. Fenster

Varianzquelle	H	df	Signifikanzprüfung p \leq
Zeit	12.275	7.00	.092
Gruppe	2.44	1.00	.118
Zeit * Gruppe	12.15	7.00	.096

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, H=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit

3.4 Aufgabenkorrelierte Pupillenreaktionen unter PASAT-Darbietung

Zur Darstellung des Verlaufs der Pupillendurchmesser (in mm) während der PASAT-Darbietung wurde für jeden Patienten und für jede Kontrollperson die durchschnittliche Abweichung des Pupillendurchmessers in jeder Ruhephase (1-5) und in jedem PASAT-Durchgang (1-4) vom individuellen Mittelwert der summierten Ruhephasen 1-5 bestimmt (Baseline-Korrektur).

Die mittleren Baseline-Abweichungen sowie deren Standardabweichungen für jeweils alle 9 Messzeitpunkte kognitiver Belastungsexposition sind getrennt für die Gruppe der MS-Patienten und für die Kontrollgruppe dargestellt (siehe Tabelle 33 im Anhang A5).

Die ANOVA-Ergebnisse zeigten, dass insgesamt ein höchstsignifikanter Niveauunterschied zwischen den beiden Gruppen bestand (siehe Tabelle 8). Auch veränderte sich in der Testsituation das Pupillenverhalten für beide Gruppen signifikant über die Zeit mit einem tendenziell signifikanten Wechselwirkungseffekt zwischen Gruppe und Messzeitpunkt. Der höchstsignifikante Messwiederholungseffekt belegt den Einfluss der kognitiven Belastungsexposition (PASAT) auf das Pupillenverhalten in beiden Gruppen: Die durchschnittlichen Abweichungen der Pupillendurchmesser stiegen bei Darbietung des PASAT und sanken während der 5 Ruhephasen.

Tabelle 8: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser über die 9 Messzeitpunkte (PASAT-Darbietungen und Ruhephasen): Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit (Messwiederholung)

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit	90.02	3.67	201.96	.001
Gruppe	4.24	1.00	55.00	.044
Zeit * Gruppe	2.08	3.67	201.96	.088

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Eine Analyse der Trendkomponenten des Zeiteffekts (siehe Tabelle 9) zeigte eine signifikante lineare Zunahme des Pupillendurchmessers und einen höchstsignifikanten quadratischen Trend in beiden Gruppen. Die visuelle Inspektion des Interaktionsdiagramms legt nahe, dass der quadratische Effekt für beide Gruppen auf eine Abnahme der Pupillenweite im dritten Ruhedurchgang und im dritten PASAT-Durchgang und einer erneuten Dilatation im vierten Ruhedurchgang und dem folgenden vierten PASAT-Durchgang zurückgeht (siehe Abbildung 8).

Tabelle 9: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser über die 9 Messzeitpunkte (PASAT-Darbietungen und Ruhephasen). Trendanalyse: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit (Meßwiederholung)

Varianzquelle	Trend-analyse	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit (Pupillendurchmesser)	Linear	6.28	1.00	55.00	.015
	Quadratisch	28.57	1.00	55.00	.001
	Kubisch	2.14	1.00	55.00	.150
Zeit * Gruppe	Linear	0.004	1.00	55.00	.948
	Quadratisch	2.19	1.00	55.00	.144
	Kubisch	0.007	1.00	55.00	.933

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit

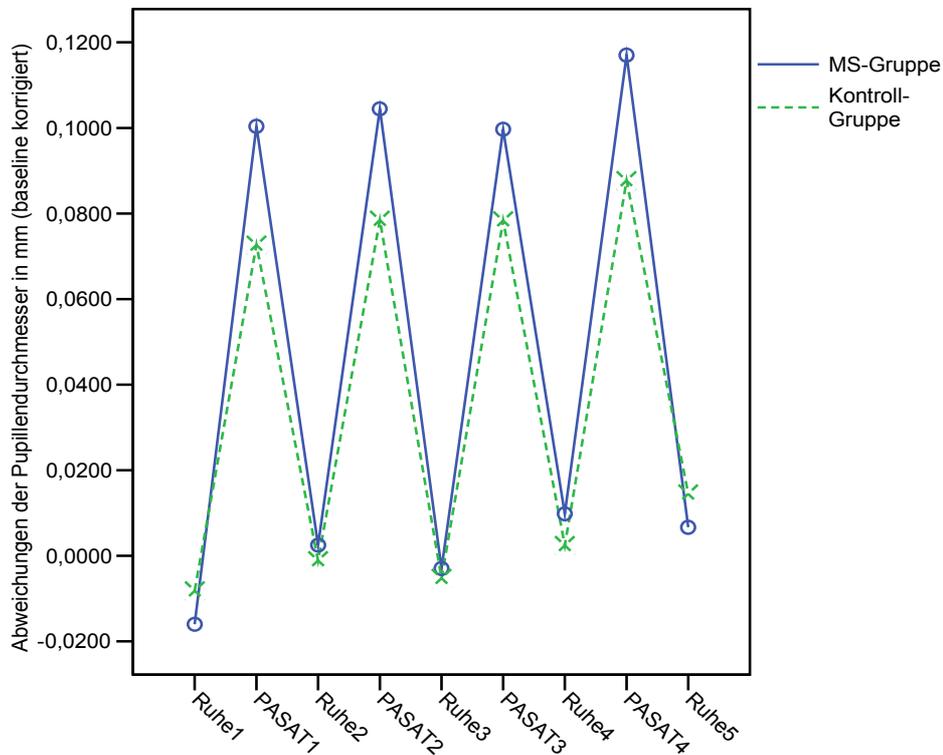


Abbildung 8: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser (baseline korrigiert) während der PASAT-Diagnostik (Ruhe-Phasen und PASAT-Durchgänge im Wechsel)

Abschließend wurde das Pupillenverhalten beider Gruppen während der Darbietungen der 4 PASAT-Durchgänge sowie der 5 Ruhephasen varianzanalytisch getrennt beobachtet (siehe Tabellen 10 bis 13).

Bei der Analyse der mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser über die 4 PASAT-Messzeitpunkte imponierte ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den MS-Patienten und den Kontrollpersonen mit einer signifikant größeren Pupillendilatation der MS-Patienten unter den PASAT-Darbietungen bei tendenziellem Zeiteffekt. Ein Interaktionseffekt zeigte sich nicht (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser über 4 PASAT-Darbietungen: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit (Messwiederholung)

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit	2.84	1.93	106.06	.065
Gruppe	4.45	1.00	55.00	.039
Zeit * Gruppe	0.17	1.93	106.06	.833

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Bei der Analyse der Trendkomponenten im Zeiteffekt (siehe Tabelle 11) ergaben sich ein tendenziell signifikanter linearer Effekt und ein tendenziell signifikanter kubischer Trend. Beide Effekte können visuell auf die Messungen in der MS-Gruppe zurückgeführt werden (siehe Abbildung 9). Der kubische Trend deckt sich zudem mit dem wellenförmigen Verlauf der Anzahl richtig gelöster Items im PASAT in der MS-Gruppe (siehe Tabelle 17 und Abbildung 11).

Tabelle 11: Mittlere Abweichung der Pupillendurchmesser über 4 PASAT-Darbietungen. Trendanalyse: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit (Messwiederholung)

Varianzquelle	Trend- analyse	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanz- prüfung p ≤
Zeit	Linear	3.04	1.00	55.00	.087
	Quadratisch	1.64	1.00	55.00	.206
	Kubisch	3.75	1.00	55.00	.058
Zeit * Gruppe	Linear	0.004	1.00	55.00	.998
	Quadratisch	2.19	1.00	55.00	.462
	Kubisch	0.007	1.00	55.00	.519

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

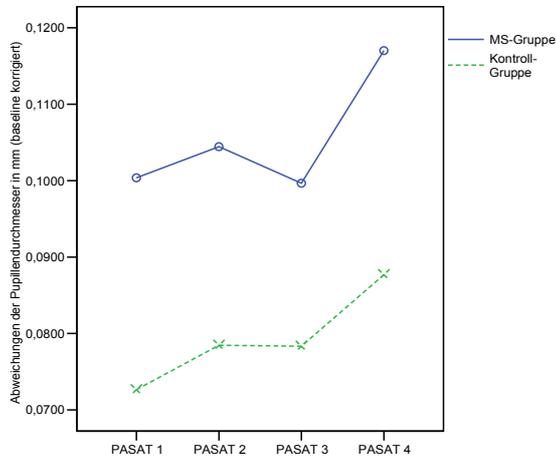


Abbildung 9: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser (Baseline korrigiert) während der PASAT-Diagnostik (nur PASAT-Durchgänge)

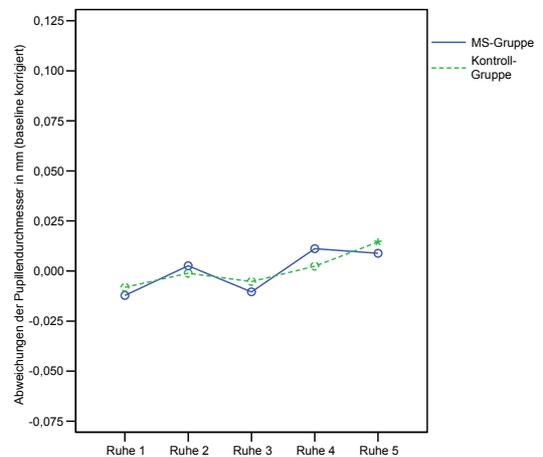


Abbildung 10: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser (Baseline korrigiert) während der PASAT-Diagnostik (nur Ruhe-Phasen)

Tabelle 12 zeigt den bei der Analyse der mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser über die insgesamt 5 Ruhephasen sich ergebenden signifikanten Zeiteffekt.

Tabelle 12: Mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser über 5 Ruhephasen: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit (Messwiederholung)

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung $p \leq$
Zeit	3.98	2.86	165.81	.010
Gruppe	1.92	1.00	58.00	.171
Zeit * Gruppe	0.47	2.86	165.81	.695

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Bei der Analyse der Trendkomponenten des Zeiteffekts (siehe Tabelle 13) ergab sich ein signifikanter linearer Effekt für beide Gruppen. Graphisch veranschaulicht (siehe Abbildung 10) imponiert in beiden Gruppen ein Abfall der Pupillenweite in Ruhephase 3

(mit deutlich größerem numerischen Abfall in der MS-Gruppe). Dieser geht dem PASAT-Durchgang 3 voraus und determiniert eventuell den kubischen Trend im Pupillenverhalten unter den PASAT-Darbietungen insbesondere in der MS-Gruppe.

Tabelle 13: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser über 5 Ruhephasen. Trendanalyse: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit (Messwiederholung)

Varianzquelle	Trendanalyse	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung $p \leq$
Zeit	Linear	7.56	1.00	58.00	.008
	Quadratisch	0.26	1.00	58.00	.610
	Kubisch	1.13	1.00	58.00	.293
Zeit * Gruppe	Linear	0.002	1.00	58.00	.961
	Quadratisch	0.25	1.00	58.00	.620
	Kubisch	0.39	1.00	58.00	.532

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Die mittlere Abweichung des Pupillendurchmessers von der Baseline korrelierte bei den MS-Patienten insgesamt positiv mit der Anzahl richtig gelöster PASAT-Items und erreichte stets statistische Signifikanz im vierten Durchgang des PASAT mit der Anzahl der richtig gelösten Items eines jeden PASAT-Durchgangs. In der Kontrollgruppe ergaben sich dagegen durchgehend negative Korrelationen, die im ersten und vierten PASAT-Durchgang eine statistische Signifikanz erreichten (siehe Tabellen 34 und 35 im Anhang A5).

3.5 Kognitive Belastungsexposition

Dieser Abschnitt gliedert sich in die Präsentation der Gruppenvergleiche der Ergebnisse aus den neuropsychologischen Einmalerhebungen (verbales Kurzzeitgedächtnis, verbales Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit) und der neuropsychologischen Ergebnisse der Mehrfacherhebungen im Gruppenvergleich (PASAT, Durchgänge 1-4).

3.5.1 Neuropsychologische Einmalerhebungen (Testergebnisse 1)

Im Gruppenvergleich reproduzierten die MS-Patienten eine signifikant geringere Anzahl richtiger Zahlenreihen vorwärts und höchstsignifikant weniger korrekt reproduzierte Zahlenreihen rückwärts als die Kontrollpersonen.

Bei der Erfassung der Divergenz-Leistung ‚Wortflüssigkeit‘ produzierten die Kontrollpersonen über den Messzeitraum (3 Minuten) eine höhere Anzahl Wörter als die MS-Patienten. Dieser numerische Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (siehe Tab. 14).

Tabelle 14: Neuropsychologische Testergebnisse der Einmalerhebungen

	MS-Gruppe (N=30) MW ± SD	Kontrollgruppe (N=30) MW ± SD	ANOVA; F(df1,df2); p ≤
Zahlennach- sprechen, v	6.9 ± 0.9	7.4 ± 0.9	4.60(1,58); .036
Zahlennach- sprechen, r	5.4 ± 1.2	6.5 ± 0.9	16.32(1,58); .001
Wortflüssigkeit	52.1 ± 13.7	58.4 ± 16.2	2.62(1,58); .110

Anmerkungen: Länge der reproduzierten Zahlensequenz; v:vorwärts, r:rückwärts, Wortflüssigkeit: Anzahl der Wörter, N=Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, ANOVA= Analysis of variance; MS=Multiple Sklerose

3.5.2 Neuropsychologische Mehrfacherhebungen - PASAT (Testergebnisse 2)

Die mittlere Anzahl richtiger Antworten sowie die Standardabweichungen pro Durchgang über alle 4 Durchgänge im PASAT für die Gruppe der MS-Patienten und für die Kontrollgruppe sind in Tabelle 15 dargestellt. Neben der durchgängig niedrigeren Anzahl richtiger Antworten imponierte eine deutlich höhere Variabilität in der Gruppe der MS-Patienten in allen 4 Durchgängen.

Tabelle 15: Neuropsychologische Testergebnisse:
 Deskriptiv-Statistik Paced Auditorial Serial Addition Task
 Durchgang 1 – 4 (PASAT 1-4)

	MS-Gruppe (N=30) MW ± SD	Kontrollgruppe (N=30) MW ± SD
PASAT 1	37.47 ± 9.37	45.20 ± 3.68
PASAT 2	34.80 ± 8.73	43.77 ± 4.08
PASAT 3	33.77 ± 9.15	41.83 ± 5.57
PASAT 4	28.13 ± 9.78	38.03 ± 6.67

Anmerkungen: MS=Multiple Sklerose, N=Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Die Varianzanalyse (siehe Tabelle 16) ergab, dass insgesamt ein höchstsignifikanter Niveauunterschied zwischen den beiden Gruppen bestand. Auch veränderte sich in der Testsituation die Gruppenleistung höchstsignifikant gleichmäßig über die Zeit. Der höchstsignifikante Messwiederholungsfaktor PASAT belegt den Einfluss der Verkürzungen der Interstimulusintervalle auf die Testperformanz der Personen beider Gruppen: Die Anzahl der Fehler stieg bei Verkürzung der Interstimulusintervalle, der Wechselwirkungseffekt zwischen Gruppen und Messzeitpunkt erreichte jedoch keine statistische Bedeutsamkeit.

Tabelle 16: PASAT. Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und PASAT (Messwiederholung)

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p≤
Zeit (PASAT)	62.76	2.66	154.77	.001
Gruppe	23.87	1.00	58.00	.001
Zeit * Gruppe	1.18	2.66	154.77	.318

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
 Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Eine Analyse der Trendkomponenten im Zeiteffekt (siehe Tabelle 17) zeigte eine höchstsignifikante lineare Abnahme der Leistungen und einen signifikanten quadratischen und signifikanten kubischen Trend. Die visuelle Inspektion des Interaktionsdiagramms (siehe Abbildung 11) legt nahe, dass der quadratische Effekt auf einen größeren Abfall zwischen dem 3. und 4. Messzeitpunkt relativ zum Abfall zwischen dem 1. und 2. Messzeitpunkt in der MS-Gruppe zurückgeht (und damit zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Messungen 1, 4 auf der einer Seite und 2, 3 auf der anderen Seite führt). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen im quadratischen Verlauf war jedoch zu gering, um bei dieser Stichprobengröße einen Interaktionseffekt statistisch abzusichern. Gleiches galt für den signifikanten kubischen Trend, der sich als wellenförmiger Verlauf ebenfalls ausschließlich in der MS-Gruppe zeigte.

Tabelle 17: PASAT. Trendanalyse: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und PASAT (Messwiederholung)

Varianzquelle	Trend	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanz- prüfung $p \leq$
Zeit (PASAT)	Linear	121.61	1.00	58.00	.001
	Quadratisch	10.46	1.00	58.00	.002
	Kubisch	5.27	1.00	58.00	.025
Zeit * Gruppe	Linear	1.33	1.00	58.00	.253
	Quadratisch	0.15	1.00	58.00	.701
	Kubisch	2.11	1.00	58.00	.151

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

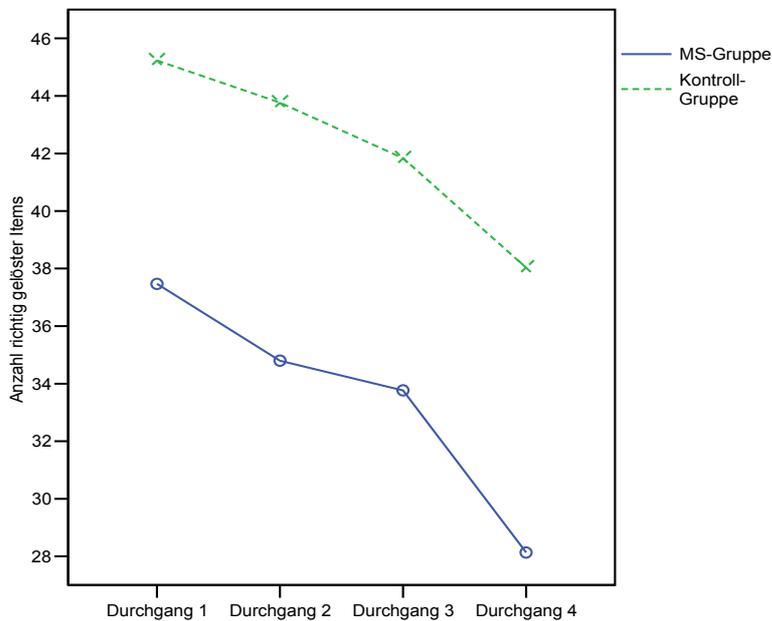


Abbildung. 11: PASAT-Ergebnisse:
Anzahl richtig gelöster Items pro Durchgang

Analyse der PASAT-Fehler

Verglichen mit der Normstichprobe von Kramer (N=102, Kramer, 1998) lagen 13 MS-Patienten in dem PASAT-Durchgang mit Interstimulusintervall von 2.4 Sekunden (PASAT-1) mehr als eine Standardabweichung unter Prozentrang 16 (bei Rohwert < 36). Im PASAT 2 erreichten 16 MS-Patienten (bei Rohwert < 35), im PASAT 3 nur 12 Patienten (bei Rohwert < 30) und im Durchgang 4 11 MS-Patienten einen unterdurchschnittlichen Wert (bei Rohwert < 24). Dagegen präsentierten alle Kontrollperson in den PASAT-Durchgängen 1-3 im Vergleich mit der Normstichprobe durchschnittliche bis überdurchschnittliche Ergebnisse. In Durchgang 4 ergab sich bei einer Kontrollperson ein unterdurchschnittlicher Wert. Diese Gruppenunterschiede waren insgesamt statistisch jeweils höchstsignifikant ($\chi^2(1) = .111$, Chi-square Test $p \leq 0.001$).

Qualitative Analyse falscher Antworten und Auslassungen im PASAT

Während die Kontrollpersonen stets nur 2 oder 3 falsche Antworten bzw. Auslassungen in Folge zeigten, um dann wieder korrekte Antworten zu geben, zeigte sich bei den MS-Patienten durchgehend eine größere Anzahl aufeinander folgender falscher Antworten oder Auslassungen, d.h. sie brauchten einen längeren Zeitraum, um sich wieder auf den vorgegebenen ('Paced') Aufgabenrhythmus einzustellen und anschließend korrekt zu respondieren.

Keine der Kontrollpersonen und keiner der Patienten brach den PASAT ab. Alle untersuchten Personen waren in der Lage nach einer Reihe von Fehlern die korrekte Beantwortung wieder aufzunehmen.

Zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen, der Krankheitsdauer, dem EDSS-Score und der immunmodulatorischen Medikation ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Korrelationen.

3.6 Depressivität, Angst und Fatigue

Die Ergebnisse der Selbstbeurteilungsskalen zur Depressivität, Angst und zur retrospektiv eingeschätzten Fatigue sind in Tabelle 18 dargestellt.

In der Selbstbeurteilung der Depressivität (ADS-L, s. Kapitel 2.2.3) zeigten die MS-Patienten einen höchstsignifikant erhöhten Depressivitätswert gegenüber den Kontrollpersonen. 8 Patienten (27%) zeigten bei einem definierten Cut-off-Wert von 23 (Hautzinger & Bailer, 1992) Hinweise auf klinisch relevante Depressivität, was für keine der Kontrollpersonen zutraf. Dieser Gruppenunterschied war höchstsignifikant.

Auch hinsichtlich der habituellen Angst (Trait-Skala, STAI, s. Kapitel 2.2.3) bestanden höchstsignifikante Gruppenunterschiede mit höherer Ausprägung in der MS-Gruppe.

MS-Patienten fühlten sich zudem in ihrer Leistungsfähigkeit und Aktivität der vorhergehenden vier Wochen höchstsignifikant stärker durch Fatigue beeinträchtigt als die Kontrollpersonen (MFIS, s. Kapitel 2.2.3). Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich dabei sowohl im Vergleich des Gesamtestwertes als auch der physischen, kognitiven und psychosozialen Subskalen.

Innerhalb der MS-Gruppe bestanden höchstsignifikante positive Korrelationen zwischen Fatigue (MFIS tot) und Depressivität (ADS-L) ($r = 0.7, p \leq 0.001$), Fatigue und STAI trait ($r = 0.5, p \leq 0.04$) sowie STAI state und Depressivität ($r = 0.6, p \leq 0.001$). Es zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad des neurologischen Defizits (EDSS) und dem Gesamt-Fatigue-Score (MFIS total), der sich aus körperlicher Fatigue ($r = 0.5, p \leq 0.004$) und psychosozialer Fatigue ($r = 0.4, p \leq 0.045$) ergab. Der Zusammenhang zwischen dem EDSS-Score und kognitiver Fatigue erreichte hingegen keine statistische Bedeutsamkeit ($r = 0.3, p \leq 0.142$).

Zwischen der Dauer der MS-Erkrankung, der Schlafdauer, der Einnahme immunmodulierender Medikation, dem Geschlecht und der Berufstätigkeit auf der einen Seite und der selbstbeurteilten Depressivität, allgemeinen Anspannung und Fatigue auf der anderen Seite ergaben sich keine Zusammenhänge mit statistischer Bedeutsamkeit.

Innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich ebenfalls signifikant positive Korrelationen zwischen Fatigue (MFIS tot) und Depressivität (ADS-L) ($r = 0.37, p \leq 0.045$), allgemeiner Anspannung (STAI trait) und Depressivität ($r = 0.53, p \leq 0.02$), Angst und psychosozialer Fatigue ($r = 0.37, p \leq 0.04$), zwischen der Schlafdauer der zurückliegenden Nacht und Depressivität ($r = 0.37, p \leq 0.04$) sowie Schlafdauer und psychosozialer Fatigue ($r = 0.42, p \leq 0.02$).

Tabelle 18: Ergebnisse der Selbsteinschätzungen (Depressivität, Angst, Fatigue)

	MS-Gruppe (N=30) Mittelwert \pm SD	Kontroll-Gruppe (N=30) Mittelwert \pm SD	ANOVA; F(df1,df2); p \leq
ADS-L	17.53 \pm 8.98	6.30 \pm 4.05	38.90 (1.58); .001
STAI (trait)	44.47 \pm 12.15	34.37 \pm 7.08	15.48 (1.58); .001
MFIS physisch	16.70 \pm 7.43	6.67 \pm 5.88	33.62 (1.58); .001
MFIS kognitiv	17.57 \pm 7.20	8.60 \pm 6.00	27.45 (1.58); .001
MFIS psychosozial	2.83 \pm 2.21	1.13 \pm 1.31	13.12 (1.58); .001
MFIS total	37.10 \pm 15.22	16.40 \pm 11.57	35.17 (1.58); .001

Anmerkungen: ADS-L: Allgemeine-Depressions-Skala; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; STAI: State-Trait-Angst-Inventar; p=Irrtumswahrscheinlichkeit; ANOVA= Analysis of variance

3.7 Selbstbeurteilung der situativen Fatigue und der Anspannung vor und nach kognitiver Belastungsexposition

Während sich bereits vor der neuropsychologischen Untersuchung in der Selbstbeurteilung eine stärkere situative Fatigue und Anspannung in der MS-Gruppe als in der Kontrollgruppe zeigte, imponierte nach kognitiver Beanspruchung sowohl bei den MS-Patienten als auch bei den Kontrollpersonen ein signifikanter Anstieg der situativen Fatigue und des Anspannungserlebens (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Deskriptiv-Statistik: Situative Fatigue und Anspannung vor und nach kognitiver Beanspruchung

	MS-Gruppe(N=30)		Kontrollgruppe(N=30)	
	MW ± SD		MW ± SD	
	prä	post	prä	post
VAS	1.9 ± 1.1	2.3 ± 1.1	1.2 ± 0.7	1.7 ± 1.0
STAI-State	39.2 ± 7.9	48.0 ± 13.3	34.5 ± 6.1	43.3 ± 10.4

Anmerkungen: VAS=Visuelle Analog Skala für Fatigue; MS=Multiple Sklerose
STAI=State-Trait-Angst-Inventar, N=Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

In einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigten sich für die situative Fatigue im prä-post-Vergleich ein höchstsignifikanter Effekt für den Zeit-Faktor und ein signifikanter Effekt für den Gruppen-Faktor. Eine signifikante Wechselwirkung bestand nicht (siehe Tabelle 20, graphische Veranschaulichung in Abbildung 12).

Tabelle 20: Situative Fatigue (VAS) vor und nach kognitiver Beanspruchung. Zweifaktorielle Varianzanalyse (Messwiederholung) mit den Faktoren Gruppe und Zeit

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit (VAS)	12.43	1.00	58.00	.001
Gruppe	8.08	1.00	58.00	.006
Zeit * Gruppe	0.53	1.00	58.00	.697

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

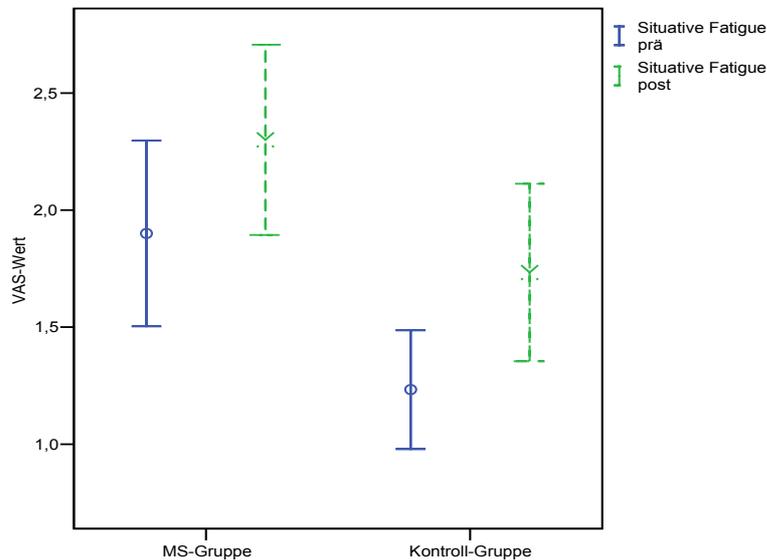


Abbildung 12: Situative Fatigue (Visuelle Analog-Skala) im prä-post-Vergleich

In einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung der Anspannung im prä-post-Vergleich (siehe Tabelle 21) war für den Faktor Zeit ein höchstsignifikanter Effekt, für den Faktor Gruppe ein signifikanter Effekt nachzuweisen. Ein Wechselwirkungseffekt zwischen Gruppen und Messzeitpunkt zeigte sich auch hier nicht.

Tabelle 21: Anspannung (STAI, State-Skala vor und nach kognitiver Beanspruchung). Zweifaktorielle Varianzanalyse (Messwiederholung) mit den Faktoren Gruppe und Zeit

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit	48.11	1.00	58.00	.001
Gruppe	4.53	1.00	58.00	.038
Zeit * Gruppe	0.000	1.00	58.00	1.00

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

4. Diskussion

Mit der Fragestellung, ob sich die Infrarot-Pupillographie als ein Messinstrument zur Objektivierung der Fatigue-Symptomatik bei MS eigne, wurden in dieser Studie unter gut kontrollierten Laborbedingungen erstmals die Veränderungen der pupillometrischen Kennwerte Pupillenunruheindex, Amplitudenspektrum $<0.8\text{Hz}$ und die Veränderungen der mittleren Pupillendurchmesser während 11-minütiger Ruhemessungen vor und nach mentaler Beanspruchung bei MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen. Während der mentalen Beanspruchung durch das standardisierte neuropsychologische Testverfahren ‚PASAT‘ erfolgte pupillometrisch eine kontinuierliche Messung und Aufzeichnung der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion (vgl. Beatty, 1982a).

Neben der Erfassung der individuellen Testleistungen als kognitive Leistungsindikatoren wurden subjektives Fatigue-Erleben sowie Depressivität und Anspannung als subjektive und verhaltensbezogene Erlebens- und Beanspruchungsindikatoren mittels standardisierter Selbstbeurteilungsbögen gemessen.

In den folgenden Abschnitten sollen die zuvor dargestellten Ergebnisse der statistischen Analysen näher erläutert werden und mit Bezug auf die zuvor formulierten Fragestellungen und Ausgangshypothesen diskutiert werden.

4.1 Pupillometrische Kennwerte

4.1.1 Pupillenunruheindex (PUI), Amplitudenspektrum $<0.8\text{Hz}$ und Veränderungen der mittleren Pupillendurchmesser

In der ersten Hypothese wurde davon ausgegangen, dass MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf und geringem körperlichen Behinderungsgrad im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in den pupillometrischen Parametern zur Tagesschläfrigkeit signifikant höhere Werte im PUI, im Amplitudenspektrum $<0.8\text{Hz}$ sowie eine signifikante Abnahme des mittleren Pupillendurchmessers über den Messzeitraum aufweisen.

Zwischen der Gruppe der MS-Patienten und der Kontrollgruppe zeigte sich in der 11-Minuten-Ruhemessung vor der mentalen Beanspruchung kein statistisch bedeutsamer Gruppen-Unterschied im Pupillenunruheindex. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen der unter 1.4.2.3 dargestellten Studien von Egg et al. (2002) und Frauscher et al. (2005), die erstmalig diese Messmethodik zur Diagnostik der MS-Fatigue einsetzten, um zu untersuchen, ob der Pupillenunruheindex als physiologisches Maß zur Objektivierung der Fatigue bei MS-Patienten geeignet erscheine. Patienten- und Kontrollgruppe zeigten eine quantitativ ähnliche Reaktivität in diesem Parameter, die nicht bzw. negativ mit den subjektiven Einschätzungen der Fatigue bei den MS-Patienten korrelierte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Pupillographie keine geeignete Messmethodik zur Diagnostik der Fatigue sei.

Insofern spricht auch das Ergebnis der vorliegenden Studie gegen die erhoffte Befundlage, diesen erhobenen pupillometrischen Kennwert in einer Einmal-Messung analog zu den Befunden zur Tagesmüdigkeit bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom oder Narkolepsie (z. B. Lüdke et al., 1998, Wilhelm et al., 1999) als psychophysiologischen Indikator für subjektiv erlebte Fatigue bei MS etablieren zu können. In der Vergleichsmessung vor mentaler Beanspruchung (PUI 1) zeigte sich trotz subjektiv erlebter und statistisch höchstsignifikant stärker ausgeprägter Fatigue-Symptomatik bei den MS-Patienten im Gruppenvergleich mit den Kontrollpersonen nur ein geringer numerischer Unterschied im Pupillenunruheindex, in der mittleren Amplitude der Pupillenoszillationen $\leq 0.8\text{Hz}$ sowie in den Veränderungen der Pupillendurchmesser über die jeweiligen 11-minütigen Messzeiträume. Damit ist die erste Hypothese abzulehnen.

Wie in der Studie von Egg et al. ergab sich, entgegen der formulierten Hypothese, eine negative Korrelation zwischen den PUI-Werten und der subjektiven Einschätzung der Fatigue mittels der MFIS (Diskussion siehe 4.3).

Im Gegensatz zu den Untersuchungen der österreichischen Forschungsgruppe fand in dieser Studie im Rahmen des Mehrebenenansatzes jedoch eine zweimalige Messung des Pupillenverhaltens, vor und nach mentaler Beanspruchung, sowie eine Pupillographie der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion während der mentalen Beanspruchung statt.

Die statistischen Auswertungen mittels der verteilungsfreien Analyse der PUI-Werte im 2-faktoriellen Messwiederholungsdesign (Bortz, Lienert & Boehnke (2000)) ergaben nach der kognitiven Leistungsforderung, also nach einem Zeitintervall von nur ca. 45 Minuten, für beide Gruppen eine höchstsignifikante Abnahme der Pupillenunruhe mit einem tendenziell signifikanten Gruppen-Effekt bei numerisch größerer Abnahme in der Kontrollgruppe (siehe Tab. 4 und Abb. 2).

Der höhere Pupillenunruheindex und die somit erfasste tendenziell größere Instabilität des Pupillenverhaltens bei den MS-Patienten nach Abschluss der gezielten mentalen Beanspruchung kann als Ausdruck einer stärkeren Erschöpfung und somit als Indikator für Fatigue interpretiert werden. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass bei Durchführung der pupillometrischen Verlaufsdagnostik nach einem längeren Zeitintervall von 90-120 Minuten eine statistische Bedeutsamkeit des hier gefundenen Trends hätte erreicht werden können.

Unterstützt wird diese Interpretation durch die Befunde der drei weiteren pupillometrischen Kennwerte:

1. Den Verläufen der Amplitudenspektren $\leq 0.8\text{Hz}$ über die 8 Messzeitfenster während der jeweiligen 11-Minuten-Ruhemessungen (siehe Tab. 6, Abb. 6 und 7). Bei der Analyse der Veränderungen des Amplitudenspektrums über die 8 Zeitfenster vor mentaler Beanspruchung imponierte ein höchstsignifikanter Wechselwirkungseffekt als Ausdruck stärker zunehmender Ermüdung bei den MS-Patienten während der 11-Minuten-Messung, der sich auch in der Verlaufs-Diagnostik bei durch die kognitive Belastungsexposition erhöhtem Arousel und resultierendem insgesamt verringertem Amplitudenspektrum $\leq 0.8\text{Hz}$ noch als tendenzieller Interaktionseffekt zeigte.

2. Den Veränderungen der Pupillendurchmesser der MS-Patienten nach der mentalen Beanspruchung. Diese wiesen zwar keine statistische Bedeutsamkeit auf, bei der visuellen Inspektion des Diagramms (siehe Abbildung 4) präsentierte sich jedoch, nach anfänglicher Zunahme und kurzfristig größeren Pupillenweiten im Vergleich zur Kontrollgruppe als Ausdruck erhöhten Arousels nach der mentalen Beanspruchung im letzten Drittel der 11-minütigen Messung eine deutliche Abnahme der Pupillenweiten. Dies kann bei den MS-Patienten bei zunehmender kognitiver Erschöpfung als

Ausdruck der nachlassenden zentralen Hemmung der parasympathischen Kerngebiete mit resultierender Störung des dynamischen Gleichgewichts zwischen M. sphincter und M. dilatator pupillae interpretiert werden (vgl. Schmid, 1998).

3. Den bei den MS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen gemessenen signifikant größeren Pupillendilatationen während der mentalen Beanspruchung unter PASAT-Darbietung als Ausdruck höherer mentaler Beanspruchung (siehe Tab. 8, Abb. 8, Diskussion unter 4.1.2).

4.1.2 Aufgabenkorrelierte Pupillenreaktionen während der PASAT-Darbietungen

In der zweiten Hypothese wurde angenommen, dass MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf und geringem körperlichen Behinderungsgrad im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen unter mentaler Beanspruchung signifikant größere Pupillendilatationen zeigen.

Während der PASAT-Darbietungen zeigten sich in beiden Gruppen deutliche Zunahmen der Pupillenweiten. Der höchstsignifikante Messwiederholungseffekt belegte dabei den mental hoch beanspruchenden Einfluss der vier PASAT-Durchgänge mit ansteigender Schwierigkeit auf das Pupillenverhalten in beiden Gruppen: die durchschnittlichen Abweichungen der Pupillendurchmesser stiegen bei Darbietung des PASAT und sanken während der 5 Ruhephasen. Diese Befunde stellen erneut einen eindrücklichen Beleg für die in der Literatur beschriebene Funktion der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion als sehr sensitiven Indikator für Unterschiede in den mentalen Beanspruchungen dar (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000, Manzey, 1998). Bei den Patienten der MS-Gruppe imponierte während der PASAT-Darbietungen bei von den Kontrollpersonen tendenziell abweichendem Reaktivitätsmuster (tendenziell signifikante Wechselwirkung) eine signifikant größere Pupillendilatation als Ausdruck höherer mentaler Beanspruchung. Die zweite Hypothese kann somit angenommen werden.

Die Lösung der komplexen PASAT-Aufgaben stellte hohe Anforderung an die kognitive Leistungsfähigkeit (hier insbesondere Informationsverarbeitungs-

geschwindigkeit, verbales Arbeitsgedächtnis und paralleles Verarbeiten von Informationen). Der Unterschied in den Amplituden der phasischen Pupillenerweiterungen zwischen den beiden Gruppen reflektierte dabei die Folge der multiplen Läsionen: Häufig zu findende Entmarkungen und axonale Schäden in aufmerksamkeitsrelevanten neuroanatomischen Strukturen wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem vorderen Gyrus cinguli (z. B. Prosiegel & Paulig, 2002, Tartaglia et al., 2004) limitieren die Menge der Verarbeitungskapazität. Die in dieser Studie geforderte gezielte Leistungsforderung erforderte bei den MS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen infolge dessen einen höheren psychophysischen Aufwand und führte somit zu vermehrter Anstrengung (effort) mit resultierenden größeren Pupillendilatationen und nachfolgend gesteigertem Fatigue-Erleben.

Die Interpretation dieser pupillometrischen Befunde wird unterstützt durch die Ergebnisse funktioneller MRT-Studien (z. B. Audoin et al. (2003), Staffen et al. (2002)), in denen sich während der Bearbeitung des PASAT bei den MS-Patienten bihemisphärische frontale Aktivierungen zeigten, während sich bei den gesunden Probanden schwerpunktmäßig nur im rechten vorderen Gyrus cinguli eine Aktivität nachweisen ließ.

Die Autoren interpretierten die Ergebnisse ebenfalls als Ausdruck limitierter Verarbeitungskapazität bei den MS-Patienten, die vor dem Hintergrund der pathologisch-neuroanatomischen Prozesse bei kognitiven Leistungsforderungen kompensatorisch eine höhere Anstrengung erforderte.

Cader et al. (2006) kamen in ihrer vor kurzem veröffentlichten Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Sie verglichen mittels funktioneller MRT-Untersuchung die Aktivierungsmuster von 21 MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf mit denen von 16 gesunden Kontrollpersonen während der Bearbeitung einer Aufgabe zum verbalen Arbeitsgedächtnis. Bei gleicher kognitiver Leistungsfähigkeit zeigten sich in der Gruppe der MS-Patienten bei zunehmender Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe eine generelle Abnahme der aufgabenkorrelierten zentralnervösen Aktivität insbesondere im Bereich des vorderen Gyrus cinguli und eine gestörte Konnektivität zwischen dem lateralen und medialen präfrontalen Kortex.

Gleichzeitig ließ sich jedoch im Unterschied zur Kontrollgruppe ein gesteigerter interhemisphärischer Transfer zwischen dem rechten und linken präfrontalen Kortex feststellen.

Die veränderten cerebralen Aktivierungsmuster wurden auch hier als Belege für eine insgesamt reduzierte kognitive Verarbeitungskapazität und die gesteigerte funktionelle interhemisphärische Konnektivität als kompensatorischer Mechanismus im Rahmen des gestörten Arbeitsgedächtnis- Aufmerksamkeitsnetzwerks interpretiert.

Vor dem Hintergrund der Befundlage im Bereich funktioneller Bildgebung und MS betont der in dieser Studie zwischen MS-Patienten und gesunden Probanden gefundene signifikante Gruppenunterschied in den aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen die Bedeutsamkeit der Pupillometrie als ein noninvasives und die Probanden wenig belastendes diagnostisches Instrument zur Erfassung des Ausmaßes mentaler Beanspruchung.

Die Betrachtung der Zusammenhänge zwischen den Pupillenreaktionen und der Anzahl richtig gelöster Items im PASAT unterstreicht diese Aussage: Die MS-Patienten erreichten im Vergleich mit den gesunden Kontrollpersonen insgesamt signifikant schlechtere, zum größten Teil klinisch relevante unterdurchschnittliche Ergebnisse (Diskussion siehe unter 4.3). Die mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser von der Baseline korrelierten bei den MS-Patienten dabei insgesamt positiv mit der Anzahl richtig gelöster PASAT-Items und erreichten stets statistische Signifikanz im letzten Durchgang des PASAT mit der Anzahl der richtig gelösten Items eines jeden PASAT-Durchgangs. Die korrekte Lösung der Items erforderte vor dem Hintergrund des kognitiven Defizits also bei den MS-Patienten mehr mentale Verarbeitungskapazität, was sich als psychophysiologisches Korrelat in einer signifikant größeren Gipfelamplitude der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion verdeutlichte.

In der Kontrollgruppe ergaben sich dagegen durchgehend negative Korrelationen, die im ersten und im letzten PASAT-Durchgang eine statistische Signifikanz erreichten. Je weniger Items die gesunden Probanden korrekt lösten, desto mehr Verarbeitungskapazität wurde bereitgestellt, um die entsprechenden Leistungen zu

erbringen, was dann zu einer stärkeren Pupillenerweiterung führte. Probanden, die mehr Items korrekt lösten, konnten dies mit geringerer Anstrengung und folgender geringerer Pupillenerweiterung leisten. Obwohl der PASAT hohe Anforderungen an die Aufmerksamkeitsfunktionen stellt, erbrachten die meisten gesunden Probanden die insgesamt durchschnittlichen Leistungen also mit deutlich geringerem Aktivierungsgrad.

Diese Zusammenhänge zeigten sich auch bei der Analyse der Trendkomponenten im Zeiteffekt eindrucksvoll im tendenziell signifikanten kubischen Trend der Pupillenreaktionen in der MS-Gruppe (siehe Abb. 9), der sich mit dem wellenförmigen Verlauf der Anzahl richtig gelöster Items im PASAT deckte (siehe Abb. 11). In der Ruhephase 3 (nach dem zweiten PASAT-Durchgang), also der Hälfte der Darbietungszeit (nach ca. 12 – 15 Minuten), kam es bei den MS-Patienten zu einem deutlichen Abfall der mittleren Pupillendurchmesser und nachfolgend im dritten PASAT-Durchgang zu einer konsequenten Abnahme der Pupillenweiten. In Anlehnung an die klinische Untersuchung von Granholm et al. (1997) kann dies bei subjektiv von den Patienten erlebter Überlastung als augenblickliche Unterbrechung der Bereitstellung von Verarbeitungskapazität interpretiert werden. Nach dieser „Pause“ folgte dann in Ruhephase 4 und im vierten PASAT-Durchgang wieder eine deutliche Zunahme der Pupillenweiten.

Bei den gesunden Probanden zeigte sich dagegen während der Zeitpunkte Ruhephase 3, PASAT-Durchgang 3 eine Plateauphase der Pupillenweiten, d.h. dass bei den Probanden bei drohender Überlastung noch Verarbeitungskapazität vorhanden war, um das Aktivierungsniveau zu halten (vgl. die Untersuchung von Peavler et al., 1974). Anzumerken bleibt, dass trotz dieser Überlastungsmomente insbesondere keiner der MS-Patienten und auch keiner der gesunden Probanden die Untersuchung abbrach.

Da Pupillenveränderungen der vegetativen Kontrolle unterliegen, können emotionale Einflüsse der Patienten und Probanden auf das Pupillenverhalten nicht ausgeschlossen werden. Es ist anzunehmen, dass die Teilnehmer beider Gruppen, die zuvor eine Beschreibung des Untersuchungs-Ablaufs per Post erhalten hatten, durch die Untersuchungsbedingungen und die erwartete geforderte Leistungsprüfung mit einem

erhöhten psychophysischen Anspannungsniveau in die Untersuchung gekommen waren.

Bei den MS-Patienten war diese Ängstlichkeit und Anspannung jedoch höher ausgeprägt, als bei den gesunden Kontrollpersonen. Dies zeigte sich auch in den deutlich höheren Werten der Skala zur habituellen Angst und Anspannung (im STAI-Trait) und in der Skala der Zustandsangst (STAI-State) vor der pupillometrischen Diagnostik.

Als mögliche Gründe hierfür lassen sich die allgemeine Sorge vor der Konfrontation mit Defiziten und die Sorge vor dem möglichen Nachweis eines kognitiven Leistungsdefizits anführen.

Zwischen den STAI-Werten und den Ergebnissen der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen ergaben sich jedoch keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge. Dies bestätigt die Annahme von Beatty (1982), dass die emotional bedingten Veränderungen der vegetativen Aktivität eher zu tonischen Veränderungen der Pupillengröße führen und die aufgabenkorrelierten phasischen Pupillenveränderungen somit nahezu unbeeinflusst bleiben.

VEP-Befunde lagen leider nur bei 15 Patienten vor, von denen 6 pathologische Auffälligkeiten aufwiesen. In diesen Fällen wurde die Pupillometrie an dem Auge, in dem sich im VEP keine Veränderungen gezeigt hatten, durchgeführt. Bei den anderen 15 Patienten kann ein nicht kontrollierbarer Einfluss möglicher abgelaufener Optikus-Entzündungen auf die Pupillenreaktionen nicht ausgeschlossen werden. In der Studie von De Seze et al. (2001) ließen sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge zwischen den VEP-Befunden und pupillometrischen Parametern bei MS-Patienten nachweisen. Es zeigten sich jedoch häufig auftretende Störungen der Pupillenfunktion (z. B. im Pupillenlichtreflex), die von den Autoren als weiterer Hinweis auf eine autonome Funktionsstörung interpretiert wurden.

Eine Untersuchung dieser Pupillenparameter war nicht Teil der hier durchgeführten Studie, sollte jedoch bei folgenden Untersuchungen als Kontrollgröße integriert werden (siehe auch Ausblick).

Die Zusammenschau der pupillometrischen Befunde ergibt, dass die Pupillometrie als psychophysiologisches Instrument zur Erfassung der Fatigue-Symptomatik bei MS nur

im Rahmen eines Mehrebenenansatzes über einen längeren Messzeitraum einsetzbar erscheint. Die in der ersten Hypothese formulierte Annahme, dass mit einer Einmalmessung die Fatigue objektiviert werden könne, muss also zurückgewiesen werden.

4.2 Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue, Angst und Depressivität

In der dritten Hypothese wurden die Annahme postuliert, dass die MS-Patienten in den Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue und Depressivität signifikant höhere Werte zeigen als die gesunden Kontrollpersonen und dass die subjektiven Einschätzungen der Fatigue mit den pupillometrischen Messwerten PUI und Amplitudenspektrum $\leq 0.8\text{Hz}$ korrelieren (vierte Hypothese).

Fatigue: Zur Erfassung der subjektiv erlebten Fatigue-Symptomatik kamen in dieser Studie sowohl die vom Multiple Sclerosis Council for clinical practice guidelines (1998) empfohlene MFIS als auch eine visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung der situativen Fatigue als Selbstbeurteilungsskalen zur Anwendung. Hypothesenkonform ließ sich bei den MS-Betroffenen in der MFIS eine höchstsignifikant höhere Ausprägung der physischen, kognitiven und psychosozialen Fatigue (in der retrospektiven Beurteilung der vor der Untersuchung liegenden 4 Wochen) als bei den gesunden Probanden nachweisen. Ebenso zeigten sich statistisch höchstsignifikant höhere Werte der situativen Fatigue in der Likert-Skala vor und nach der Untersuchung bei den MS-Betroffenen (siehe Abb. 11). Zusammenhänge zwischen der Dauer der MS-Erkrankung, der Schlafdauer, der Einnahme immunmodulierender Medikation, dem Geschlecht und der Berufstätigkeit mit dem subjektiven Fatigue-Erleben ergaben sich nicht.

Da die Patienten über direkte Ansprachen durch behandelnde Neurologen und über Aushänge in der MS-Ambulanz des UKE auf diese Studie aufmerksam gemacht wurden ist anzunehmen, dass in der untersuchten Patientenstichprobe Patienten mit dem Leitsymptom Fatigue überrepräsentiert waren. Eine für die statistische Analyse wichtige Unterteilung der Patienten in eine Fatigue- und Non-Fatigue-Gruppe war

aufgrund der in diesem Fall zu kleinen Stichprobe daher nicht möglich.

Depressivität und Angst: Die MS-Betroffenen schätzten sich hypothesenkonform höchstsignifikant depressiver (gemessen mit der ADS-L) und habituell und situativ ängstlicher (gemessen mit dem STAI-Trait und STAI-STATE) ein als die gesunden Probanden. 8 Patienten erreichten in der ADS-L mit einem Skalenwert > 23 einen Wert, der als Hinweis auf eine klinisch relevante depressive Symptomatik gewertet werden kann. Bei der Interpretation dieses Befundes müssen jedoch die methodischen Mängel der Selbstbeurteilungsskalen mit berücksichtigt werden, da auch die ADS-L Items enthält, die bei ausgeprägter Fatigue-Symptomatik und subjektiv erlebtem kognitiven Defizit falsch-positiv auf eine depressive Symptomatik hinweisen können. Die sowohl bei den Patienten als auch bei den gesunden Kontrollpersonen statistisch hochsignifikanten Interkorrelationen der Selbstbeurteilungsskalen ADS-L, MFIS, STAI-Trait und STAI-State verdeutlichen diese Interpretation.

Das Vorliegen einer psychischen Störung war explizit als Ausschlusskriterium formuliert worden. Im Rahmen der fachärztlichen Voruntersuchung in der MS-Ambulanz des UKE sowie im anamnestisch-explorativen Erstgespräch vor der pupillometrischen Diagnostik zeigten sich im klinischen Eindruck bei keinem der in die Untersuchung eingeschlossenen MS-Patienten Hinweise auf eine klinisch relevante depressive Symptomatik.

Korrelationen der Selbstbeurteilungsskalen mit den pupillometrischen Messwerten PUI und Amplitudenspektrum < 0.8 Hz.

Die Fatigue-Symptomatik (MFIS), die Selbsteinschätzungen der Depressivität (ADS-L) sowie das subjektiv gespürte erhöhte Ängstlichkeits- und Anspannungsniveau (STAI-State vor und nach der mentalen Beanspruchung) korrelierte bei den MS-Patienten ohne statistische Bedeutsamkeit kontraintuitiv numerisch negativ mit den beiden pupillometrischen Messwerten PUI und Amplitudenspektrum < 0.8 Hz. Einzig die subjektiven Einschätzungen zur situativen Fatigue (Likert-Skala) korrelierten sowohl vor als auch nach der mentalen Beanspruchung numerisch positiv, erreichten jedoch auch keine statistische Signifikanz.

Bei den gesunden Kontrollpersonen zeigten sich dagegen zwischen allen Selbstbeurteilungsskalen und den pupillometrischen Messwerten numerisch positive Korrelationen, eine statistische Bedeutsamkeit ergab sich jedoch auch hier nicht.

Die im in der vierten Hypothese formulierte Forderung, dass es eine signifikante positive Korrelation zwischen den subjektiven Einschätzungen des Fatigue-Erlebens, der Anspannung und Depressivität und den pupillometrischen Messwerten gebe, muss somit abgelehnt werden.

Die bei den MS-Patienten gefundenen negativen Zusammenhänge zwischen den pupillometrischen Daten und der subjektiven Selbsteinschätzung von Fatigue, Anspannung und Depressivität finden sich wiederkehrend in vorhergehenden Studien (z. B. Danker-Hopfe et al., 2001, Egg et al., 2002, Matthews et al., 1991, Schwid & Murray, 2005). Der bereits von Mosso 1904 beschriebene nur schwache bzw. nicht vorhandene Zusammenhang zwischen dem subjektiv erlebten Gefühl der Fatigue und dem objektiven Maß an Leistungsabnahme (siehe 1.3.1) erscheint vor dem Hintergrund der unklaren Definition der Fatigue nicht verwunderlich und wird durch die Befundlage der aktuellen Studien unterstützt. Der Feststellung von Krupp (2003), dass die Patienten ein diffuses Erschöpfungsgefühl schildern, dabei jedoch in der Regel nicht unterscheiden können, ob es sich um eine physische, kognitive, motivationale, konzentrative oder affektive Komponente oder um erhöhte Tagesmüdigkeit infolge einer Insomnie handelt, muss vor dem Hintergrund der durch die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse der Selbstbeurteilungsbögen zugestimmt werden. Eine zusätzliche Schwierigkeit in der subjektiven Beurteilung der Fatigue in der MFIS ergibt sich durch die Forderung, die Symptomatik retrospektiv über den langen Zeitraum von 4 Wochen einzuschätzen. Bei der Fatigue-Symptomatik handelt es sich um ein über den Tag erlebtes individuell fluktuierendes Symptom (Schwid et al., 2002), d.h., dass dieses Zustandserleben die retrospektive Beurteilung determiniert.

Flachenecker et al. (2006) haben in ihrem aktuell entwickelten „Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS“ (WEIMuS), einer aus den ursprünglichen Skalen MFIS und FSS konstruierten neuen Fatigue-Skala, den Beobachtungszeitraum auf eine Woche verkürzt. Ob sich dadurch der Einfluss der Determinante des Zustandserlebens verringert, werden weiterführenden Untersuchungen ergeben.

4.3 Neuropsychologische Diagnostik

In der vierten Hypothese wurde davon ausgegangen, dass MS-Patienten in der neuropsychologischen Diagnostik signifikant schlechtere Ergebnisse zeigen, als die gesunden Kontrollpersonen. Die Ergebnisse der testpsychologischen Diagnostik bestätigen diese Annahme. Die bereits in vorhergehenden Studien bei MS-Betroffenen gefundenen neuropsychologischen Beeinträchtigungen (z. B. Rao et al., 1991a, 1991b, Beatty et al., 1995, Feinstein, 2004) ließen sich auch in dieser Studie bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf und geringem körperlichen Defizit nachweisen. Mit Ausnahme der exekutiven Funktion präsentierten die Patienten in den untersuchten Bereichen verbales Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie in der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung (gemessen mit dem PASAT, siehe Abb. 11) signifikant schlechtere Ergebnisse als die Personen der Kontrollgruppe.

Ein konfundierender Einfluss der subjektiv beurteilten Fatigue und der depressiven Symptomatik auf die Testleistungen ist nicht auszuschließen, das Ausmaß der gemessenen kognitiven Beeinträchtigungen wird dadurch jedoch nicht erklärt.

Diese Ergebnisse mit klinischer Bedeutsamkeit und hoher Alltagsrelevanz unterstreichen erneut die im wissenschaftlichen Kontext mittlerweile empirisch gesicherte, jedoch im klinischen Alltag nach wie vor nur gering beachtete Rolle der kognitiven Beeinträchtigungen bei MS-Betroffenen.

Heesen et al. (2005) beklagen zu Recht, dass eine umfassende neuropsychologische Diagnostik zur fachkompetenten Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit bis heute nicht in die neurologische Versorgung von MS-Patienten integriert sei.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die bisherigen Befunde aus Bildgebung und Klinik weisen bei den MS-Patienten als Folge der cerebralen und spinalen Läsionen auf eine limitierte kognitive Verarbeitungskapazität hin, der durch veränderte cerebrale Aktivierungsmuster und gesteigerten interhemisphärischen Transfer kompensatorisch entgegengewirkt wird (z.

B. Cader et al., 2006). Die daraus resultierende erhöhte Anstrengung (effort) kann nur kurzfristig aufrechterhalten werden und resultiert in einem abnormen Erschöpfungsgefühl. In neueren neuroimmunologischen Studien ergeben sich zudem zunehmend Hinweise auf die bedeutsame Rolle proinflammatorischer Zytokine bei der Fatigue-Entstehung (z. B. Heesen et al., 2006, Köhler et al., 2004).

Die Zusammenschau der Ergebnisse dieser pupillometrischen Studie weist darauf hin, dass Fatigue bei MS und die Tagesmüdigkeit (z. B. als Folge gestörter nächtlicher Schlaffunktion bei Schlafapnoe-Syndrom oder bei Insomnie) zwei unterschiedliche Entitäten darstellen.

Zur objektiven Erfassung der subjektiv erlebten Fatigue-Symptomatik bei MS-Betroffenen erscheint die Pupillographie hierbei als Messinstrument für eine einmalige Diagnostik (wie z. B. zur Beurteilung der Tagesmüdigkeit bei Schlafapnoe-Patienten) nicht geeignet. Die Hoffnung, einen physiologischen Marker als objektives Maß für Fatigue zu etablieren, konnte in dieser Untersuchung nicht erfüllt werden.

Die Ergebnisse weisen aber darauf hin, dass die Pupillographie aufgrund ihrer hohen Sensitivität für Unterschiede in den mentalen Beanspruchungen als psychophysiologisches Diagnostikum im Forschungskontext eine wichtige Rolle bei der Validierung des Konstrukts Fatigue einnehmen kann. Dies kann jedoch nur im Rahmen eines Mehrebenenansatzes über einen längeren Zeitraum und mit zusätzlicher Erhebung weiterer physiologischer Parameter erfolgen.

Da diese Studie im außerklinischen Rahmen durchgeführt wurde, musste die Untersuchungsdauer pro Patient und Proband auf maximal 2 Stunden begrenzt werden. In diesem Zeitraum konnten dementsprechend nur vergleichende Messungen vor, während und nach mentaler Beanspruchung erhoben werden.

Die vorliegende Stichprobengröße von 30 Probanden pro Gruppe ist für psychophysiologische Studien als angemessen einzustufen. Dennoch wäre auch ein größerer Stichprobenumfang wünschenswert gewesen, um für die statistischen Analysen und Aussagen ausreichend große Subgruppenbildungen vornehmen zu können (z. B. Unterteilung der MS-Gruppe in Patienten mit versus ohne subjektiv erlebte Fatigue, mit versus ohne neuropsychologische Defizite, mit versus ohne immunmodulierende Medikation).

Wünschenswert wäre die Ausdehnung des Mess- und Beobachtungszeitraums auf 8-12 Stunden, in dem unter gut kontrollierten Laborbedingungen mehrfach über den Tag verteilt die Erhebungen der pupillometrischen Parameter (PUI, Amplitudenspektrum < 0.8 Hz, mittlere Pupillendurchmesser) sowie zwischenzeitlich eine einmalige Erhebung der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion bei PASAT-Darbietung erfolgen sollte. Zur Kontrolle möglicher autonomer Funktionsstörungen sollten weitere pupillometrische Kennwerte (Pupillenlichtreflex) sowie zusätzliche autonome Parameter wie Herzfrequenz bzw. Herzratenvariabilität (wie z. B. bei Rung, 2002) und Blutdruck mit erhoben werden. Als subjektive verhaltensbezogene Erlebens- und Beanspruchungsindikatoren sollten Selbstbeurteilungsbögen eingesetzt werden, mit denen die situative Fatigue und Anspannung erfasst werden kann.

Hier wäre auch der Einsatz eines computergestützten ambulanten Monitorings (Buse & Pawlik, 2001, Pawlik & Buse, 2002) denkbar. Damit könnten in einer repräsentativen Stichprobe von sowohl klinischen als auch beruflichen Alltagssituationen Variationen der situativen Fatigue, der Stimmungslage und der körperlichen Befindlichkeit sowie die Messung von zustandsvariablen Kennwerten in den Bereichen Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisleistungen erfasst werden.

Ein solches komplexes Studien-Design mit der geforderten umfangreichen psychophysiologischen Diagnostik ist jedoch nur in neurologischen Fachkliniken durchführbar, da Patienten dort über mehrere Wochen verweilen, einfacher rekrutiert und entsprechend voruntersucht (inklusive VEP und MRT) sowie diagnostisch und therapeutisch begleitet werden können.

Vor dem Hintergrund der geschilderten klinischen Bedeutsamkeit der Fatigue bei MS, die unabhängig vom Grad der körperlichen Beeinträchtigung die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit erheblich einschränken kann, sollte die Forschungsaktivität zur Etablierung objektiver diagnostischer Instrumente zur Erfassung dieser Symptomatik und zur Erarbeitung therapeutischer Strategien forciert weitergeführt werden.

5. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund eines bisher fehlenden objektiven Messinstruments zum Nachweis und zur Quantifizierung der Fatigue bei MS wurde in der vorliegenden Studie erstmals überprüft, ob das Pupillenverhalten bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf vor, während und nach mentaler Beanspruchungsleistung im Vergleich zu einer demografisch parallelisierten Kontrollgruppe charakteristische Veränderungen aufweist und als ein psychophysiologischer Indikator für subjektiv erlebte Fatigue gelten kann.

In der Literatur sind bisher nur wenige Studien beschrieben, die bei MS-Patienten Zusammenhänge zwischen Pupillenverhalten und Fatigue-Erleben untersucht haben. Dies ist umso erstaunlicher, da sich trotz unterschiedlicher Forschungsdesigns und einer großen Methodenvielfalt die Reaktionen der Pupille als sehr guten Indikator für das aktuelle zentralnervöse Aktivierungsniveau darstellen (Manzey, 1998, Warga, 2002).

Im Rahmen eines Mehrebenenansatzes wurden als physiologische Indikatoren die durch die Tübinger Arbeitsgruppe Pupillenforschung um Barbara und Helmut Wilhelm entwickelten 3 pupillometrischen Kennwerte zur Beurteilung von Tagesschläfrigkeit – der Pupillenunruheindex (PUI, Summe der absoluten Veränderungen des Pupillendurchmessers über den Messzeitraum), das mittlere Amplitudenspektrum ≤ 0.8 Hz sowie die Veränderungen des mittleren Pupillendurchmessers über die jeweilige Messzeit vor und nach mentaler Beanspruchung unter gut kontrollierten Laborbedingungen pupillometrisch erfasst (vgl. Wilhelm et al., 1996; Lüdtko et al. 1998).

In Anlehnung an die Untersuchungen von Johnson et al. (1997), Krupp et Elkins (2000) und Schwid et al. (2003) wurde die mentale Beanspruchung durch standardisierte neuropsychologische Diagnostikverfahren induziert, die individuellen Testleistungen als kognitive Leistungs-Indikatoren erfasst und im Gruppenvergleich statistisch ausgewertet.

Während der mentalen Beanspruchung durch den PASAT erfolgte pupillometrisch eine kontinuierliche Messung und Aufzeichnung der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktion (vgl. Beatty, 1982a).

Subjektives Fatigue-Erleben sowie Depressivität und Anspannung wurden mittels standardisierter Selbstbeurteilungsbögen erfasst und als subjektive und verhaltensbezogene Erlebens- und Beanspruchungsindikatoren der statistischen Analyse zugeführt.

In den pupillometrischen Kennwerten ergab sich vor der mentalen Beanspruchung trotz subjektiv erlebter und statistisch höchstsignifikant stärker ausgeprägter Fatigue-Symptomatik bei den MS-Patienten kein bedeutsamer Gruppenunterschied im PUI. Nach der kognitiven Leistungsforderung zeigte sich in beiden Gruppen eine höchstsignifikante Abnahme der Pupillenunruhe mit größerer Instabilität des Pupillenverhaltens bei den MS-Patienten, der als Gruppen-Effekt tendenziell signifikant wurde.

Während sich im Prä-Post-Vergleich des gesamten Amplitudenspektrums $\leq 0.8\text{Hz}$ keine statistisch bedeutsamen Unterschiede feststellen ließen, imponierte bei der Analyse der Veränderungen des Amplitudenspektrums über die 8 Zeitfenster vor mentaler Beanspruchung ein höchstsignifikanter Wechselwirkungseffekt mit deutlicher Zunahme der niedrigen Frequenzen bei den MS-Patienten. Dieser zeigte sich auch in der Verlaufs-Diagnostik nach der kognitiven Belastungsexposition bei insgesamt verringertem Amplitudenspektrum $\leq 0.8\text{Hz}$ noch als tendenzieller Interaktionseffekt.

Die Verläufe der Pupillendurchmesser während der 11-minütigen Ruhemessungen wiesen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede auf.

Die Selbsteinschätzungen der Fatigue-Symptomatik, der Depressivität sowie des Ängstlichkeits- und Anspannungsniveau korrelierten bei den MS-Patienten ohne statistische Bedeutsamkeit numerisch negativ mit den beiden pupillometrischen Messwerten PUI und Amplitudenspektrum $< 0.8\text{ Hz}$., die subjektiven Einschätzungen zur situativen Fatigue korrelierten sowohl vor als auch nach der mentalen Beanspruchung numerisch positiv.

Bei den gesunden Kontrollpersonen zeigten sich dagegen zwischen allen

Selbstbeurteilungsskalen und den pupillometrischen Messwerten numerisch positive Korrelationen, eine statistische Bedeutsamkeit ergab sich nicht.

Bei den Messungen der aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen zeigten die MS-Patienten während der PASAT-Darbietungen bei von den Kontrollpersonen tendenziell abweichendem Reaktivitätsmuster signifikant größere Pupillendilatationen. Dabei korrelierte das Ausmaß der Pupillenweiten bei den MS-Patienten insgesamt positiv mit der Anzahl richtig gelöster PASAT-Items während sich bei den Kontrollpersonen signifikant negative Korrelationen zwischen den Pupillenweiten und den PASAT-Resultaten ergaben.

In der neuropsychologischen Diagnostik präsentierten die Patienten in den untersuchten Bereichen verbales Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie in der Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsteilung (gemessen mit dem PASAT) signifikant schlechtere Ergebnisse mit z. T. klinischer Relevanz als die Personen der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse lassen bei den MS-Patienten auf limitierte kognitive Verarbeitungskapazität schließen, die vor dem Hintergrund der pathologisch-neuroanatomischen Prozesse bei kognitiven Leistungsforderungen kompensatorisch eine höhere Anstrengung erfordert und nachfolgend zu gesteigertem Fatigue-Erleben führt. Vor dem Hintergrund der Befundlage in den Bereichen funktionelle Bildgebung und Neuroimmunologie bei MS betont der in dieser Studie zwischen MS-Patienten und gesunden Probanden gefundene signifikante Gruppenunterschied in den aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen die Bedeutsamkeit der Pupillographie als ein noninvasives und die Probanden wenig belastendes diagnostisches Instrument zur Erfassung des Ausmaßes mentaler Beanspruchung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Pupillographie als Messinstrument im Rahmen einer einmaligen Diagnostik (wie z. B. zur Beurteilung der Tagesmüdigkeit bei Schlafapnoe-Patienten) zur objektiven Erfassung der subjektiv erlebten Fatigue-Symptomatik bei MS-Betroffenen nicht geeignet erscheint. Die Hoffnung, einen physiologischen Marker als objektives Maß für Fatigue zu etablieren, konnte in dieser

Untersuchung nicht erfüllt werden. Als sensibler Indikator für Unterschiede in den mentalen Beanspruchungen kann diese Verfahren jedoch als psychophysiologisches Diagnostikum im Forschungskontext eine wichtige Rolle bei der Validierung des Konstrukts Fatigue einnehmen. Dies sollte jedoch nur im Rahmen eines Mehrebenenansatzes über einen längeren Zeitraum und mit zusätzlicher Erhebung weiterer physiologischer Parameter erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington D.C., American Psychiatric Association.

Arnold, U. & Pössl, J. (1993). Psychopathologische Diagnostik. In: von Cramon, D. Y., Mai, N., Ziegler, W. (Hrsg.). *Neuropsychologische Diagnostik* (S. 287-327). Weinheim: VCH.

Atkinson, R.C. & Schiffrin, R.M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K.U. Spence, J.T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). New York: Academic Press.

Audoin, B., Ibarrola, D, Ranjeva, J.P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Cherif, A. et al. (2003). Cortical compensatory activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping* 20, 51-58.

Backs, R.W. & Walrath, L.C. (1992). Eye movement and pupillary response indices of mental workload during visual search of symbolic displays. *Applied Ergonomics* 23, 243-254.

Baddeley, A. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *Human memory: Basic processes* (pp 191-197). New York: Academic Press.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science* 255, 556-559.

Baddeley, A. (1995). *Working memory*. Oxford Psychology Series No.11. Oxford: Clarendon Press.

Bakshi, R., Miletich, R.S. & Hanschel, G. (1999). Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 53, 1151-1153.

Bakshi, R., Shaikh, Z.A. & Mietich, R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 6, 181-185.

Banas, P., Jordan, R., Fry-Smith, A., Buris, A. & Hyde, C. (2000). Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol. Assess* 4 (27).

Bansevicus, D., Westgaard, R.H. & Stiles, T. (2001). EMG activity and pain development in fibromyalgia patients exposed to mental stress of long duration. *Scand. J. Rheumatol.* 30, 92-98.

Bauer, H.J. & Kesselring, J. (1995). *Medizinische Rehabilitation und Nachsorge bei Multipler Sklerose*. Gustav Fischer.

Beatty, J. (1982a). Task-evoked pupillary responses, processing load, and the structure of processing resources. *Psychological Bulletin* 91, 276-292.

Beatty, J. (1982b). Phasic, not tonic, pupillary responses vary with auditory vigilance performance. *Psychophysiology* 19, 167-172.

Beatty, J. & Lucero-Wagner, B. (2000). The pupillary system. In: Cacioppo, J.T., Tassinari, L.G. & Berntson, G.G. (Eds.). *Handbook of Psychophysiology*, 2nd ed. Cambridge University Press.

Beatty, W.W., Goodkin, D., Monson, N. & Beatty, P.A. (1989). Cognitive Disturbance in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 46, 1113-1118.

Beatty, W.W. (1993). Cognitive and emotional disturbances in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics* 11 (1), 189-204.

Beatty, W.W., Paul, R.H., Wilbanks, S.L., Hames, K.A., Blanco, C.R. & Goodkin, D.E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment

using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology* 45, 718-723.

Beatty, W.W., Wilbanks, S.L., Blanco, C.R., Hames, K.A., Tivis, R. & Paul, R.H. (1996b). Memory disturbances in Multiple Sclerosis: Reconsideration of patterns of performance on the Selective Reminding Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 18 (1), 56-62.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4, 561-571.

Beck, A.T. & Steer, R.A. (1987). *Beck Depression Inventory - Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Benninghoff, A. (1985). *Anatomie Bd. 3: Nervensystem, Haut und Sinnesorgane*. Urban & Schwarzenberg.

Benton, D., Parker, P. & Donohoe, R. (1996). The supply of glucose to the brain and cognitive functioning. *J. Biosoc. Sci.* 28, 463-479.

Bergamisch, R., Romani, A., Versino, M. Poli, R. & Cosi, V. (1997). Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional Neurology* 12, 247-251.

Birbaumer, N., Frey, D., Kuhl, J., Prinz, W. & Schneider, W. (Hrsg.) in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (1998). *Enzyklopädie der Psychologie*. Hogrefe.

Bobholz J.A. & Rao SM (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Curr. Opin. Neurol.* 16:283-288.

Bock, T. & Koesler, A. (2005). *Bipolare Störungen. Manie und Depression verstehen und behandeln*. Psychiatrie-Verlag.

Bonnet, M.H. & Arand, D.L. (1995). We are chronically sleep deprived. *Sleep* 18, 908-911.

Bortz, J. (1984). *Lehrbuch der empirischen Forschung*. Springer. Berlin.

Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer. Berlin Heidelberg New York

Bortz, J., Lienert, G.A. & Boehnke, K. (2000). *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. Berlin: Springer.

Brand, T., Dichgans, J. & Diener, H. (1993). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Kohlhammer.

Broadbent, D.E. (1953). Neglect of the surroundings in relation to fatigue decrements in output. In: Floyd, W.F., Welford, A.T. (ed.). *Fatigue*. London, H.K. Lewis, 173-178.

Bruins, R. & Van Nieuwenhuizen, C.H. (1990). *PASAT is PVSAT ?* Projectverslag, Internal Report, Department of Neuropsychology, State University of Groningen, Netherlands.

Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F. & Schwab, S. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 64, 335-337.

Buse, L. & Pawlik, K. (2001). *Computer-assisted ambulatory performance tests in everyday situations. Construction, evaluation, and psychometric properties of a test battery measuring mental activation*. In: Fahrenberg, J. & Myrtek, M. (Eds.). *Progress in Ambulatory Assessment. Computer-assisted psychological and psychophysiological methods in monitoring and field studies* (pp. 3-23). Seattle: Hogrefe & Huber Publishers.

Cacioppo, J.T., Tassinary, L.G. & Berntson, G.G. (Eds.) (2000). *Handbook of Psychophysiology*, 2nd ed., Cambridge University Press.

Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J. & Matthews, P. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 129, 527-537.

Caine, E.D., Bamford, K.A. & Schiffer, R.B. (1986). A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 43, 249.

Canter, A.H. (1951). Direct and indirect measures of psychological deficit in Multiple Sclerosis. *J. of Gen. Psychol.* 44, 3-50.

Carskadon, M.A. & Dement, W.C. (1982). The multiple sleep latency test : what does it measure ? *Sleep* 5, 67-72.

Casey, V.A. & Fennel, E.B. (1985). Neuropsychological evidence of progressive frontal lobe dysfunction in Multiple Sclerosis. *Paper* presented at the International Neuropsychological Society Meeting. San Diego, California.

Charcot, J.M. (1884). *Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière*. Recueillis et publiés par Bourneville, vol. 1, 3ième ed. Paris. Delahaye A. & Lecrosnier, P..

Cheung, B. & Hofer, K. (2003). Acceleration effects on pupil size with control of mental and environmental factors. *Aviat. Space Environ. Med.* 74 (6 Pt 1), 669-674.

Chwastiak, L, Ehde, D.M & Gibbons, L.E. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis : epidemiologic study of a large community sample. *Am. J. Psychiatry* 159, 1862-1868.

Codella, M., Rocca, M.A., Colombo, B. & Martinelli-Boneschi, R. (2002). A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue. *J. Neurol. Sci.* 194, 71-74.

Cohen, J.A., Cutter, G.R., Fischer, J.S. et al. (2001). Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Archives of Neurology* 58, 961-967.

Cohen, R.A. (1993). *The neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press.

Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, MG., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtva, T. et al. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol. Scand.* 92, 353-355.

Comi, G., Leocani, L., Rossi, P. & Colombo, B. (2001). Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 248, 174-179.

Cramon, D.Y. von, Mai, N., Ziegler, W. (Hrsg.) (1993). *Neuropsychologische Diagnostik*. Weinheim: VCH.

Cramon, D.Y. von & Ziehl, J. (Hrsg.) (1988) *Neuropsychologische Rehabilitation*. Springer.

Crawford, R.H. (1936). The dependence of pupil size upon external light stimulus under static and variable conditions. *Ophthalmologica* 121, 376-395.

Cutter, G.R., Baier, M.L., & Rudick, R.A. (1999). Development of a Multiple Sclerosis Functional Composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122 (pt 5), 871-882.

Danker-Hopfe, H., Kraemer, S., Dorn, H., Schmidt, A., Ehlert, I. & Herrmann, W.M. (2001). Time-of-day variations in different measures of sleepiness (MSLT, pupillography, and SSS) and their interrelations. *Psychophysiology* 38, 828-835.

Davis, R.D. (1953). Satiation and frustration as determinants of fatigue. In: Floyd, W.F., Welford, A.T. (ed.). *Fatigue*. London, H.K. Lewis, 179-182.

D'Elia, C.F., Boone, K.B. & Mitrushina A.M (1995). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

De Seze, J., Arndt, C., Stojkovic, T., Ayachi, M., Gauvrit, J.Y., Bughin, M., Saint Michel, T., Pruvo, J.P., Hache, J.C. & Vermersch, P. (2001). Pupillary disturbances in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. *Journal of the Neurological Sciences* 188, 37-41.

Dionisio, D.P., Granholm, E., Hillix, W.A. & Perrine, W.F. (2001). Differentiation of deception using pupillary responses as an index of cognitive processing. *Psychophysiology* 38, 205-211.

Djaldetti, R., Ziv, J., Achivon, A., Melamed, E. (1996). Fatigue in Multiple Sclerosis compared with Chronic Fatigue Syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 46, 632-635.

Doraiswamy, P.M., Rao S.M. (2004). Treating cognitive deficits in multiple sclerosis: are we there yet? *Neurology* 63, 1579-1585.

Egan, V. (1988). PASAT: Observed correlations with IQ. *Personal and Individual Differences* 9, 179-180.

Egg, R., Högl, B., Glatzl, S., Beer, R. & Berger, T. (2002). Autonomic instability, as measured by pupillary unrest, is not associated with multiple sclerosis fatigue severity. *Multiple Sclerosis* 8, 256-260.

Ehlert, U., Gaab, J. & Henrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychiatry* 57, 141-152.

Elkins, L.E., Pollina, D.A., Scheffer, S. & Krupp, L.B. (1999). Psychological states and neuropsychological performances in chronic Lyme disease. *Applied Neuropsychology* 6, 19-26.

Erdfelder, E., Mausfeld, R., Meiser, T. & Rudinger, G. (Hrsg.) (1996). *Handbuch Quantitative Methoden*. Beltz Psychologie Verlags Union.

Fahrenberg, J. & Myrtek, M. (Eds.) (2001). *Progress in Ambulatory Assessment. Computer-assisted psychological and psychophysiological methods in monitoring and field studies*. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers.

Farmer, A., Jones, I. & Hillier, J. (1995). Neuraesthesia revisited: ICD-10 and DSM-III-R psychiatric syndromes in chronic fatigue patients and comparison subjects. *Br. J. Psychiatry* 167, 503-506.

Feinstein, A. (2004). The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can. Journal of Psychiatry* 49: 157-163.

Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 59, 674-678.

Fennel, E.B. & Smith, M.C. (1990). Neuropsychological Assessment. In S.M. Rao (Ed.), *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis* (pp. 63-81). New York: Oxford University Press.

Filippi, M., Rocca, M.A., Colombo, B., Falini, A., Codella, M., Scotti, G. et al., (2002). Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 15, 559-567.

Fisk, J.D., Pontefract, A., Ritvo, P.G., Archibald, C.J. & Murray, T.J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of the Neurological Sciences* 21, 9-14.

Flachenecker, P., Müller, G., König, H., Meissner, H., Toyka, V. & Rieckmann, P. (2006). Fatigue bei Multipler Sklerose. Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungsinventars bei MS“. *Nervenarzt* 77, 165-174.

Flachenecker, P., Rufer, I., Bihler, C., Hippel, C., Reiners K. & Toyka, K.V., Kesselring, J. (2003). Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 61, 851-853.

Flachenecker, P. & Hartung, H.P. (1996). Krankheitsverlauf und Prognose der Multiplen Sklerose. 1. Teil: Der natürliche Krankheitsverlauf. *Nervenarzt* 67, 435-443.

Flachenecker, P. Wolf, A., Krauser, M., Hartung, H.P. & Reiners, K. (1999). Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *Journal of Neurology* 246, 578-586.

Floyd, W.F. & Welford, A.T. (ed.) (1953). *Fatigue*. London, H.K. Lewis.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. & Mc Hugh, A.R. (1975). Mini Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12, 189-198.

Franklin, G. M., Nelson, L.M., Filley, C..M. & Heaton, R.K. (1989). Cognitive Loss in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 46, 162-167.

Franklin, G.M., Nelson, L.M., Heaton, R.K. & Filley, C.M. (1990). Clinical Perspectives on the Identification of Cognitive Impairment. In S.M. Rao (Ed.). *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis* (pp. 161-174). New York: Oxford University Press.

Frauscher, B., Egg, R., Brandauer, E., Ulmer, H., Berger, T., Poewe, W. & Hogl, B. (2005). Daytime sleepiness is not increased in mild to moderate multiple sclerosis: a pupillographic study. *Sleep Medicine* 6 (6), 543-547.

Freal, J.E., Kraft, G.H. & Coryell, J.K. (1984). Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 65, 135-138.

Friedberg, F. & Krupp, L.B. (1994). A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primary depression. *Clin. Infect. Dis* 18 (suppl. 1), 105-110.

Giovannoni, G., Thompson, A.J., Miller, D.H. & Thompson, E.J. (2001). Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 57, 676-681.

Gronwall, D. & Sampson, H. (1974). *The psychological effect of concussion*. Auckland University Press, Auckland.

Gronwall, D., Wrightson, P. (1974). Delayed recovery of intellectual function after minor head injury. *The Lancet* 14, 605-609.

Gronwall, D. (1977). Paced Auditory Serial Addition Task. A measure of recovery from concussion. *Percept. Mot. Skills* 44, 367-373.

Gronwall, D. (1989). Cumulating and persisting effects of concussion in attention and cognition. In H.S. Levin, H.M. Eisenberg, A.L. Benton (Eds.), *Mild Head Injury*. New York: Oxford University Press.

Gronwall, D. (1991). Minor head injury. *Neuropsychology* 5, 253-265.

Grünberger, J., Linzmayer, L., Majda, E.M., Reitner, A. & Walter, H. (1996). Pupillary dilation test and Fourier analysis of pupillary oscillations in patients with multiple sclerosis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 246, 209-212.

Grünberger, J., Linzmayer, L., Wytek, L. & Grünberger, M. (1996). Die ‚kognitive Pupillenoszillationshypothese‘ bei Patienten mit neurotischen Störungen bzw. organischem Psychosyndrom und Validität eines neuen psychophysiologischen Verfahrens. *Wiener Klinische Wochenschrift* 108, 69-74.

Grünberger, J., Linzmayer, L., Walter, H., Stöhr, G., Saletu-Zyhlarz, G.M., Grünberger, M. & Lesch, O.M. (1998). Psychophysiological diagnostic in alcohol dependency: Fourier Analysis of pupillary oscillations and the receptor test for determination of cholinergic deficiency. *Alcohol & Alcoholism* Vol. 33, No. 5, 541-548.

Haerting C., Markowitsch H.J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K. & Kessler J. (eds) (2000). *Wechsler-Gedächtnis-Test, revidierte Fassung (WMS-R). German adaptation of the revised version of the Wechsler-memory scale*. Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle.

Hautzinger, M. & Bailer, M.. (1993). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Göttingen: Beltz Test Gesellschaft.

Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Das Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bern: Huber.

Heaton, R.K., Nelson, L.M., Thomson, D.S., Burks, J.S. & Franklin, G.M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing remitting and chronic-progressive Multiple Sclerosis. *J. Consult. Clin. Psychol.* 53, 103-110.

Heesen, C., Gold, S.M., Raji, A., Wiedemann, K. & Schulz, K.H. (2001). Cognitive impairment correlates with hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 27, 505-517.

Heesen, C., Hegenscheidt, S., Bulmer, Y., Behnke, H., Lembke, U. & Bock, H. (2005). Multiple Sklerose-Netzwerk zur Entwicklung einer integrierten Versorgung Multiple Sklerose. *Neurologie & Rehabilitation* 11, 145-149.

Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C., Bauer, N., Schulz, K.H. & Gold, S.M. (2006). Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77, 34-39.

Hein, T. & Hopfenmueller, W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 71, 288-294.

Hess, E.H. (1972). Pupillometrics: A method of studying mental, emotional, and sensory processes. In: Greenfield, N.S. & Sternbach, R.A. (Eds.). *Handbook of psychophysiology* (491-531). New York: Holt, Rinehart and Winston INC.

Hess, E.H. & Polt, J.M. (1960). Pupil Size as related to interest value of visual stimuli. *Science* 132, 349-350.

Hess, E.H. & Polt, J.M. (1964). Pupil size in relation to mental activity during simple problem solving. *Science* 143, 1190-1192.

Hoddes, E., Zarcone, V. & Slythe, H. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10, 431-436.

Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Gantz, N.M. et al. (1988). Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann. Intern. Med.* 108, 387-389.

Hoogervorst, E.L., Kalkers, N.F., Uitdehaag, M.J. & Polman, C.H. (2002). A study validating changes in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Archives of Neurology* 59, 113-116.

Horn, W. (1981). *Leistungsprüfsystem LPS*. Göttingen: Hogrefe.

Huitinga, I., Erkut, Z.A., van Beurden, D. & Swaab, D.F. (2003). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 992, 118-128.

Iriarte, J. & de Castro, P. (1998). Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 5, 579-585.

Iriarte, J., Subira, M.L. & Castro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis* 6, 124-130.

Jacobsen, J. (1990). Pupillary function in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 82 (6), 392-395.

Jannise, M.P. (1977). *Pupillometry: The psychology of the pupillary response*. New York: John Wiley & Sons.

Joffe, R.T., Lippert, G.P. & Gray, T.A. (1987). Mood disorders and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 44, 376-378.

Johnson, S.K., Lange, G., DeLuca J., Korn, L.R. & Natelson, B. (1997): The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrom, multiple sclerosis and depression. *Applied Neuropsychology* 4 (3), 145-153.

Jones, T., Wadler, S. & Hupart, K. (1998). Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon- α . *Sem. Oncol.* 25 (suppl. 1), 54-63.

Just, M.A. & Carpenter, P.A. (1993). The intensity dimension of thought: Pupillometric indices of sentence processing. *Canadian Journal of Experimental Psychology* 47, 310-339.

Kahana, E., Leibovitz, V. & Alter, M. (1971). Cerebral Multiple Sclerosis. *Neurology* 21, 1179.

Kahnemann, D. (1972). *Attention and Effort*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall.

Kahneman, D. & Beatty, J. (1966). Pupil diameter and load on memory. *Science* 154, 1583-1585.

Kappos, L. (1999) *Multiple Sklerose*. In: Kunze, K. (Hrsg) *Praxis der Neurologie*, 2. Aufl.. Thieme, Stuttgart New York, S.626-640.

Kappos, L., Kesselring, J. Radü, E.W. & Johnson, K. (Eds.). *Multiple sclerosis. Tissue destruction and repair*. Martin Dunitz in Association with the American and the

European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS and ECTRIMS).

Kent-Braun, J.A. & LeBlanc, R. (1996). Quantitation of central activation failure during maximal voluntary contractions in humans. *Muscle Nerve* 19, 861-869.

Kent-Braun, J.A., Sharma, K.R., Weiner, M.W. et al. (1993). Central basis of muscle fatigue in chronic fatigue syndrome. *Neurology* 43, 125-131.

Keselbrener, L., Akselrod, S., Ahiron, A., Eldar, M., Barak, Y. & Rotstein, Z. (2000). Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin. Auton. Res.*, 10, 169-175.

Koehler, G. (2004). *Stressinduzierte Zytokinveränderungen bei Patienten mit Multipler Sklerose*. Dissertation. Universität Hamburg, Fachbereich Medizin.

Kramer, U. (1998). *Entwicklung und Evaluation der Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) anhand einer Normstichprobe*. Unveröffentlichte Psychologische Diplomarbeit, Universität Hamburg

Krupp, L.B. (2001). *Assessment and treatment of fatigue in multiple sclerosis*. In: Kappos, L., Kesselring, J. Radü, E.W. & Johnson, K. (Eds.). *Multiple sclerosis. Tissue destruction and repair*. Martin Dunitz in Association with the American and the European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS and ECTRIMS).

Krupp, LB. (2003). *Fatigue*. Butterworth Heinemann, Elsevier Science.

Krupp, L.B., Alvarez, L.A., La Rocca, N.G. & Scheinberg, L.C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 45, 435-437.

Krupp, L.B., Coyle, P.K., Doscher, C. et al. (1995). Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double blind randomized parallel trial of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 45, 1956-1961.

Krupp, L.B. & Elkins, L.E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55, 934-939.

Krupp, L.B., La Rocca, N.G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A.D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology* 46, 1121-1123.

Krupp, L.B., & Rizvi, S.A. (2002). Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 58, S 32-39.

Kubinger, K.D. (1986). A Note on Non-Parametric Tests for the Interaction in Two-Way Layouts. *Biomedical Journal* 28, 67-72.

Kunze, K. (Hrsg.) (1999).) *Praxis der Neurologie*, 2. Aufl.. Thieme, Stuttgart, New York.

Kurtzke, J.F. (1955). A new scale for evaluating disability in Multiple Sclerosis. *Neurology* 5, 580-583.

Kurtzke, J.F.(1983), Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452.

Kurtzke, J.F. & Beebe, G.W. (1972). Studies on the natural history of Multiple Sclerosis. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta Neurol. Scand.* 48, 19.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C.D. (1981). *State-Trait-Angst-Inventar STAI*. Weinheim: Beltz.

Lehmann, M., Foster, C. & Keul, J. (1993). Overtraining in endurance athletes: a brief review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25, 854-862.

Levin, H.S. (1983). The Paced Auditory Serial Addition Task-Revised. *Unpublished manuscript*. University of Texas at Galvestone.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

Lichstein, K.L. & Johnson, R.S. (1993). Pupillometric discrimination of insomniacs. *Behav. Res. Ther.* 32, 123-129.

Lichstein, K.L., Wilson, N.M., Noe, S.L., Aguillard, R.N. & Bellur, S.N. (1994). Daytime sleepiness in insomnia: behavioral, biological and subjective indices. *Sleep* 17, 693-702.

Liepert, J., Mingers, D., Heesen, C., Baumer, T. & Weiller, C. (2005). Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis* 11 (3), 316-321.

Liepert, J., Kotterba, S., Tegenthoff, M. & Malin, J.P. (1996). Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 19, 1429-1434.

Loewenfeld, I. (1966). Pupil size. *Survey of Ophthalmology* 11, 291-294.

Loewenfeld, I. (1999). *The Pupil, Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. Butterworth & Heinemann.

Lowenstein, O., Feinberg, R. & Loewenfeld, I. (1963). Pupillary movements during acute and chronic fatigue. *Invest. Ophthalmol.* 2, 138.-157.

Lüdke, H., Wilhelm, B., Adler, M., Schaeffel, F. & Wilhelm, H. (1998). Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves. *Vision research* 38, 2889-2896.

Lupien, S.J. & McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.* 24, 1-27.

Mahler, M.E. & Benson, D.F. (1990). Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: A subcortical dementia ? In S.M. Rao (Ed.), *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis* (pp. 88-101). New York: Oxford University Press.

Mainero, C., Faroni, J., Gasperini, C. et al. (1999). Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 246, 454-458.

Manzey, D. (1998). *Psychophysiologie mentaler Beanspruchung*. In: Rösler, F. (Hrsg.). *Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich C: Theorie und Forschung, Serie 1: Biologische Psychologie, Band 5: Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie*. Hogrefe.

Marburg, O. (1906). Die sogenannte Multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). *Jahrbuch Psychiatr. Neurol.* 27, 213.

Marrie, R.A., Fisher, E., Miller, D.M., Lee, J.C. & Rudick, R.A. (2005). Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 228, 161-166.

Matthews, G., Middleton, W., Gilmartin, B & Bullimore, M.A. (1991). Pupillary diameter and cognitive load. *Journal of Psychophysiology* 5, 265-271.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P. et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50, 121-127.

Merkelbach, S., Dillmann, U., Kölmel, C., Holz, I. & Müller, M. (2001). Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 7, 320-326.

Milner, P. (1972). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br. Med. Bull.* 27, 272-277.

Minden, S.L., Ovar, J. & Reich, P. (1987). Depression in Multiple Sclerosis. *Gen. Hosp. Psychiatr.* 9, 426-434.

Minden, S.L. & Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 47, 98.

Mohiyeddini, C., Hautzinger, M. & Bauer, S. (2002). Eine Latent-State-Trait-Analyse zur Bestimmung der dispositionellen und zustandsbedingten Anteile dreier Instrumente zur Erfassung von Depressionen: ADS, BDI und SDS. *Diagnostica* 48: 12-18.

Mohr, D., Hart, S. & Goldberg, A. (2003). Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosomatic Medicine* 65: 542-547.

Morad, Y., Lemberg, H., Yofre, N. & Dagan, Y. (2000). Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Current Eye Research* 21, 535-542.

Morrison, R.E. & Keating, H.J. (2001). Fatigue in primary care. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 28, 225-237.

Mosso, A. (1904). *Fatigue*. London: Swan Sonnenschein and Co.

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans Association (erhältlich unter: www.pva.org).

Multiple Sklerose-Therapie Konsensus Gruppe (1999). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 70: 371-386.

Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (2004). Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt (Suppl. 1)* 72, S2-S39.

Mummenthaler, M. & Mattle, K. (2002). *Neurologie*. Stuttgart: Thieme.

Murray, T.J. (1985). Amantadin therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 12, 251-254.

Neilly, L.K., Goodin, D.S., Goodkin, D.E. & Hause, S.L. (1996). Side effect profile of interferon beta- 1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 46, 552-554.

Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huijzen, C. (1991). *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer.

Oken, B.S., Kishiyama, S., Zajdel, Bourdette, D., Carlsen, J., Haas, M., Hugos, C., Kraemer, D.F., Lawrence, J. & Mass, M. (2004). Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 62, 2058-2064.

Pandya, R., Metz, L., Patten, S.B. (2005). Predictive value of the CES-D in detecting depression among candidates for disease-modifying multiple sclerosis treatment. *Psychosomatics* 46, 131-134.

Patarca, R. (2001). Cytocines and chronic fatigue syndrome. *Ann. NY Acad. Sci* 933, 185-200.

Patten, S.B., Beck, C.A., Williams, J.V., Barbui, C. & Metz, L.M. (2003). Major depression in multiple sclerosis. A population-based perspective. *Neurology* 61, 1524-1527

Paul, R., Beatty, W. Schneider, R., Blanco, C. & Hames, K. (1998). Cognitive and physical fatigue in MS: relations between self-report and objective performance. *Applied Neuropsychology* 5, 143-148.

Pawlik, K. & Buse, L. (2002). *AMBU II – Ambulatory Monitoring and Behavior- Test Unit für ambulante Psychodiagnostik. Handbuch mit CD-ROM und rechnergestütztem Testgerät.* Göttingen: Hogrefe.

Peavler, W.S. (1974). Pupil size, information overload, and performance differences. *Psychophysiology* 11, 559-566.

Petrie, K.J., Moss-Morris, R. & Weinman, J. (1995). The impact of catastrophic beliefs on functioning in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 39, 31-38.

Peyser, J.M., Rao, S.M., Nicholas, G., LaRocca, D. & Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* 47, 94-97.

Picard, R. (1996). Fourier-Analyse. In: Erdfelder, E., Mausfeld, R., Meiser, T. & Rudinger, G. (Hrsg.) (1996): *Handbuch Quantitative Methoden.* Beltz Psychologie Verlags Union.

Poeck, K. (1985). *Pathological laughter and crying.* In: Vinken, P.J., Bruyn, G.W. & Klawans, H.L.. *Handbook of Neurology 45 - Clinical Neuropsychology* (pp. 219-226). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

Poeck, K. (1992). *Neurologie.* Springer.

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., Mc Donald, J., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H. & Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 13, 227-231.

Pozzessere, G., Rossi, P., Valle, E., Froio, C.P., Petrucci, A.F.G. & Morocutti, C. (1997). Autonomic involvement in multiple sclerosis: a pupillometric study. *Clinical Autonomic Research* 7, 315-319.

Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T. & Flannery, B.P. (1989). *Numerical Recipes in C. The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press.

Prosiegel, M., Paulig, M., Böttger, S., Radau, J. & Winkler, P.A. (2002). *Klinische Hirnanatomie*. Pflaum-Verlag.

Rabinbach, A. (1992). *The Human Motor – Energy, Fatigue and the Origins of Modernity*. Berkeley, University of California Press.

Rabins, P.V. (1990). *Euphoria in Multiple Sclerosis*. In: Rao, S.M. (Ed.), *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis* (pp. 180-185). New York: Oxford University Press.

Rabins, P.V., Brooks, B.R. & O'Donnell, P. (1986). Structural brain correlates of emotional disorder in Multiple Sclerosis. *Brain*, 109, 585-597.

Radloff L.S. (1977). The CES-D scale. A selfreport depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1, 385-401.

Rammohan, K.W., Rosenberg, J.H., Lynn, D.J., Blumenfeld, A.M., Pollak, C.P. & Nagaraja, H.N. (2002). Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 72, 179-183.

Rao, S.M. (1986). Neuropsychology of Multiple Sclerosis: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 8, 501.

Rao, S.M. (1990). *Neurobehavioral Aspects of Multiple Sclerosis*. New York: Oxford University Press.

Rao, S.M., Hammeke, T.A., Mc Quillen, M.P. & Lloyd, D. (1984). Memory disturbances in chronic-progressive Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 41, 625-631.

Rao, S.M., Leo, G., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991a). Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. I. Frequencies, Patterns and Prediction. *Neurology* 41, 685-691.

Rao, S.M., Leo, G., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991b). Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41, 692-696.

Rietberg, M, Brooks, D., Uitdehaag, B. & Kwakkel, G. (2005). Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev., Jan.25 (1)*, CD0039980.

Riether, A. M. (1999). Anxiety in patients with multiple sclerosis. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 4, 103-113.

Robertson, I.H. (1990). Digit span and visual neglect: A puzzling relationship. *Neuropsychologica* 28, 217-222.

Roelcke, U. (2001). *Pathophysiology of fatigue in multiple sclerosis*. In: Kappos, L., Kesselring, J. Radü, E.W., Johnson, K. (Eds.). *Multiple sclerosis. Tissue destruction and repair*. Martin Dunitz in Association with the American and the European Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS and ECTRIMS).

Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J. et al. (1997). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 48, 1566-1571.

Rößger, P. (1997). *Die Entwicklung der Pupillometrie zu einer Methode der Messung mentaler Beanspruchung in der Arbeitswissenschaft*. Pro Universitate Verl. (ZMMS Spektrum, Bd. 3).

Rösler, F. (Hrsg.). *Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich C: Theorie und Forschung, Serie 1: Biologische Psychologie, Band 4: Grundlagen und Methoden der Psychophysiologie*. Hogrefe.

Rösler, F. (Hrsg.). *Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich C: Theorie und Forschung, Serie 1: Biologische Psychologie, Band 5: Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie*. Hogrefe.

Rohen, J.W. (1985). *Funktionelle Anatomie des Nervensystems*. Schattauer.

Roman, D.D., Edwall, G.E., Buchanan, R.J. & Patton J.H. (1991). Extended norms for the PASAT. *The Clinical Neuropsychologist* 5, 33-40.

Rourke, S.B., Halman, M.H. & Bassel, C. (1999). Neuropsychiatric correlates of memory-metamemory dissociations in HIV infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 21, 757-768.

Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C. et al. (1996). Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 40, 469-479.

Rung, S. (2002). *Koffein: Eine pupillometrische Untersuchung zur Wirkung von Koffein auf die Pupillenreaktion, die Herzaktivität und neuropsychologische Testleistung*. Universität Hamburg. Unveröffentlichte Diplomarbeit.

Sadovnik, A.D. Remick, R.A., Allen, J. & Swartz, M.L. (1996). Depression and Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 628-632.

Säring, W. (1988). Aufmerksamkeit. In: von Cramon, D.Y. & Ziehl, J. (Hrsg.), *Neuropsychologische Rehabilitation* (S. 157-181). Springer.

Sandroni, P., Walker, C. & Starr, A. (1992). ‚Fatigue‘ in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and event-related potentials. *Archives of Neurology* 49, 517-524.

Schmid, R. (1998). *Naso-temporale Asymmetrie des Pupillensystems: Konsequenzen für den Verlauf der Pupillen-Lichtreflexbahn*. Dissertation Universität Tübingen. Shaker Verlag (Berichte aus der Medizin).

Schmidt, H.S. (1982). Pupillometric assessment of disorders of arousal. *Sleep* 5, 157-164.

Schreurs, K., de Ridder, D. & Bensing, J.M. (2002). Fatigue in multiple sclerosis. Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *Journal of Psychosomatic Research* 53, 775-781.

Schulz, K.H., Gold, S.M. Witte, J., Bartsch, K., Lang, U.E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K-M. & Heesen, C. (2004). Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 225, 11-18.

Schwartz, CE., Coulthard-Morris, L. & Zeng, Q. (1996). Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 77, 165-170.

Schweinberger, S. (1996). Auditiv-verbales und visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis bei Patienten mit unilateraler Hirnschädigung. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 7 (2), 83-91.

Schwid, S.R. , Covington, M., Segal, B.M. & Goodman, A.D. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 39 (2): 211-224.

Schwid, S.R. & Murray, T.J. (2005). Treating fatigue in patients with MS. *Neurology* 64, 1111-1112.

Schwid, S.R., Tyler, C.M., Scheid, E.A., Weinstein, A., Goodman, A.D. & McDermott, M.P. (2003). Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. *Multiple Sclerosis* 9, 503-508.

Schwid, S.R., Thornton, C.A., Pandya, S., Manzur, K., Sanjak, M. et al. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 53, 743-750.

Sharma, K.R., Kent-Braun, J.A., Majumdar, S. et al. (1995). Physiology of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 45, 733-740.

Shiffrin, R.M., Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing. *Psychological Review* 84, 127-190.

Spreen, O. & Strauß, E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press.

Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer et al. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125, 1275-1282.

Stankoff, B., Waubant, E., Confavreux, C., Edan, G., Debouverie, M., Rumbach, L., Moreau, T., Pelletier, J., Lubetzki, C., Clanet, M. and French Modafinil Study Group (2005). Modafinil for fatigue in MS. A randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 64: 1139-1143.

Stewart, A.L., Hays, R.D., Wells, K.B., Rogers, W.H., Spritzer, K.L. & Greenfield, S. (1994). Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the medical outcomes study. *J. Clin. Epidemiol.* 47, 719-730.

Stuss, D.T. & Benson D.F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin* 95, 3-28.

Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.

Stuss, D.T., Stethem, L.L. & Poivier, C.A. (1987). Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *The Clinical Neuropsychologist 1*, 139-152.

Stuss, D.T., Stethem, L.L. & Pelchat, G. (1988). Three tests of attention and rapid information processing: an extension. *The Clinical Neuropsychologist 2*, 246-250.

Stuss, D.T., Stethem, L.L. & Hagenholtz, A. (1989). Reaction time after head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 52*, 742-748.

Surawy, C., Hackmann, A., Hawton, K.E. & Sharpe, M. (1995). Chronic fatigue syndrome: a cognitive approach. *Behav. Res. Ther. 33*, 535-544.

Sutherland & Andersen (2001). Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J Sports Med. Phys. Fitness 41*, 421-432.

Tartaglia, M.C., Narayanan, S., Francis, S.J., Santos, A.C., De Stefano, N., Lapierre, Y. & Arnold, D. (2004). The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology 61*, 201-207.

The NASA / MS Cooling Study Group (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for multiple sclerosis. *Neurology 60*, 1955-1961.

Uttner, I., Müller, S., Zinser, C., Maier, M., Süßmuth, S. et al. (2005). Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology 64*, 1971-1973.

Van Diemen, H.A.M., Van Dongen, M., Nauta, J.J.P., Lanting, P. & Polman, C.H. (1992). Pupillary light reflex latency in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology 82*, 213-219.

- Van Gerven, P.W.M, Paas, F., Van Merriënboer, J.J.G. & Schmidt, H.G. (2004). Memory load and the cognitive pupillary response in aging. *Psychophysiology* 41, 167-174.
- Van Zomeren, A.H. & Brouwer, W.H. (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York. Oxford University Press.
- Verney, S.P., Granholm, E. & Dionisio, D.P. (2001). Pupillary responses and processing resources on the visual backward masking task. *Psychophysiology* 38, 76-83.
- Vinken, P.J., Bruyn, G.W. & Klawans, H.L. (1985) *Handbook of Neurology 45 - Clinical Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Warga, M.R. (2002). *Spontanzillationen der Pupillenweite. Untersuchung unter konstanten Beleuchtungsbedingungen bei unterschiedlicher zentralnervöser Aktivierung*. Dissertation Universität Tübingen. URL: <http://w210.ub.uni-tuebingen.de/dbt/volltexte/2002/565>.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: The Psychological Corporation.
- Weinshenker, B.G. (1995). The natural history of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics* 13, 119-146.
- Weitkunat, R. (1998). *Biosignalanalyse*. In: Rösler, F. (Hrsg.). *Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich C: Theorie und Forschung, Serie 1: Biologische Psychologie, Band 4: Grundlagen und Methoden der Psychophysiology*. Hogrefe.
- Wessely, S., Hotopf, M. & Sharpe, M. (1999). *Chronic Fatigue and its Syndromes*. London: Oxford University Press.

Wei, T. & Lightman, S. (1997). The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 120, 1067-1076.

Whitlock, F.A. & Siskind, M.M. (1980). Depression as a major symptom of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 43, 861-865.

Wilhelm, B., Körner, A., Heldmaier, K., Moll, K., Wilhelm, H. & Lüdtke, H. (2001). Normwerte des pupillographischen Schläfrigkeitstests für Frauen und Männer zwischen 20 und 60 Jahren. *Somnologie* 5, 115-120.

Wilhelm, B., Lüdtke, H. & Wilhelm H. (1999). *Spontaneous pupillary oscillations – an objective measure for the level of tonic central nervous activation*. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M. (editors). *Pupillography. Principles, methods and applications*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

Wilhelm, H., Lüdtke, H. & Wilhelm, B. (1998). Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 236, 725-729.

Wilhelm, B., Rühle, K.H., Widmaier, D. & Lüdtke, H. (1998). Objektivierung und Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest. *Somnologie* 2, 51-57.

Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtke, H., Adler, M. & Streicher, P. (1996). Pupillographie als ein objektiver Vigilanztest. *Wien. Med. Wochenschr.* 146, 387-389.

Wilhelm, B., Wilhelm, H., Lüdtke, H., Streicher, P. & Adler, M. (1998). Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep* 21 (3), 258-265.

Wilken, Beate (1998). *Methoden der kognitiven Umstrukturierung*. Verlag W. Kohlhammer. Stuttgart.

Willoughby, E.W. & Paty, D.W. (1988). Scales for rating impairment in Multiple Sclerosis: A critique. *Neurology* 38, 1793-1798.

Yoss, R.E., Moyer, N.J. & Hollenhorst, R.W. (1970). Hippus and other spontaneous rhythmic pupillary waves. *Am. J. Ophthalmol.* 70, 935-941.

Yoss, R.E., Moyer, N.J. & Hollenhorst, R.W. (1970). Pupil size and spontaneous pupillary waves associated with alertness, drowsiness, and sleep. *Neurology* 20, 545-554.

Yoss, R.E., Moyer, N.J. & Ogle, K.N. (1969). The pupillogram and narcolepsy. A method to measure decreased levels of wakefulness. *Neurology* 19, 921-928.

Zabad, R.K., Patten, S.B. & Metz, L.M. (2005). The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 64, 359-360.

Zifko, U.A., Rupp, M., Schwarz, S., Zipko, H.T. & Maida, E.M. (2002). Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *Journal of Neurology* 249, 983-987.

Zimmermann, E. & Hohlfeld, R. (1999). Fatigue bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 6, 566-574.

7. Anhang

A1: Einverständniserklärung

A2: Untersuchungsablauf

A3: SPSS-Syntax zur Artefaktbereinigung, zur Umrechnung von Pixel in mm und zur Berechnung der Pupillenveränderungen unter PASAT

A4: Scilab-Syntax zur Fast-Fourier-Transformation (FFT) und zur Berechnung des Pupillenunruheindex (PUI)

A5: Tabellen

ANHANG A1
UNIVERSITÄT HAMBURG

PSYCHOLOGISCHES INSTITUT I
NEUROLOGISCHE KLINIK
MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE

Dipl.-Psych. R. Groß
G. Köhler
Prof. Dr. K. Pawlik
Dr. C. Heesen
Dr. Dr. K.H. Schulz

Fernsprecher: +49 (0)40 42838 2620
Fax: +49 (0)40 42838 6591
e-Mail: gross@uni-hamburg.de

Hamburg, im November 2000

Liebe Patientin, lieber Patient,

Die abnorme Ermüdbarkeit wird von vielen MS-Betroffenen als ein äußerst belastendes Symptom erlebt, dessen Ausmaß und Bedeutsamkeit bisher nur über persönliche Schilderungen, bzw. über Fragebögen erfaßt worden ist.

Zur weiteren Erforschung dieser jeden Lebensbereich beeinflussenden Beeinträchtigung wird am Psychologischen Institut I der Universität Hamburg in enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik und der Abteilung für Medizinische Psychologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) eine Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose und bei einer Kontrollgruppe gesunder Probanden durchgeführt.

Neuere Studien haben gezeigt, daß sich das Pupillenverhalten bei Ermüdungserscheinungen charakteristisch verändert und dies mit der Infrarot-Video-Pupillographie, einer für den Patienten völlig unbelastenden Methode zur Messung der Pupille, genau erfaßt werden kann.

Diese neue diagnostische Möglichkeit stellt somit ein wichtiges Instrument zur weiteren Erforschung der abnormen Ermüdbarkeit bei MS und zur Überprüfung von Behandlungseffekten dar.

Die Untersuchung besteht aus 2 Teilen: Der erste Untersuchungs-Termin findet in der MS-Ambulanz des UKE statt und beinhaltet eine neurologische Untersuchung (inklusive der Ableitung visuell evozierter Potentiale, VEP).

Der zweite Termin findet im Pupillographie-Labor des Psychologischen Instituts I der Universität Hamburg statt. Im Rahmen einer 2-stündigen Untersuchung werden dort zunächst Fragen zur Befindlichkeit und zum Ausmaß von Ermüdungserscheinungen gestellt. Anschließend werden Tests zur Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung akustisch vorgegeben, währenddessen erfolgt eine kontinuierliche Aufzeichnung der Pupillenreaktion über eine Infrarotkamera. Außerdem findet während des gesamten Untersuchungszeitraums eine Aufzeichnung der Herzfrequenz über ein tragbares EKG-Gerät statt. Zur Beurteilung der im Verlauf der Untersuchung auftretenden Reaktionen des Immunsystems werden zusätzlich 2 Blutentnahmen vorgenommen.

Sämtliche Angaben und Untersuchungsbefunde werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und anonymisiert ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die uns gegenüber gemacht werden, unterliegen der ärztlichen und psychologischen Schweigepflicht und werden nur in kodierter Form weitergegeben. Die Regelungen des Datenschutzes werden eingehalten.

Für die Teilnahme an der Untersuchung wird eine Aufwandsentschädigung von
DM 100,- bezahlt.

Mögliche nachteilige Auswirkungen

Untersuchungen an Gesunden haben bisher keinen nachteiligen Effekt dieser Belastung gezeigt. In einer großen amerikanischen Untersuchung auf Streßantwort bei MS-Patienten ergaben sich keinerlei negative Auswirkungen von kurzzeitigen Streßbelastungen für die Patienten. Sollten Sie wider Erwarten doch irgendwelche Symptome unter dem Belastungsexperiment bekommen, melden Sie sich bitte unverzüglich. Die Blutabnahmen können bei sachgerechter Anwendung als weitgehend ungefährlich gelten. Selten kann es zu einem Bluterguß oder einer Entzündungsreaktion kommen.

Besten Dank für Ihre Mitarbeit!

Einverständniserklärung

Hiermit bestätige ich, daß ich

- mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden bin,
- über die geplante Untersuchung ausführlich sowohl mündlich als auch schriftlich informiert worden bin und die Inhalte verstanden habe,
- alle mich interessierenden Fragen stellen konnte und Gelegenheit hatte, die schriftlichen Informationen genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen,
- ein Exemplar der schriftlichen Information erhalten habe,
- mit der anonymisierten Speicherung und Auswertung der im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten einverstanden bin.

Datum.....

Name des Prüfungsteilnehmers der Prüfungsteilnehmerin

.....

Unterschrift des Prüfungsteilnehmers der Prüfungsteilnehmerin

.....

Unterschrift des Versuchsleiters.....

Anhang A2

UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT / ORT	DIAGNOSTIK
1. Termin: Voruntersuchung (nur für die MS-Patienten): MS-Ambulanz (Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf)	Klinisch-neurologische Untersuchung Neuro-ophthalmologische Untersuchung Visuell-evozierte-Potenziale (VEP)
2. Termin: Anamnese, Exploration und pupillometrische Diagnostik im Psychologischen Institut für MS-Patienten und gesunde Kontrollpersonen	
Anamnese, Exploration und Selbstbeurteilung von Fatigue, Anspannung und Depressivität	<ul style="list-style-type: none"> • Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS) • Visuelle Analog-Skala zur Fatigue-Einschätzung (VAS) prä • Anspannung (STAI-Trate und STAI-State-prä) • Depressivität (ADS-L)
Pupillometrie 1	11-Minuten- Ruhetest (Pupillenoszillation1)
Neuropsychologische Diagnostik ohne Pupillometrie	<ul style="list-style-type: none"> • Zahlen nachsprechen vorwärts / rückwärts • Word-Fluency
Pupillometrie 2: Aufgabenkorrelierte Pupillenreaktion	PASAT (2,4 / 2,0 / 1,6 / 1,2 sek. Interstimulus-Intervall)
Pupillometrie 3	11-Minuten- Ruhetest (Pupillenoszillation2)
Selbstbeurteilung von Fatigue, Anspannung	<ul style="list-style-type: none"> • Visuelle Analog-Skala zur Fatigue-Einschätzung (VAS) post • Anspannung (STAI-State-post)

Abbildung 12: Untersuchungsablauf

Anhang A3

SPSS-Syntax zur Artefaktbereinigung, zur Umrechnung von Pixel in mm und zur Berechnung der Pupillenveränderungen unter PASAT

```
SET
  UNDEFINED= WARN.
CREATE
  /pup_1=DIFF(pup 1).

IF (pup>100 & ABS(pup_1)<7) pupcorr = pup .
if (case=0) pupcorr=pup.

compute pupmm=sqrt(pupcorr)*0.417.
compute dummy=1.
AGGREGATE Outfile 'C:/temp/meansd.sav'/presorted/break dummy
  /mpup =mean(pupmm) /sdpup=sd (pupmm).
Match files file=*
  /table='c:/temp/meansd.sav'
  / by dummy
  /map.
compute ci_oben=mpup+(1.96*sdpup).
compute ci_unten=mpup-(1.96*sdpup).
execute.
if ((pupmm gt ci_unten)and (pupmm lt ci_oben)) pup_rein=pupmm.
execute.

IF (case<(180*50)) ruhe1 = pup_rein .
IF (case>(180*50) & case<(331*50)) pasat1 = pup_rein .
IF (case>(331*50) & case<(511*50)) ruhe2 = pup_rein .
IF (case>(511*50) & case<(639*50)) pasat2 = pup_rein .
IF (case>(639*50) & case<(819*50)) ruhe3 = pup_rein .
IF (case>(819*50) & case<(929*50)) pasat3 = pup_rein .
IF (case>(929*50) & case<(1109*50)) ruhe4 = pup_rein .
IF (case>(1109*50) & case<(1198*50)) pasat4 = pup_rein .
IF (case>(1198*50) & case<(1378*50)) ruhe5 = pup_rein .
EXECUTE .

do if (not sysmis(ruhe1)).
  compute treatmt=1.
else if (not sysmis(pasat1)).
  compute treatmt=2.
else if (not sysmis(ruhe2)).
  compute treatmt=3.
else if (not sysmis(pasat2)).
  compute treatmt=4.
```

```
else if (not sysmis(ruhe3)).
    compute treatmt=5.
else if (not sysmis(pasat3)).
    compute treatmt=6.
else if (not sysmis(ruhe4)).
    compute treatmt=7.
else if (not sysmis(pasat4)).
    compute treatmt=8.
else if (not sysmis(ruhe5)).
    compute treatmt=9.
```

```
end if.
```

```
Value labels treatmt 1'ruhe 1' 2'pasat1' 3'ruhe 2' 4'pasat2' 5'ruhe 3' 6'pasat3' 7'ruhe4'
8'pasat4' 9'ruhe5'.
```

FREQUENCIES

```
VARIABLES=pup_rein ruhe1 pasat1 ruhe2 pasat2 ruhe3 pasat3 ruhe4 pasat4 ruhe5
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN .
```

```
aggregate outfile="C:\temp\base.sav"
```

```
    /break dummy
    /mean_r1=mean(ruhe1)
    /mean_r2=mean(ruhe2)
    /mean_r3=mean(ruhe3)
    /mean_r4=mean(ruhe4)
    /mean_r5=mean(ruhe5).
```

```
MATCH FILES /FILE=*
```

```
    /TABLE='C:\TEMP\base.sav'
```

```
    /BY dummy.
```

```
EXECUTE.
```

```
compute pcorr=pup_rein-(mean (mean_r1, mean_r2, mean_r3, mean_r4, mean_r5)).
```

ONEWAY

```
pup_rein pcorr BY treatmt
/STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
/PLOT MEANS
/MISSING ANALYSIS
/POSTHOC = SCHEFFE ALPHA(.05).
```

Anhang A4

Scilab-Syntax zur Fast-Fourier-Transformation und zur Berechnung des Pupillenunruheindex (PUI)

```
a=read("m.dat",-1,2);
// Umrechnung von Flaeche in Durchmesser
// k = sqrt(4/PI) * 0.5 (!!!! geschaeetzte 0.5)
//k=1.128379167/2;
// nachgemessen
k=0.417
n=size(a);
for i=1:n(1); a(i,2)=k*sqrt(a(i,2)); end
d=splin(a(:,1),a(:,2));
d=spline(a(:,1),a(:,2),d,"monotone");
np=6.283185307/4096;

f1=s(1:4096);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
end;
pui=60*sp/81.92;
p(1)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f1.dat",f1(1:100));
f1=s(4097:8192);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
end;
pui=60*sp/81.92;
p(2)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f2.dat",f1(1:100));
```

```

f1=s(8193:12288);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
end;
pui=60*sp/81.92;
p(3)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f3.dat",f1(1:100));
f1=s(12289:16384);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
end;
pui=60*sp/81.92;
p(4)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f4.dat",f1(1:100));
f1=s(16385:20480);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
end;
pui=60*sp/81.92;
p(5)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f5.dat",f1(1:100));
f1=s(20481:24576);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));

```

```

mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
    end;
pui=60*sp/81.92;
p(6)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f6.dat",f1(1:100));
f1=s(24577:28672);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
    end;
pui=60*sp/81.92;
p(7)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f7.dat",f1(1:100));
f1=s(28673:32768);
[aa,bb,sig] = reglin(1:4096, f1(1:4096));
mp=0; sp=0;
for i=0:127;
    mpo=mp; mp=0;
    for j=1:32; mp=mp+f1(i*32+j); end;
    mp=mp/32;
    if i <> 0 then sp=sp+abs(mpo-mp); end;
    end;
pui=60*sp/81.92;
p(8)=pui;
for j=1:4096; g1(j)=f1(j)- (aa*j+bb); end
for j=1:4096; g1(j)=g1(j)*0.5*(1-cos(np*j)); end
f1=abs(fft(g1,1))^2;
plot2d(f1(2:100));
write("f8.dat",f1(1:100));
p(9)=0; for k=1:8; p(9)=p(9)+p(k);end;
p(9)=p(9)/8;
write("pui.dat",p(1:9));

```

Anhang A5

Tabellen

Tabelle 22: Nonparametrische Korrelationen (Spearman-Rho) zwischen Pupillenunruheindex vor und nach mentaler Beanspruchung und den Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue, Angst und Depressivität für die Gruppe der MS-Patienten

	Lik_prä	Lik_post	MFIS_tot	ADS-L	STAI-State_prä	STAI-State_post	PUI 1	PUI 2
Lik_prä	1.00	.538*	.195	.110	.415*	-.011	.197	-.015
Sig.	.	.002	.301	.561	.022	.954	.344	.943
N	30	30	30	30	30	30	25	25
Lik_post	.538*	1.00	.401*	.106	.324	.255	.326	.384
Sig.	.002	.	.028	.578	.081	.174	.111	.058
N	30	30	30	30	30	30	25	25
MFIS_tot	.195	.401*	1.00	.689**	.353	.362	-.278	-.213
Sig.	.301	.028	.	.000	.056	.049	.178	.307
N	30	30	30	30	30	30	25	30
ADS-L	.110	.106	.689**	1.00	.519**	.400	-.451*	-.448
Sig.	.561	.578	.000	.	.003	.029	.024	.025
N	30	30	30	30	30	30	25	25
STAI-State_prä	.415*	.324	.353	.519**	1.00	.560**	-.116	-.076
Sig.	.022	.081	.056	.003	.	.001	.582	.718
N	30	30	30	30	30	30	25	25
STAI-State_post	-.011	.255	.362	.400	.560**	1.00	-.196	-.150
Sig.	.954	.174	.049	.029	.001	.	.349	.474
N	30	30	30	30	30	30	25	25
PUI 1	.197	.326	-.278	-.451*	-.116	-.196	1.00	.655**
Sig.	.344	.111	.178	.024	.582	.349	.	.000
N	25	25	25	25	25	25	25	25
PUI 2	-.015	.384	-.213	-.448	-.076	-.150	.655**	1.00
Sig.	.943	.058	.307	.025	.718	.474	.000	.
N	25	25	25	25	25	25	25	25

Anmerkungen: Lik_prä=situative Fatigue vor mentaler Beanspruchung, Lik_post=situative Fatigue nach mentaler Beanspruchung, MFIS_tot=Modifizierte Fatigue Impact Scale, Gesamtwert, ADS-L=Allgemeine Depressivitätsskala, Langform, STAI State_prä=State-Trait-Angstinventar, State-Skala vor mentaler Beanspruchung, , STAI State_post=State-Trait-Angstinventar, State-Skala nach mentaler Beanspruchung, PUI 1=Pupillenunruheindex vor mentaler Beanspruchung, PUI 2=Pupillenunruheindex nach mentaler Beanspruchung

** . Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig)

* . Die Korrelation ist auf dem 0.05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 23: Nonparametrische Korrelationen (Spearman-Rho) zwischen Pupillenunruheindex vor und nach mentaler Beanspruchung und den Selbstbeurteilungsskalen zur Fatigue, Angst und Depressivität für die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen

	Lik_pra	Lik_post	MFIS_tot	ADS-L	STAI-State_pra	STAI-State_post	PUI 1	PUI 2
Lik_pra	1.00	.464**	.371*	.151	.197	.262	.488*	.261
Sig.	.	.010	.044	.426	.296	.162	.013	.208
N	30	30	30	30	30	30	25	25
Lik_post	.464**	1.00	.456*	.051	-.060	.074	.033	.131
Sig.	.010	.	.011	.789	.753	.696	.875	.532
N	30	30	30	30	30	30	25	25
MFIS_tot	.371*	.456*	1.00	.442*	.182	.428*	.207	.244
Sig.	.044	.011	.	.014	.336	.018	.320	.240
N	30	30	30	30	30	30	25	25
ADS-L	.151	.051	.442*	1.00	.313	.514**	.124	.006
Sig.	.426	.789	.014	.	.092	.004	.555	.979
N	30	30	30	30	30	30	25	25
STAI-State_pra	.197	-.060	.182	.313	1.00	.692**	.294	.382
Sig.	.296	.753	.336	.092	.	.000	.154	.059
N	30	30	30	30	30	30	25	25
STAI-State_post	.262	.074	.428*	.514**	.692**	1.00	.130	.058
Sig.	.162	.696	.018	.004	.000	.	.537	.783
N	30	30	30	30	30	30	25	25
PUI 1	.488*	.033	.207	.124	.294	.130	1.00	.660**
Sig.	.013	.875	.320	.555	.154	.537	.	.000
N	25	25	25	25	25	25	25	25
PUI 2	.261	.131	.244	.006	.382	.058	.660**	1.00
Sig.	.208	.532	.240	.979	.059	.783	.000	.
N	25	25	25	25	25	25	25	25

Anmerkungen: Lik_pra=situative Fatigue vor mentaler Beanspruchung, Lik_post=situative Fatigue nach mentaler Beanspruchung, MFIS_tot=Modifizierte Fatigue Impact Scale, Gesamtwert, ADS-L=Allgemeine Depressivitätsskala, Langform, STAI State_pra=State-Trait-Angstinventar, State-Skala vor mentaler Beanspruchung, , STAI State_post=State-Trait-Angstinventar, State-Skala nach mentaler Beanspruchung, PUI 1=Pupillenunruheindex vor mentaler Beanspruchung, PUI 2=Pupillenunruheindex nach mentaler Beanspruchung
 **. Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig)
 *. Die Korrelation ist auf dem 0.05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 24: Mittlere Abweichung der Pupillendurchmesser während PUI 1: Deskriptive Kennwerte der Pupillenweite über die 8 Messzeitpunkte (Fenster 1-8)

	MS-Gruppe (N=25) MW ± SD	Kontrollgruppe (N=25) MW ± SD
1. Fenster	.0715 ± .1155	.0674 ± .0793
2. Fenster	.0253 ± .1347	.0266 ± .1348
3. Fenster	.0004 ± .0873	-.0229 ± .0504
4. Fenster	-.0340 ± .0921	-.0262 ± .0605
5. Fenster	-.0466 ± .1367	-.0113 ± .0308
6. Fenster	-.0518 ± .1315	-.0163 ± .0334
7. Fenster	.0012 ± .0754	-.0194 ± .0362
8. Fenster	.0173 ± .0844	-.0177 ± .0539

Anmerkungen: N=Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MS=Multiple Sklerose

Tabelle 25: Mittlere Abweichung des Pupillendurchmessers während PUI 2: Deskriptive Kennwerte der Pupillenweite über die 8 Messzeitpunkte (Fenster 1-8)

	MS-Gruppe (N=25) MW±SD	Kontrollgruppe (N=25) MW±SD
1. Fenster	.0091 ± .0689	.0003 ± .0669
2. Fenster	.0159 ± .0482	.0033 ± .0449
3. Fenster	.0028 ± .0568	-.0058 ± .0668
4. Fenster	.0168 ± .0491	.0051 ± .0384
5. Fenster	.0018 ± .0353	-.0047 ± .0486
6. Fenster	-.0114 ± .0279	-.0084 ± .0447
7. Fenster	-.0021 ± .0856	-.0072 ± .0376
8. Fenster	-.0347 ± .0847	-.0006 ± .0633

Anmerkungen: N=Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung MS=Multiple Sklerose

Tabelle 26: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser bei PUI 1. Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit bzw. Fenster (Messwiederholung)

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit	6.81	2.40	105.51	.001
Gruppe	0.02	1.00	44.00	.897
Zeit * Gruppe	0.95	2.40	105.51	.404

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Tabelle 27: Trendanalyse: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser bei PUI 1. Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und Zeit bzw. Fenster (Messwiederholung)

Varianzquelle	Trend- analyse	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanz- prüfung p ≤
Zeit	Linear	7.34	1.00	44.00	.010
	Quadratisch	11.72	1.00	44.00	.001
	Kubisch	0.65	1.00	44.00	.425
Zeit * Gruppe	Linear	0.05	1.00	44.00	.823
	Quadratisch	1.00	1.00	44.00	.323
	Kubisch	2.42	1.00	44.00	.127

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Tabelle 28: Mittlere Abweichungen der Pupillendurchmesser während PUI 2. Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe und durchschnittlicher Abweichung des Pupillendurchmessers (Messwiederholung)

Varianzquelle	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung p ≤
Zeit (Pupillen- durchmesser)	1.61	3.14	141.30	.188
Gruppe	.013	1.00	45.00	.911
Zeit * Gruppe	.93	3.14	141.30	.431

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Tabelle 29: Trendanalyse: Mittlere Abweichung des Pupillendurchmessers während PUI 2. Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe Zeit bzw. Fenster (Messwiederholung)

Varianzquelle	Trend-analyse	F	df Treatment	df Fehler	Signifikanzprüfung $p \leq$
Zeit	Linear	2.44	1.00	45.00	.126
	Quadratisch	0.79	1.00	45.00	.380
	Kubisch	0.30	1.00	45.00	.588
Zeit * Gruppe	Linear	1.39	1.00	45.00	.245
	Quadratisch	1.37	1.00	45.00	.248
	Kubisch	0.12	1.00	45.00	.732

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, F=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit
Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser

Tabelle 30: Amplitudenspektrum ≤ 0.8 Hz vor und nach kognitiver Beanspruchung. Verteilungsfreie Analyse im zweifaktoriellen Messwiederholungsdesign mit den Faktoren Gruppe und Zeit

Varianzquelle	H	df	Signifikanzprüfung $p \leq$
Zeit	0.003	1.00	.956
Gruppe	4.514	1.00	.340
Zeit * Gruppe	2.38	1.00	.123

Anmerkungen: df=Freiheitsgrade, H=Prüfgröße, p=Irrtumswahrscheinlichkeit

Tabelle 31: Pupillometrie: Deskriptive Kennwerte des Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz (Fenster 1-8) während der 11-Minuten-Messung vor mentaler Beanspruchung

	MS-Gruppe (N=25) Med. \pm IQA	Kontrollgruppe (N=25) Med. \pm IQA
1. Fenster	2.20 \pm 9.27	1.28 \pm 1.51
2. Fenster	2.19 \pm 20.69	2.40 \pm 2.09
3. Fenster	2.88 \pm 13.81	3.69 \pm 11.60
4. Fenster	3.98 \pm 14.95	4.74 \pm 5.04
5. Fenster	4.10 \pm 44.75	2.63 \pm 2.30
6. Fenster	7.48 \pm 58.12	3.68 \pm 4.40
7. Fenster	6.05 \pm 11.57	4.71 \pm 6.31
8. Fenster	7.23 \pm 37.73	4.82 \pm 12.29

Anmerkungen: N=Anzahl, Med.= Median,
IQA= Interquartilabstand

Tabelle 32: Pupillometrie: Deskriptive Kennwerte des Amplitudenspektrums ≤ 0.8 Hz (Fenster 1-8) während der 11-Minuten-Messung nach mentaler Beanspruchung

	MS-Gruppe (N=25) Med. \pm IQA	Kontrollgruppe (N=25) Med. \pm IQA
1. Fenster	2.67 \pm 6.05	1.89 \pm 2.15
2. Fenster	3.03 \pm 6.29	2.42 \pm 2.62
3. Fenster	2.77 \pm 4.59	2.86 \pm 2.92
4. Fenster	3.44 \pm 6.06	2.65 \pm 3.58
5. Fenster	4.70 \pm 8.56	3.79 \pm 5.18
6. Fenster	3.52 \pm 12.97	4.06 \pm 8.15
7. Fenster	4.35 \pm 9.84	3.30 \pm 8.13
8. Fenster	3.91 \pm 38.03	2.80 \pm 4.09

Anmerkungen: N=Anzahl, Med.= Median,
IQA= Interquartilabstand

Tabelle 33: Pupillometrie: Deskriptive Kennwerte der mittleren Abweichungen der Pupillendurchmesser über die 9 Messzeitpunkte (PASAT-Darbietungen und Ruhephasen)

	MS-Gruppe (N=30) MW \pm SD	Kontrollgruppe (N=30) MW \pm SD
Ruhe 1	-.160 \pm .038	-.008 \pm .420
PASAT 1	.100 \pm .075	.073 \pm .041
Ruhe 2	.003 \pm .026	-.001 \pm .026
PASAT 2	.104 \pm .057	.078 \pm .043
Ruhe 3	-.003 \pm .025	-.005 \pm .025
PASAT 3	.100 \pm .055	.078 \pm .049
Ruhe 4	.010 \pm .026	.002 \pm .015
PASAT 4	.120 \pm .056	.088 \pm .050
Ruhe 5	.007 \pm .040	.014 \pm .025

Anmerkungen: N=Anzahl, MS= Multiple Sklerose, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Tabelle 34: Parametrische Korrelationen (Pearson) zwischen PASAT-Ergebnissen und aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen für die Gruppe der MS-Patienten

	PASAT1	PASAT2	PASAT3	PASAT4	Mean_P1	Mean_P2	Mean_P3	Mean_P4
PASAT1	1.00	.886**	.874**	.844**	.236	.322	.256	.467**
Sig.	.	.000	.000	.000	.209	.082	.197	.008
N	30	30	30	30	30	30	30	30
PASAT2	.886**	1.00	.933**	.914**	.263	.285	.233	.421*
2Sig.	.000	.	.000	.000	.161	.127	.243	.020
N	30	30	30	30	30	30	30	30
PASAT3	.874**	.933**	1.00	.893**	.276	.351	.265	.498**
Sig.	.000	.000	.	.000	.140	.057	.181	.005
N	30	30	30	30	30	30	30	30
PASAT4	.844**	.914**	.893**	1.00	.218	.260	.146	.364*
Sig.	.000	.000	.000	.	.248	.165	.466	.048
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P1	.236	.263	.276	.218	1.00	.848**	.571**	.545**
Sig.	.209	.161	.140	.248	.	.000	.002	.002
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P2	.322	.285	.351	.260	.848**	1.00	.762**	.709**
Sig.	.082	.127	.057	.165	.000	.	.000	.000
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P3	.256	.233	.265	.146	.571**	.762**	1.00	.759**
Sig.	.197	.243	.181	.466	.002	.000	.	.000
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P4	.476**	.421*	.498**	.364*	.545**	.709**	.759**	1.00
Sig.	.008	.020	.005	.048	.002	.000	.000	.
N	30	30	30	30	30	30	30	30

Anmerkungen: PASAT1-PASAT4: Paced Auditory Serial Addition Task, Anzahl richtig gelöster Items, Mean P1-Mean P4= mittlere Abweichung der Pupillendurchmesser unter PASAT-Darbietung der Durchgänge 1-4 (Baseline korrigiert)

** . Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig)

* . Die Korrelation ist auf dem 0.05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Tabelle 35: Parametrische Korrelationen (Pearson) zwischen PASAT-Ergebnissen und aufgabenkorrelierten Pupillenreaktionen für die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen

	PASAT1	PASAT2	PASAT3	PASAT4	Mean_P1	Mean_P2	Mean_P3	Mean_P4
PASAT1	1.00	.511**	.411*	.406*	-.391*	-.383*	-.109	-.233
Sig.	.	.004	.024	.026	.033	.037	.568	.215
N	30	30	30	30	30	30	30	30
PASAT2	.511**	1.00	.529**	.511**	-.356	-.123	.121	.031
2Sig.	.004	.	.003	.004	.054	.516	.523	.872
N	30	30	30	30	30	30	30	30
PASAT3	.411*	.529**	1.00	.614**	-.271	-.370*	-.155	-.211
Sig.	.024	.003	.	.000	.147	.044	.412	.262
N	30	30	30	30	30	30	30	30
PASAT4	.406*	.511**	.614**	1.00	-.261	-.275	-.231	-.420*
Sig.	.026	.004	.000	.	.163	.141	.219	.021
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P1	-.391*	-.356	-.271	-.261	1.00	.774**	.483**	.491**
Sig.	.033	.054	.147	.163	.	.000	.007	.006
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P2	-.383*	-.123	-.370*	-.275	.774**	1.00	.737**	.721**
Sig.	.037	.516	.044	.141	.000	.	.000	.000
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P3	-.109	.121	-.155	-.231	.483**	.737**	1.00	.826**
Sig.	.568	.523	.412	.219	.007	.000	.	.000
N	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean_P4	-.233	.031	-.211	-.420*	.491**	.721**	.826**	1.00
Sig.	.215	.872	.262	.021	.006	.000	.000	.
N	30	30	30	30	30	30	30	30

Anmerkungen: PASAT1-PASAT4: Paced Auditory Serial Addition Task, Anzahl richtig gelöster Items, Mean P1-Mean P4= mittlere Abweichung der Pupillendurchmesser unter PASAT-Darbietung der Durchgänge 1-4 (Baseline korrigiert)

** . Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig)

* . Die Korrelation ist auf dem 0.05 Niveau signifikant (zweiseitig)

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Groß
Vorname	Rüdiger
Geburtsdatum / Geburtsort	20.12.1964 in Hamburg
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1971 - 1975	Grundschule Hamburg-Eidelstedt
1975 - 1984	Albrecht-Thaer-Gymnasium Hamburg Stellingen
Juni 1984	Abitur

Zivildienst

1984 - 1986	Neurologische Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
-------------	---

Berufsausbildung

1986 - 1989	Ausbildung zum examinierten Krankenpfleger im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Altona
-------------	--

Studium

1990 - 1997	Studium der Psychologie an der Universität Hamburg mit den Schwerpunkten Klinische Psychologie und Arbeits-Betriebs-und Organisationspsychologie
-------------	--

Diplomarbeit

„Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen bei Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose“

Therapieausbildung

Weiterbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten Oktober 1998 – Oktober 2003, Approbation als Psychologischer Psychotherapeut mit Fachkunde Verhaltenstherapie im Nov. 2003

Berufstätigkeit

Universität Hamburg	Juli 1997 - Mai 2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Psychologischen Institut I der Universität Hamburg (Prof. Dr. Pawlik)
---------------------	--

Neurologisches Zentrum der Segeberger Kliniken Gruppe	Seit Juni 2001 Tätigkeit als Leitender Psychologe
---	---

9 Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.