

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

&

Dem Institut für Neuroimmunologie und klinische Multiple Sklerose-Forschung des Universitätsklinikums

Hamburg-Eppendorf

Wissenschaftlicher Direktor: Prof. Dr. med. D. Kuhl

Okulomotorik- und Aufmerksamkeitsprüfung als objektive Diagnoseverfahren für Fatigue bei Multipler Sklerose

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Dorit Röhr

aus Grevesmühlen

Hamburg

Angenommen von der medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 05.05. 2015

Gedruckt mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. Martin Lambert

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. Maren Klemm

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Arbeitshypothese und Fragestellung.....	3
2 Einleitung.....	4
2.1 Multiple Sklerose.....	4
2.2 MS-Fatigue.....	6
2.2.1 Definition.....	6
2.2.2 Auslöser und Risikofaktoren.....	7
2.2.3 Ursachen von Fatigue.....	8
2.2.4 Diagnose und Erfassung von Fatigue.....	14
2.2.5 Therapie der Fatigue.....	16
2.2.6 Kognitive Störungen in der Multiplen Sklerose.....	17
2.2.7 Aufmerksamkeit und Fatigue.....	19
2.2.8 Fatigue und Augenbewegungen.....	21
2.3 Das okulomotorische System.....	22
2.3.1 Definition von Sakkaden.....	23
2.3.2 Charakteristika von Sakkaden.....	23
2.3.3 Neurophysiologie von Sakkaden.....	25
3 Material und Methoden.....	30
3.1 Stichprobenbeschreibung.....	30
3.1.1 Einschlusskriterien.....	31
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	31
3.2 Studienaufbau.....	31
3.2.1 Screening.....	32
3.2.2 Fragebögen.....	32
3.2.3 Neurologischer Status.....	35
3.2.4 Neuropsychologische Tests.....	35
3.2.5 Infrarot-Okulographie.....	37

3.3 Statistische Analyse.....	38
4 Ergebnisse.....	40
4.1 Demographische Daten.....	40
4.2 Fragebögen.....	41
4.3 TAP-Alertness.....	43
4.4 EDSS.....	44
4.5 IROG.....	45
4.6 Zusammenhang von Demographie, Fragebögen, TAP und IROG.....	48
4.6.1 Korrelationen zur TAP.....	48
4.6.2 Korrelationen zur IROG.....	49
5 Diskussion.....	50
6 Synthese und Ausblick.....	63
7 Literaturverzeichnis.....	65
8 Anhang.....	92
8.1 Abbildungen.....	92
8.2 Tabellen.....	105
9 Abkürzungsverzeichnis.....	108
10 Danksagung.....	111
11 Lebenslauf.....	112
12 Eidesstattliche Erklärung.....	113

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und erhebt den Anspruch, die häufigste Ursache für fortschreitende neurologische Behinderungen im jungen Erwachsenenalter zu sein. Das klinische Hauptkriterium der MS-Diagnose ist der Nachweis einer Dissemination von Entzündungsherden (Mc Donald et al. 2001). Aufgrund dieser Entmarkungsherde, welche im gesamten ZNS auftreten können, kann die MS nahezu jedes neurologische Symptom verursachen, wie beispielsweise das der Sehstörung, der Parästhesie, der Plegie und das der Fatigue.

In dieser Arbeit soll die Fatigue (auch das Fatigue-Syndrom) im Rahmen der neuroimmunologischen Erkrankung MS näher betrachtet werden.

Die Fatigue, ein Begriff aus dem französischen und englischen Sprachgebrauch, bedeutet übersetzt „Müdigkeit, Erschöpfung“ und wurde inhaltlich zunächst in den USA geprägt. Die Fatigue wird in der Medizin in unterschiedlichen Zusammenhängen verwendet und auch geographisch gesehen wird dieser Terminus differenziert benutzt. Von der Fatigue abzugrenzen ist das "Chronische Fatigue Syndrom" (CFS), welches auch als "Myalgische Encephalomyelitis“ bezeichnet wird. In Deutschland ist das CFS als eigenständige Erkrankung mit definiertem Symptomenkomplex, einer Skala zur Einteilung der Schweregrade und der ICD-10 Kodierung G 93.3 verzeichnet (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Fatigue ist das häufigste Symptom der MS und ebenfalls eines der schwerwiegendsten dieser Erkrankung. Etwa 50-93 % der Patienten mit einer diagnostizierten MS geben Fatigue an (u. a. Lerdal et al. 2007; Barak & Achiron 2006; Forbes et al. 2006; Krupp 2006; Iriarte et al. 2000) und 80 % der Patienten mit einer fortgeschrittenen MS berichten über eine schwere Fatigue (Egner et al. 2003).

In einer Studie, in welcher 656 Patienten mit einer MS zu ihren Symptomen befragt wurden, gaben insgesamt 78 % Fatigue als führendes Symptom an (Freal et al. 1984). Bei 56 % der Patienten ergab sich dadurch eine negative Beeinflussung in den Alltagsaktivitäten. Durch diese Zahlen wird ersichtlich, wie wichtig es ist, dieses Symptom frühzeitig zu diagnostizieren, so dass schnellstmöglich medikamentöse und/ oder alternative

Therapiemethoden zur Linderung der Beschwerden beitragen können. Es hat sich jedoch erwiesen, dass es schwer ist, Fatigue zu definieren und klinisch zu messen (Dittmer et al. 2004; Schwid et al. 2002). Etwa 30 verschiedene Untersuchungsansätze wurden erforscht, um Fatigue „messbar“ zu machen (Johnson 2008), ohne dass sich jedoch eine dieser Entwicklungen als eine definitive Methode etablieren konnte (Dittner et al. 2004; Kos et al. 2006; Schwid et al. 2002).

In dieser Arbeit sollen zwei Methoden zur objektiven Einschätzung der MS-Fatigue untersucht werden. Zum einen erfolgt eine Prüfung der Wachheit (Alertness) durch die Testbatterie zur Aufmerksamkeit (TAP). Es soll die Frage geklärt werden, ob bei dem Vorhandensein einer MS-Fatigue mehr Fehler in der TAP gemacht werden, als bei MS-Patienten, welche keine oder kaum Fatigue angeben. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob Fatiguepatienten in dieser Prüfung längere Reaktionszeiten als die MS-Patienten ohne Fatigue benötigen.

Zum anderen findet eine Messung schneller, horizontaler Augenbewegungen (den so genannten Sakkaden) mit der Infrarotokulographie (IROG) mit einer Untersuchungsdauer von etwa 20 Minuten statt. Die Frage ist, ob MS-Patienten mit Fatigue eine Verlangsamung der sakkadischen Augenbewegungen zeigen und schneller ermüden.

2 Einleitung

2.1 Multiple Sklerose

Die MS ist eine chronisch entzündliche Entmarkungserkrankung des ZNS. In der Mehrheit der Fälle bricht die Krankheit zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr aus. Selten tritt sie jedoch schon im Kindes- bzw. Jugendalter oder nach dem 60. Lebensjahr auf (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2009). In Deutschland leiden ca. 15 von 100000 Menschen unter einer Form der MS. Dies macht eine Gesamtzahl von deutschlandweit etwa 67000 bis 122000 Betroffenen aus. Die Prävalenz liegt bei etwa 149 Erkrankten pro 100000 Einwohnern (Hein & Hopfenmüller 2000). Weltweit ergeben Statistiken eine Zahl von ca. 2.5 Millionen Menschen, wobei Frauen doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Landwehr 2007, ZKS-MS).

Pathophysiologisch ist die Krankheit gekennzeichnet durch herdförmige, disseminierte Entmarkungen im ZNS. T-Lymphozyten verursachen im Gehirn nach Verlassen der Blutbahn eine Entzündungsreaktion durch das Zusammentreffen mit Makrophagen. Diese sogenannten Helferzellen sammeln entsorgte Proteine auf und präsentieren diese den T-Lymphozyten. Damit werden diese aktiviert und sorgen über den Ausstoß von Boten- und Abwehrstoffen für eine Entzündungsreaktion im Körper. Aber auch andere Immunzellen, wie die Mikroglia präsentieren den T-Lymphozyten Eiweißstoffe und führen somit zu deren Aktivierung. Man fand heraus, dass noch vor dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome eben erwähnte Aktivierungsprozesse der T-Lymphozyten für den Ausbruch der MS verantwortlich sind (Lodygin et al. 2013).

Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher noch nicht hinreichend geklärt, pathogenetisch geht man von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung aus. Unter anderem werden genetische (Gregory et al. 2007; Lundmark et al. 2007; Marrosu 2007; Sawcer 2008), infektiöse (Dyment et al. 2006; Banwell et al. 2007; Alotaibi et al. 2004; Kurtzke et al. 1979 & 1993) sowie hygienische Faktoren (Ponsonby et al. 2005), aber auch Störungen im Vitamin D-Stoffwechsel (Van der Mei et al. 2003; Kromann & Green 1980; Deutch et al. 2007) und das Rauchen (Hawkes 2007; Riise et al. 2003; Pauli & Reindl 2008; Sundström & Nyström 2008) als ursächlich diskutiert. Bei der MS zeigen sich verschiedene Verlaufsformen. Die häufigste Form ist die schubförmig remittierende MS (RRMS), welche

ca. 80 % der Gesamtfälle ausmacht und durch wiederkehrende Episoden von Symptomen mit folgender Remission (den so genannten Schüben) gekennzeichnet ist. In etwa der Hälfte der Fälle entwickelt sich nach 10-15 Jahren eine sekundär progrediente MS (SPMS) (Weinshenker et al. 1989).

Eine weitere Form ist die primär chronische MS (PPMS) mit ca. 15 % der Fälle, bei welcher die Symptomatik im Laufe der Jahre progredient ist (Thompson et al. 1997). Es treten keine Schübe oder Remissionen auf. Periodisch kann es hier zur Stabilisierung oder Besserung der Symptomatik kommen.

2.2 MS-Fatigue

2.2.1 Definition

Eine klinisch signifikante MS-Fatigue wird definiert als Grad der Beeinträchtigung, welcher so dominant ist, dass er funktionelle Aktivitäten oder die Lebensqualität einzuschränken vermag (Bakshi et al. 2003).

„Die Schwierigkeit bei der Initiierung oder dem Aufrechterhalten freiwilliger Aktivitäten“ lautet eine allgemeine Definition der Fatigue (Chaudhuri & Behan 2004). In ihrem Review differenzieren die Autoren die Fatigue in eine zentrale und eine periphere bzw. muskuläre Fatigue.

Die zentrale Fatigue wird weiterhin unterteilt in eine kognitiv/mentale und eine physische Fatigue. Die zentrale Fatigue spielt bei der Symptomatik der MS eine wichtige Rolle. Häufig ist sie assoziiert mit Läsionen von Leitungsbahnen im ZNS, welche mit Aufmerksamkeit und Wachheit zusammenhängen. Zu diesen Leitungsbahnen zählen das retikuläre und das limbische System sowie die Basalganglien. Im kognitiv/mental Bereich zeigen sich Auswirkungen der MS-Fatigue besonders in den Bereichen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Merkfähigkeit und der gesamten geistigen Leistungsfähigkeit. Diese Beeinträchtigungen können einzeln oder kombiniert auftreten. Zudem ist häufig das visuelle und verbale Gedächtnis sowie das Abrufen von Problemlösungsstrategien eingeschränkt (Barak & Achiron 2006; Krupp & Elkins 2000). Die kognitive Komponente ist oft die am meisten belastende Komponente, da die Patienten sich in ihrer Fähigkeit eingeschränkt sehen,

die Konzentration aufrecht zu erhalten und Gedächtnisaufgaben zu bewältigen (Chaudhuri & Behan 2004).

Kognitive Prozesse sind Vorgänge im Gehirn, welche eine höhere Ebene der Verarbeitung, eine höhere Hirnleistung benötigen. Neben dem Aufrechterhalten von Aufmerksamkeit zählen zum Beispiel das Lernen, Erkennen, Vergleichen, Nachdenken, Problemlösen, Entscheiden oder Planen zu den kognitiven Funktionen im Gehirn (Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik 2014).

2.2.2 Auslöser und Risikofaktoren der MS-Fatigue

Die Fatigue kann in allen Stadien, unabhängig von der Dauer einer MS (Iriarte et al. 2000; Kroencke et al. 2000; Gottschalk et al. 2005) und bei jeder Unterform auftreten (Bakshi et al. 2003). Sie tritt oft bei den frühen Stadien einer MS auf und ist häufig das führende Symptom (Gottschalk et al. 2005). Einige Studien zeigen, dass Patienten einer PPMS sowie einer RRMS gleichartig vom Symptom der Fatigue betroffen sein können (Forbes et al. 2006; Kroencke et al. 2000). In anderen Studien wurde ein gehäuftes Auftreten der MS-Fatigue bei der PPMS und der SPMS gegenüber der RRMS festgestellt (Patrick et al. 2009; Leocani et al. 2008).

Bezüglich des Einflusses des Schweregrades auf eine MS-Fatigue gibt es ebenso verschiedene Studienergebnisse. Häufig wurde kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Behinderung, der Schwere der Erkrankung und der Ausprägung der Fatigue hergestellt (Forbes et al. 2006; Kroencke et al. 2000; Krupp et al. 1988; Vercoulen et al. 1996; Fisk et al. 1994; Gottschalk et al. 2005; Branas et al. 2000). Andere Studien widerlegten diese Hypothese (Barak & Achiron 2006; Egner et al. 2003; Bergamaschi et al. 1997; Colosimo et al. 1995; Kroencke et al. 2000; Pellicano et al. 2010; Tola et al. 1998). In einer Studie von Pellicano et al. 2010 korrelierte die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS, s. Anhang Abb. 1), ein Score zur subjektiven Erfassung von Fatigue, in den physischen und den psychosozialen Komponenten mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS). Hingegen wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem EDSS-Score und der kognitiven Komponente der MFIS festgestellt. Dies könnte daraufhin weisen, dass das Ausmaß der körperlichen Behinderung nur einige Mechanismen der Fatigue beeinflusst. Laut der Ergebnisse einiger Studien können Faktoren wie Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und Rasse zur Wahrscheinlichkeit der

Entwicklung einer Fatigue beitragen (Carrierie-Kohlmann et al. 2003; Lerdal et al. 2003). In anderen Studien wiederum wurde kein Zusammenhang zwischen Rasse, Geschlecht (Barak & Achiron 2006; Lerdal et al. 2003; Colosimo et al. 1995; Tola et al. 1998; Egner et al. 2003; Iriarte et al. 2000; Gottschalk et al. 2005), Alter (Barak & Achiron 2006; Iriarte et al. 2000; Kroencke et al. 2000; Gottschalk et al. 2005) und einer MS-Fatigue hergestellt.

Ebenso ergaben Untersuchungen hinsichtlich des Einflussfaktors „Schlaf“ unterschiedliche Resultate. Einerseits konnten keine Einflüsse des Schlafmusters (Iriarte et al. 2000; Taphoorn et al. 1993) auf eine MS-Fatigue festgestellt werden, in anderen Studien wurden jedoch Korrelationen zwischen einer Schlafstörung und der Fatigue gefunden (Bakshi et al. 2003; Kos et al. 2007; Stanton et al. 2006). So wurde zum Beispiel in einer Studie, bei welcher 200 frankokanadische MS-Patienten mit 100 Kontrollpersonen verglichen wurden, eine erhöhte Frequenz von Restless-Leg Syndromen beobachtet (Auger et al. 2005). In einer ähnlichen Studie zeigten sich bei 25 MS-Patienten (36 %) periodische Beinbewegungen im Schlaf, verglichen mit nur 8 % der Kontrollgruppe. Es wurden zwar keine Unterschiede in der Schlafarchitektur gefunden, jedoch ein signifikanter Abfall in der Schlafeffektivität bei MS-Patienten und eine erhöhte Wachheit beobachtet (Ferini-Strambi et al. 1994).

Erhöht wird das Risiko einer Fatigue durch die Einnahme verschiedener Medikamente (Bakshi et al. 2003; Oken et al. 2006) und bei Infektionen (Bakshi et al. 2003).

Eine Zunahme der Fatigue über den Tag zeigt sich in vielen Studien (Mills & Young 2007; Krupp et al. 2010; Leocani et al. 2008; Patrick et al. 2009; Comi et al. 2001).

Heiß-feuchtes Wetter ist ein umweltbedingter Faktor, welcher das Entstehen einer MS-Fatigue begünstigt (Bakshi 2003; Crayton et al. 2004; Mills & Young 2007; Leavitt et al. 2012; Bol et al. 2012). Von einigen MS-Patienten wurde über eine Zunahme der Fatigue nach Einnahme von heißen Getränken und Speisen berichtet (Flesner & Lindencroma 2002). Vice versa zeigten verschiedene Studien, dass die Fatigue bei Senkung der Körperkerntemperatur abnahm (Flesner & Lindencroma 2002, NASA/MS Cooling Study Group 2003). Es wird angenommen, dass die Nervenleitfähigkeit durch gekühlte Nerven verbessert und bei demyelinisierten Nerven, welche eher hohen Temperaturen ausgesetzt sind, verringert wird (Bakshi et al. 2003; NASA/MS Cooling Study Group 2003). So konnte festgestellt werden, dass die Fatigue bei akuten Infektionen (mit erhöhter Körpertemperatur) deutlicher ausgeprägt sein kann (Mills & Young 2007). Jedoch kann man schwer differenzieren, ob die Fatigue

durch eine akute Infektion oder durch eine aktive MS, bei welcher ebenfalls die Entzündungsparameter erhöht sein können, getriggert wird.

2.2.3 Ursachen von Fatigue

Leider jedoch gilt sowohl die Pathophysiologie, als auch die Ätiologie der Multiple Sklerose-assoziierten Fatigue im Wesentlichen als nicht geklärt. Bislang existieren etwa 5000 verschiedene, meist kleine Studien, welche z.B. Auffälligkeiten im Immunsystem, dem Energiestoffwechsel und den neuroendokrinen Funktionen untersuchen (Kos 2008). Das Geschlecht, psychosomatische Mechanismen, körperliche Behinderung oder Schlafstörungen scheinen Teilfaktoren zu sein (Bakshi et al. 2003). Häufig zeigen einzelne Studien Zusammenhänge, die andere nicht bestätigen. Somit ist es schwierig, allgemeingültige Aussagen hinsichtlich ihrer Entstehung zu treffen.

Es wurden zahlreiche periphere und zentrale Mechanismen als mögliche Quellen untersucht. Aufgrund der oft ausgeprägten Einschränkung im Alltag der Patienten mit MS-Fatigue, sehen sich viele Patienten gezwungen, eine Berentung zu beantragen, beziehungsweise sich wiederholt arbeitsunfähig schreiben zu lassen. In einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 2001 konnte u.a. die Fatigue als unabhängiger Prädiktor für die Lebensqualität (MSQOL-54) dargestellt werden (Amato et al. 2001).

Aufgrund der fehlenden Kenntnis zur Entstehung der MS-Fatigue ist es folglich schwierig, die Fatigue zu diagnostizieren und zu therapieren. Bisher gibt es noch keinen einfachen, „allgemein anerkannten Labortest“, mit dem man die Fatigue eindeutig erkennen könnte.

Im Folgenden sollen die Hauptkonzepte zur Ursachenforschung der MS-Fatigue dargelegt werden.

Dysregulation des Autonomen Nervensystems

In einer Studie wurde der Gesamteinfluss der autonomen, kardiovaskulären Dysregulation bezugnehmend auf Fatigue bei MS-Patienten untersucht (Merkelbach et al. 2001). 84 Patienten nahmen an der Studie teil, wobei 64 % von ihnen eine Fatigue angaben. Es wurden 5 verschiedene Tests zum autonomen Nervensystem und 3 Scores zur Erfassung von Fatigue durchgeführt. Die Beziehung zwischen Wahrnehmung der Fatigue und autonomen Funktionen konnte hier nicht bestätigt werden.

Eine weitere Studie diesbezüglich untersuchte verschiedene autonome Funktionen, unter anderem erfolgte die Einschätzung verschiedener, parasymphatisch regulierter Funktionen (Flachenecker et al. 2003). Die Überlegung war, dass die Fatigue der MS-Patienten durch eine verminderte adrenerge orthostatische Reaktion, bewirkt durch eine sympatho-vasomotorische Läsion mit einer intakten, vagalen Herzkontrolle ausgelöst wird. Aufgrund der schwachen Korrelation zwischen den autonomen Daten und den Fatigue-Scores, scheint die orthostatische Intoleranz nicht der einzige Faktor zu sein, welcher eine Fatigue fördern kann.

Neuroimmunologische Mechanismen

Eine Vielzahl von Studien haben bisher den Zusammenhang mit einer immunologisch vermittelten Fatigue untersucht, da eine Vielzahl anderer Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) oder die Rheumatoide Arthritis (RA) u. a. durch Veränderungen im Haushalt der Zytokine verursacht werden.

Bei verschiedenen Krankheitsbildern, welche häufig mit einer Fatigue einhergehen, konnte eine Erhöhung der im Blut zirkulierenden proinflammatorischen Zytokine gefunden werden. Beispielsweise war dies bei einigen viralen Infektionen (humanes Parvovirus B19) oder verschiedenen Krebsleiden (Bower et al. 2002; Kerr et al. 2001; Kurzrock R et al. 2001; Patarca et al. 2001; Flachenecker et al. 2004) der Fall.

In einer kleinen Studie wurde bei 15 MS-Patienten mit Fatigue und 15 MS-Patienten ohne Fatigue die Produktion proinflammatorischer (IFN- γ , TNF- α) und anti-inflammatorischer (IL-10) Zytokine verglichen. Bei der Gruppe mit Fatigue wurde durchschnittlich eine signifikant höhere IFN- γ sowie TNF- α Produktionskapazität als bei der Kontrollgruppe ohne MS-Fatigue festgestellt. Hingegen war die Produktion antiinflammatorischer Zytokine (IL-10) nicht maßgeblich unterschiedlich in beiden Gruppen (Heesen et al. 2006).

Neuroendokrine Mechanismen

Aufgrund des Zusammenspiels des Immunsystems und des endokrinen Systems ist ein weiterer Pfeiler in der Ursachenforschung der MS-Fatigue die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse). Eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine scheint hier eine Rolle zu spielen. Diese bewirken eine Abschwächung der Kortikoid-Rezeptor Signale und damit eine Störung der HPA-Achsen-Aktivität. Dies könnte das starke Gefühl von Fatigue bei den MS-Patienten hervorrufen (Gottschalk 2005; De Kloet et al. 1994;

Chaudhuri & Behan 2004). Wei et al. (1997) vermuten, dass eine Hochregulierung der HPA-Achse sekundär zu einem aktiven inflammatorischen Stimulus bei MS-Fatigue sei. Andere Studien konnten keine Korrelation zwischen der HPA-Achsen Aktivität und der Fatigue feststellen (Fassbender et al. 1998; Then Bergh et al. 1999; Heesen et al. 2002 & 2006). Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind möglicherweise durch die unterschiedlichen Studienpopulationen erklärt. Beispielsweise werden bei einigen Studien Patienten mit immunmodulatorischer und immunsuppressiver Medikation eingeschlossen, bei anderen Studien wiederum ausgeschlossen.

Hirnatrophie

In der Vergangenheit beschäftigten sich mehrere Studien mit der Fragestellung, ob eine Verbindung zwischen einer MS-Fatigue und einer Hirnatrophie oder einer Läsionslast in der T1- oder T2-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) besteht. Viele dieser Studien konnten diesbezüglich keinen Zusammenhang aufzeigen (Bakshi et al. 1999; Mainero et al. 1999; Roelcke et al. 1997; Van der Werf et al. 1998). Neuere Studien hingegen sehen eine Verbindung zwischen subjektiver Fatigue und kortikaler Atrophie der grauen Substanz bzw. dem Grad ihrer Perfusion (Pellicano et al; 2010; Inglese et al. 2007; Tellez et al. 2008; Niepel et al. 2006).

In einer Studie zeigte sich bei Patienten mit MS und bisher geringgradiger Behinderung, dass ein hoher Fatigue-Wert (FSS > 5, s. Anhang Abb. 2) mit einer vermehrten Hirnatrophie in Zusammenhang stand, welche in der MRT sichtbar war. Gemessen wurde die Korrelation zwischen der Fatigue und sowohl der weißen Substanz (Läsionslast und Atrophie), als auch der Entwicklung der grauen Substanz. Die Summe aus einer Schädigung der weißen und der grauen Substanz resultierte in einer Hirnatrophie, welche im konventionellen MRT sichtbar war. Tedeschi und Kollegen stellten die Hypothese auf, dass eine Destruktion der weißen und der grauen Substanz (gemessen über die Atrophie) ein Risikofaktor für die Fatigue darstellt (Tedeschi et al. 2007). Bei den MS-Patienten, die eine deutlich ausgeprägte Fatigue und einen geringen Grad an körperlicher Behinderung zeigten, wurde ein höheres Ausmaß der Atrophie der weißen und der grauen Substanz gemessen.

In einer aktuellen Kohortenstudie wurde das Ausmaß der Atrophie des Corpus Callosum bei 70 Probanden mit einer RRMS (40 % mit Fatigue, 60 % ohne Fatigue) über einen Zeitraum von etwa 5 Jahren untersucht (Yaldizli et al. 2011). Die FSS korrelierte mit einer Abnahme

des Volumens des Corpus Callosum. Longitudinale Untersuchungen degenerativer Marker könnten in diesem Zusammenhang in der Zukunft relevant werden.

Hirnmetabolismus und Konnektivität

Vorläufer dieser Studie waren Untersuchungen, in welchen erniedrigte Gamma-aminobutyric acid (GABA)-Spiegel und eine Minderexpression von mitochondrialen Genen bei MS-Patienten post mortem gefunden worden sind (Mc Donough et al. 2003). Diese Ergebnisse ließen die Vermutung zu, dass Patienten, welche eine primäre Fatigue mit zugrunde liegenden hirnmetabolischen Veränderungen entwickelten, für eine Entstehung neurodegenerativer Veränderungen empfänglich sein könnten (Marrie et al. 2005).

In einer Studie wurden über das Anlegen einer Magnetspule Muskeigenpotentiale (MEPs) an der quergestreiften Muskulatur produziert. Es konnte bei MS-Patienten mit Fatigue eine Abschwächung von inhibitorischen, intrakortikalen Kreisläufen gezeigt werden, also eine kortikale Disinhibition (u.a. Fernandez et al. 2013, Firmin et al. 2012).

Die kortikale Inhibition wird durch GABA reguliert und ist ein Parameter für die kortikale Erregbarkeit.

Der Thalamus ist eine Schaltstelle des komplexen Reentry-Kreislaufes, welcher den motorischen und prefrontalen Kortex mit den Basalganglien verbindet und welcher als Teil der Feedback-Schleife des limbischen Systems fähig ist, den kortikalen motorischen Output zu modulieren (u.a. Chaudhuri & Behan 2000).

Diese Ergebnisse passen zu den Veränderungen, welche hinsichtlich des frontalen Kortex' und der Basalganglien bei MS-Fatigue Patienten herausgefunden worden sind (Roelcke et al. 1997), sowie zu vorangegangenen elektrophysiologischen Untersuchungen (Sandroni et al. 1992; Sheean et al. 1997; Leocani et al. 2001). Sie stellten die Vermutung auf, dass sowohl die Funktionalität des primären Motorkortex, als auch die Leitung entlang der primären afferenten oder efferenten Bahnen bei MS-Fatigue Patienten normal sind (Sandroni et al. 1992; Sheean et al. 1997), sich indessen Abweichungen in den kortiko-kortikalen und kortiko-subkortikalen Kreisläufen, welche in die Planung motorischer Aufgaben einbezogen sind, nachweisen lassen (Sheean et al. 1997; Leocani et al. 2001).

Fatigue und Depression

Etwa 50 % der MS-Patienten leiden unter einer depressiven Symptomatik (Arnett et al. 2006). Mögliche Formen sind eine Depression als Reaktion des Betroffenen auf den chronischen, den Alltag behindernden Krankheitsprozess oder eine direkt durch den Krankheitsprozess im Gehirn getriggertes Geschehen. Frühere Studien zeigten häufig nur einen geringen Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue (siehe bei Siegert & Abernethy 2005). Eine der ersten Studien, welche einen geringen Zusammenhang zwischen der Schwere der Fatigue und einer Depression postulierte, wurde bei 139 MS-Patienten durchgeführt (Schwartz et al. 1996).

Eine Studie mit höherer Relevanz findet sich bei Ford et al. (1998). Zudem wurde hier zwischen mentaler, physischer und totaler Fatigue unterschieden. In ihren Untersuchungen korrelierte die mentale Fatigue stark mit Angst und Depression, hingegen zeigte die physische Fatigue weder Korrelationen mit Depression noch mit Angst.

In einer anderen Studie korrelierten Depression und Fatigue stark miteinander, zudem waren das Auftreten von Depression und körperlicher Behinderung hoch signifikante Prädiktoren für eine Fatigue bei MS-Patienten (Kroencke et al. 2000).

Fatigue und Schlafstörungen

Etwa 50 % der MS-Patienten berichten über Schlafstörungen. Dies betrifft sowohl das Einschlafen, als auch das Durchschlafen (Bamer et al. 2008; Tachibana et al. 1994).

Bei den so genannten Durchschlafstörungen wacht der Betroffene ein oder mehrmals in der Nacht aufgrund von beispielsweise Schmerzen, Muskelspasmen, periodischen Rumpfbewegungen, Nykturie und Angst auf (Tachibana et al. 1994; Bamer et al. 2010).

In einer Studie wurden 60 MS-Patienten angehalten, ein 7-tägiges Schlaftagebuch zu führen, sowie die FSS und die ESS (Epworth Sleepiness Scale) zu bearbeiten. Es zeigte sich, dass Fatigue-Patienten vor allem an einer mittelgradigen Insomnie leiden (maximal 2-maliges Aufwachen in der Nacht), welche häufig durch eine Nykturie bedingt ist (Stanton et al. 2006).

2.2.4 Diagnose und Erfassung von Fatigue

Erstmals wird der Begriff der Fatigue im 16. Jahrhundert verwendet und als eine "ermüdende Tätigkeit" formuliert (Barnett 2005). Im 19. Jahrhundert beschrieb der französische Arzt Duchene die Fatigue in seinem Artikel „Der Einfluss von Zugreisen auf die Gesundheitswesen“.

Die Objektivierung der Fatigue bei einem Patienten mit MS ist jedoch auch heute noch, zwei Jahrhunderte später, eine Herausforderung. Somit ging man mehr und mehr dazu über, die subjektive Einschätzung eines Patienten hinsichtlich der Fatigue auf Schätzskaleten festzuhalten. Im Laufe der Zeit wurden sowohl uni- als auch multidimensionale Skalen entwickelt, welche heute ein fester Bestandteil in der Diagnostik der Fatigue geworden sind.

Erstmalig wurde im Jahr 1956 ein unidimensionaler Fragebogen im Bereich der amerikanischen Luftwaffe entwickelt, die „Pearson Byars Feeling Checklist“ (Pearson 1957). Eine genaue Eingrenzung der Symptomatik ist Voraussetzung für eine möglichst optimale Erfassung des Erscheinungsbildes Müdigkeit. Es ist von Wichtigkeit, dass die Einschätzung der Fatigue auf mehreren Ebenen erfolgt.

Im Laufe der Zeit haben sich konzeptionell drei Subskalen zur Einschätzung der Fatigue herauskristallisiert: Eine physische Komponente, welche Erschöpfung und Schwäche erfassen soll, eine kognitive Komponente zur Beurteilung der Konzentrationsfähigkeit und Schläfrigkeit, sowie eine affektive Komponente zum Herausfiltern von Depressivität und Energieverlust.

Bei der Erfassung der Fatigue wird die FSS am häufigsten verwendet. Sie ist ein unidimensionaler Fragebogen mit neun Items und misst vorrangig die Schwere der Fatigue. Sie ist eine sensitive Methode, um klinische Verbesserungen der Fatigue anzuzeigen. Die Reliabilität des Tests zeigt sich über die Punktstabilität im zeitlichen Verlauf sowie über einen hohen Cronbach's Alpha, einem Wert zur Einschätzung der internen Konsistenz eines psychometrischen Tests (Krupp 1989). Die FSS ist nützlich, um Häufigkeit und Schwere der Fatigue zwischen Gesunden und Patienten mit Multipler Sklerose zu differenzieren (Valko 2008). Die FSS korreliert stark mit der Visuellen Analog Skala (VAS) (Induruwa et al. 2012). Ein weiterer unidimensionaler Fragebogen, die Fatigue Impact Scale for daily use (D-FIS), besteht aus acht Items und wurde aus der Fatigue Impact Scale (FIS) zur Bewertung des täglichen Allgemeinzustandes entwickelt (Fisk et al. 2002). Multidimensionale Fragebögen,

welche in der Diagnostik der MS-Fatigue Anwendung finden, sind vor allem die FIS (Fisk et al. 1994) bzw. deren neueste Version, die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) mit den 3 Subskalen psychosozial, kognitiv und physisch. Weiterhin werden die Checklist Individual Strength (CIS) (Vercoulen et al. 1994) mit den vier Subskalen subjektives Erleben von Fatigue, Konzentration, Motivation und physische Aktivität, der Fatigue Questionnaire mit den Dimensionen der mentalen und der physischen Fatigue (Chalder et al. 1993), die VAS für Müdigkeit (Lee et al. 1991), geteilt in die Dimensionen Energie und Fatigue verwendet. In einer weiteren Studie wurden 31 uni- als auch multidimensionale Fragebögen hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei MS, Apoplex und Morbus Parkinson untersucht. Die Ergebnisse vergangener Studien wurden miteinbezogen. Die multidimensionale Fatigue Scala for Motoric and Cognitive Functions (FSMC), eine Skala zur Einschätzung der motorischen und kognitiven MS-Fatigue, zeigte eine gute interne Konsistenz und Validität und der unidimensionale Fragebogen U-FIS (FIS) eine gute Reliabilität und Validität zur Erfassung der Krankheit MS.

Das Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose (WEIMuS), ein zweidimensionaler Fragebogen zur Einschätzung kognitiver und physischer Fatigue mit 17 Items, wurde im Jahr 2006 erstellt (Flachenecker et al. 2006). Er zeigte einen hohen Grad an Reliabilität (Cronbachs alpha: ca. 0.94).

Eine große Studie aus dem Jahr 2009 mit 309 MS-Patienten und 147 gesunden Kontrollen, legte ebenfalls dar, dass die FSMC eine hoch sensitive und spezifische Skala zur Detektion von Patienten mit einer MS-assoziierten Fatigue ist (Penner et al. 2009).

Es existieren eine Reihe weiterer sowohl uni- als auch multidimensionaler Fragebögen für das Symptom Fatigue, jedoch finden diese heutzutage in der Diagnostik der MS-Fatigue aufgrund ungenügender Validität, Reliabilität oder Spezifität keine Anwendung (u.a. Flachenecker et al. 2002; Iriarte et al. 1999; Mills et al. 2010; Mollaoglu & Ustun 2009; Tellez et al. 2005).

Zusammenfassend kann man sagen, dass unidimensionale Skalen häufig sehr kurz sind, da nur eine Dimension erfragt wird. Sie sind einfach zu bearbeiten und auszuwerten und somit nützlich als Maß in großen Studien oder als Screening-Instrument sind. Sie zeigen oft eine gute innere Konsistenz und eine gute Test-Retest Reliabilität. Multidimensionale Skalen sind hingegen länger, beinhalten jedoch auch eine detailliertere qualitative und quantitative Einschätzung der Fatigue. Idealerweise kann ein Fragebogen, unabhängig von der Einteilung in uni- und multidimensional, die Unterteilung der getesteten Patienten in Fatigue und

Non-Fatigue vornehmen (Dittner et al. 2004). Diese Einschätzung in Form von subjektiven Fragebögen und Skalen bildet bisher den Grundstein in der Diagnostik der Fatigue.

Auch wenn die Fragebögen in der Lage sind, eine möglichst genaue Erfassung der Fatigue vorzunehmen, so besteht doch ein Grundmessproblem, da sich die Fatigue während jedes Krankheitsverlaufes in unterschiedlicher Schnelligkeit und Intensität ausprägt. Inwieweit sie vom Einzelnen kognitiv verarbeitet und auch entsprechende Copingstrategien angewendet werden, ist individuell sehr verschieden. Ein Lösungsansatz wäre die longitudinale Messung der aktuellen Fatigue, da hier kognitive Verarbeitungsstrategien geringeren Einfluss auf die Wahrnehmung haben, als zum Beispiel bei Betrachtung eines zurückliegenden Zeitfensters.

2.2.5 Therapie der Fatigue

Bisher existiert, trotz der großen Auswahl von Behandlungsversuchen, kein Therapiestandard für die MS-Fatigue. Häufig muss es bei dem Versuch bleiben, für jeden einzelnen Patienten die bestmögliche Bewältigungsstrategie zu finden.

Zunächst ist es von Wichtigkeit, sekundäre Faktoren zu erkennen und zu behandeln, da diese eine Fatigue exacerbieren lassen können. Dazu gehören unter anderem Schlafstörungen, eine Depression, Infektionen, der Hypothyreoidismus und Schmerzen (Bakshi 2003; Crayton et al. 2004; Kos et al. 2007; Schwid et al. 2002).

In Frage kommen verschiedene Grundbehandlungsstrategien. Zum einen der pharmakologische und zum anderen der non-pharmakologische Ansatz. Zu letzterem zählen unter anderem die Verhaltenstherapie, Energie-Management Strategien, wie beispielsweise das Verlegen anstrengender Aktivitäten in den Vormittag und Zeit für Ruhestunden (Bakshi 2003), Aerobic (Petajan et al. 1996) und Ausdauertraining (Svensson et al. 1994), die Kühltherapie (Stolp-Smith et al. 1997; Flesner & Lindenchrona 2002; NASA/MS Cooling Study Group 2003), Meditation (Grossmann et al. 2010) und die stationäre und ambulante Rehabilitation (Di Fabio et al. 1998). Beispiele für alternative Therapiestrategien sind das Bienengift (Cerrato 1998), Cannabinoide, Akupressur, Akupunktur, Yoga, Meditation und die Behandlung mit schwachen elektromagnetischen Feldern (EMF) (Richards et al. 1997). Ihre Effektivität hinsichtlich großer MS-Populationen ist jedoch aufgrund der geringen Studiengröße, der kurzen Therapiedauer und der Patientenauswahl in den meisten Fällen nicht belegt (Lapierre & Hum 2007).

2.2.6 Kognitive Störungen in der Multiplen Sklerose

Schon Charcot (1868, 1877), welcher der MS ihren Namen gab, beschrieb unter anderem Gedächtnisschwächen, eine verlangsamte Konzeptbildung sowie eine allgemeine Minderung intellektueller und emotionaler Fähigkeiten bei MS-Patienten (König 2004). Lange Zeit fanden diese Beobachtungen keine oder nur wenig Resonanz. In den letzten beiden Jahrzehnten jedoch wurde den neuropsychologischen Defiziten bei der MS mehr Beachtung geschenkt, so dass in einer Reihe von Studien belegt wurde, dass etwa 45-65 % der MS-Patienten an einem kognitiven Defizit leiden (u. a. Arnett et al. 1997; Pelosi et al. 1997; DeSousa et al. 2002).

Die MS beeinflusst verschiedene Aspekte der kognitiven Funktionen, wie beispielsweise die der Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitungskapazität, exekutive Funktionen, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die des Langzeitgedächtnisses. Am stärksten beeinflusst scheinen die Verarbeitungsgeschwindigkeit, das visuelle Lernen und das Gedächtnis zu sein (aus Chiaravalotti & deLuca 2008).

Zentren zur Steuerung der Aufmerksamkeit und der Wachheit in unserem Gehirn liegen im Hirnstamm. Die Vigilanz kann als Vorbedingung für Aufmerksamkeit und effektive Wahrnehmung betrachtet werden (Trepel 1999). Während die *Formatio Retikularis* für die anhaltende (tonische) Wachheit zuständig ist, steuert der Thalamus, welcher ebenfalls über acetylcholinerge Projektionen angesteuert wird, die selektive (kurzfristig-phasische) Aktivierungserhöhung bei Aufmerksamkeitszuwendung (Birbaumer & Schmid 1999).

Der Thalamus als Teil der Basalganglien und größter Bereich des Zwischenhirns, welches zum Hirnstamm gehört, scheint ein kritisches Barometer für diffuse neuropathologische Schäden bei der MS zu sein. Er spielt als „Vermittlungsorgan“ eine große Rolle bei verschiedenen neurologischen Funktionen, wie den motorischen, sensorischen, integrativen und höheren kortikalen Funktionen. Ebenso wird die Augenbeweglichkeit und die Stellung im Raum beeinflusst.

Weiterhin ist der Thalamus an der Regulation von Schlaf und Wachheit, Gedächtnis, Emotionen, Bewusstsein, Wachheit und Aufmerksamkeit beteiligt (Minagar 2013). Über die kortikale Aktivierung leitet er sensorische Informationen an höhere kortikale Zentren weiter, welche die Aufmerksamkeit verarbeiten. Mit Aufmerksamkeit ist die selektive, fokussierte Aufmerksamkeit bei gleichzeitiger Unterdrückung von Störreizen gemeint, welche der

Konzentrationsfähigkeit entspricht. Die Aufmerksamkeit lenkt also die Fülle der Sinnesinformationen in einen überschaubaren Rahmen. Dies gilt speziell für das Sehen, an welchem viele Gehirnregionen beteiligt sind (Stangl 2012).

Schäden dieser Funktionen spiegeln sich häufig in kognitiven und mentalen Defiziten wieder (Houtchens et al. 2007; Rocca et al. 2010), insbesondere werden die Geschwindigkeit des Denkens und die Informationsverarbeitung beeinflusst (Minagar 2013). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich vor allem sowohl die physische als auch die kognitive Belastung auf die Aufmerksamkeitsleistung bei MS-Patienten auswirkt (Claros-Salinas et al. 2012). Patienten entwickeln früh Defizite in der Aufmerksamkeit, bevor es zu anderen kognitiven Defiziten kommt (Crivelli et al. 2012). Aufmerksamkeitsdefizite im Verlauf der MS sind somit möglicherweise ein Indikator für das Entstehen weiterer kognitiver Defizite. Zur Einschätzung von kognitiven Defiziten bei der MS erfolgt eine Erfassung von Wortflüssigkeit, räumlichem Gedächtnis und räumlichen Fähigkeiten, Arbeitsgedächtnis, Wortgedächtnis und exekutiven Funktionen (Chiaravalotti & DeLuca 2008).

In der Vergangenheit konnten Verbindungen zwischen der Läsionslast und der Hirnatrophie in der MRT (Fisniku et al. 2008) und dem Krankheitsverlauf der MS (Stevenson et al. 2002, Whitwell 2008) festgestellt werden. Ebenso wurden Korrelationen zwischen kognitiven Defiziten und Veränderungen in der MRT als auch der Hirnsonographie gezeigt. Beispielsweise korrelierten vergrößerte Ventrikel in der Hirnsonographie mit einem schlechterem Abschneiden in den Screening Tests für kognitive Störungen bei der MS, dem PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) und dem SDMT (Symbol Digit Modalities Test) (Berg et al. 2000c).

Weitere Studien führten zu ähnlichen Ergebnissen, welche die Ventrikelweiten und Hirnatrophie von MS-Patienten in der MRT bestimmten und diese Ergebnisse mit kognitiven Testbatterien verglichen (Benedict et al. 2006). Erweiterte Ventrikel und eine Hirnatrophie sind laut Aussage verschiedener Studien die Folge des "axonal loss", dem diffusen axonalen Schaden, welcher ein früher Marker von Krankheitsschwere und Krankheitsprogression der MS ist (Lanz et al. 2007, Losseff & Miller 1998).

Ebenso zeigten sich hinsichtlich der Veränderung der Basalganglien und kognitiver Defizite die stärkste Korrelation bei Hypointensitäten im Globus pallidus (als Teil des Nucleus lentiformis, Brass et al. 2006).

Kann eine Atrophie der Thalami somit zu der Entstehung einer MS-Fatigue, welche sich in der Abschwächung der Aufmerksamkeit äußern kann, beisteuern? Es wurden ausgedehnte axonale Dysfunktionen in der grauen Substanz sowie neurodegenerative Prozesse im striatothalamocorticalen System gefunden, diese insbesondere im hinteren parietalen Cortex (Tartaglia et al. 2004). Eine Atrophie im Caudatoputamen (Basalganglien) und noch stärker im posterioren, parietalen Cortex, korrelierte mit der kognitiven Domäne der MFIS. Je stärker die Abnahme des Putamenvolumens und der Dicke des mittleren Gyrus frontalis, desto niedriger war der Score im kognitiven Bereich der MFIS (Putamen: $r = -0.56$, $p < 0.001$; Caudatum: $r = -0.51$, $p < 0.001$; CTh-cortical thickness: mittlerer frontaler Gyrus: $r = -0.59$, $p < 0.001$; inferiorer parietaler Gyrus: $r = -0.61$, $p < 0.001$; infraparietaler Gyrus: $r = -0.59$, $p < 0.001$) (Calabrese et al. 2010). Calabrese sah eine deutliche Beziehung zwischen der Verbindung vom posterior-parietalem Striato-Cortex, dem Aufmerksamkeitsdefizit und der kognitiven Fatigue bei der MS. Er unterstützte die Hypothese, dass „Kognitives Fatigue“ Ausdruck eines Aufmerksamkeitsdefizites sein kann (auch Barak & Achiron 2006, Posner & Peterson 1990). Durch bildgebende Verfahren, wie beispielsweise der MRT, wurde entdeckt, dass sowohl in frühen, als auch in späten Stadien der Krankheit MS eine Schädigung der grauen Substanz stattfinden kann (Wegner et al. 2006; Lucchinetti et al. 2011; Dutta et al. 2011; Popescu et al. 2012; Hulst et al. 2011).

2.2.7 Aufmerksamkeit und Fatigue

Wie zuvor erwähnt, ist die Aufmerksamkeit eine kognitive Funktion, welche bei einer MS beeinträchtigt sein kann. Man unterscheidet 3 verschiedene Netzwerke in der Aufmerksamkeit: Wachheit, Orientierung und exekutive Kontrolle (Urbanek et al. 2010; Crivelli et al. 2012). Vor allem in der Wachheit zeigten sich signifikante Unterschiede von MS-Patienten zu gesunden Kontrollen, gemessen über einen Aufmerksamkeits-Netzwerk Test (Urbanek et al. 2010). Dieser Test ist ein computergestützter Aufmerksamkeitstest, über welchen die Alertness (Aufmerksamkeitsaktivierung), die Orientierung (selektive Aufmerksamkeit) und exekutive Aspekte der Aufmerksamkeit untersucht werden können (Frommelt & Lösslein 2002).

Man fand heraus, dass sich MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei einer neuropsychologischen Testung zwar in der Baseline nicht unterschieden, jedoch nach

mehreren Wiederholungen der Testreihe Einbußen in kognitiven Funktionen, wie beispielsweise im Wortgedächtnis, dem visuellen Gedächtnis und dem Planen von Aufgaben zeigten. Die Kontrollgruppe hingegen verbesserte sich in diesen Bereichen nach dieser vierstündigen neuropsychologischen Testreihe (Krupp et al. 2000). Jedoch berichteten beide Gruppen über eine gesteigerte mentale und physische Fatigue während der Tests. Einen Zusammenhang zwischen der Aufmerksamkeitsleistung (gemessen über die Tonische Alertness) und der Fatigue wurde ebenfalls gezeigt (Flachenecker & Meissner 2008; Weinges & Evers 2010).

In einer großen Studie mit 465 Probanden (Morrow et al. 2009) konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Fatigue (gemessen über die FSS) und einer ausgedehnten neuropsychologischen Testreihe festgestellt werden. Ob die FSS für die Einschätzung kognitiver Fatigue gut geeignet ist, stellen andere Studien in Frage (Heesen et al. 2010; Holtzer & Foley 2009). Sie postulieren die Verwendung der Subskala Kognition der MFIS, bei welcher die Fatigue deutlich mit der exekutiven Funktion korrelierte (Holtzer & Foley 2009). Ebenfalls konnte über die MFIS eine signifikante Verbindung zum Regensburger Wortflüssigkeitstest dargestellt werden (RWT), welcher die lexikale und semantische Wortflüssigkeit erfasst (Heesen et al. 2010). Diese ist ein Maß der exekutiven Funktion, eine kognitive Domäne, welche neben denen des Gedächtnisses und der Informationsverarbeitung häufig bei MS-Patienten beeinflusst ist (Benedict et al. 2006b). Zudem fand man heraus, dass sowohl die kognitive als auch die physische Anstrengung kognitives Fatigue zur Folge hat (Claros-Salinas et al. 2011). Hier wirkte sich eine physische Anstrengung deutlicher auf das Maß kognitiver Fatigue aus als eine kognitive Belastung.

Eine Erklärung für die Verbindung von Aufmerksamkeit und Ausprägung der Fatigue bei MS ist möglicherweise eine Schädigung von Hirnregionen, welche unter anderem für Aufmerksamkeit und Kognition zuständig sind (Sepulcre et al. 2009). Die Schwere der Fatigue korrelierte hier mit MS-Läsionen in der weißen Substanz (u.a. rechts parietotemporal) sowie mit Atrophien in kortikalen Arealen (u. a. dem präfrontalen, dorsolateralen Kortex), welche Schlüsselregionen für die Aufmerksamkeit darstellen (Buschmann et al. 2007; Gaffan et al. 2005). Räumliche Unaufmerksamkeit wurde durch eine Unterbrechung des rechten occipitofrontalen Fasciculus verursacht (Thiebaut de Schotten et al. 2005).

2.2.8 Fatigue und Augenbewegungen

Wie im obigen Abschnitt erwähnt, spielt das Sehen und damit die Koordination dieser Sinnesmodalität bei der Fokussierung der Aufmerksamkeit eine große Rolle. Viele Hirnregionen, welche für das Sehen notwendig sind, werden durch Erregungswellen (sogenannte Oszillationen) koordiniert, um kollektive Phänomene von Nervenverbänden aufeinander abzustimmen. Die Frequenz dieser Wellen bestimmt möglicherweise die Geschwindigkeit des menschlichen Denkens, man wechselt also die Aufmerksamkeit von einem zum nächsten Stimulus (Stangl 2012). Auch der Thalamus spielt neben der Steuerung der Aufmerksamkeit eine Rolle bei der Koordination der Augenbewegungen und der Stellung im Raum. Möglicherweise könnte damit eine im Rahmen der Diagnostik ablaufende Prüfung der Okulomotorik als so genanntes „Ablesegerät für isoliert auftretende Störungen der Aufmerksamkeit im Hirnstamm und im Thalamus“ nützlich sein, denn wie zuvor erwähnt, werden unter anderem Fehlfunktionen des Hirnstammes und des Thalamus mit der Fatigue in Verbindung gebracht (u. a. Minagar et al. 2013).

Andere Studien vermuten, dass die pathophysiologischen Mechanismen, welche für die Veränderungen dieser okulomotorischen Parameter verantwortlich sind, eher auf premotorischer Ebene als auf Hirnstammebene zu finden sind (Straube et al. 1997, PRSA et al. 2010). Diese premotorischen Prozesse spiegeln wahrscheinlich verschiedene corticale und cerebelläre Einflüsse wider, welche in einer abgeschwächten Fähigkeit, Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten, resultieren (Straube et al. 1997, Finke et al. 2012).

Einige Studien brachten verschiedene Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen Fatigue bzw. Vigilanz, Aufmerksamkeit, mentaler Beanspruchung und ihrer möglichen Beeinflussung von unter anderem sakkadischen Augenbewegungen hervor (Di Stasi et al. 2012; Hirvonen et al. 2010; Ahlstrom et al. 2013). Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Motivation und Aufmerksamkeit und der Sakkadenlatenz (Groner & Groner 1989; Findley & Walker 1999; Trappenberg et al. 2000). In anderen Studien wurde postuliert, dass die Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden (Peak Velocity) ein Indikator für Vigilanz und Beanspruchung sei (Bahill et al. 1975; Galley 1993 & 1998; Sirevaag & Stern 2000; Zils 2005; Schleicher 2008; Di Stasi et al. 2011 & 2013a). Galley stellte die Behauptung auf, dass die Peak Velocity ein Indikator für den Aktivitätsgrad einer Person ist.

Dies zeigte er in einer Studie bei Autofahrern mittels elektrookulographischer Messungen (Galley 1988).

Weiterhin wurde versucht, durch die Elektrookulographie (EOG) eine Minderung der Main-Sequence (insbesondere der Peak Velocity (PV)) bei mentaler Belastung zu verdeutlichen (Di Stasi et al. 2011). Durch eine Änderung der Aufgabenkomplexität und der Trainingsmenge konnten signifikante Effekte auf die PV, nicht jedoch auf die Dauer der Sakkaden aufgezeigt werden.

In einer aktuellen Studie wurden 12 Mitarbeiter eines chirurgischen Teams mit dem Eye Track Gerät (EOG) untersucht (Di Stasi et al. 2013b). Im Verlauf ihres 24-stündigen Dienstes wurde bei den Chirurgen die PV während zweier laparoskopischer OP-Simulationen vor und nach ihrer Rufbereitschaft getestet. Zusätzlich füllten die Probanden alle drei Stunden einen standardisierten Fragebogen zur Einschätzung der Fatigue aus. Die Daten zeigten, dass unter Anstrengung (Dienstbelastung) die subjektive Fatigue stieg und parallel dazu die PV sank. Damit zeigen die Autoren, dass die PV ein reliabler Parameter für subjektive Fatigue ist.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Untersuchung der Intaktheit internukleärer Verbindungen in Hinblick auf das Phänomen der primären zentralen Fatigue über die Testung von horizontalen Sakkaden (Matta et al. 2009). Die Autoren fanden heraus, dass MS-Patienten mit milder Internukleärer Ophthalmoplegie (INO) über eine Testdauer von 10 min stärker ermüdeten als MS-Patienten mit einer deutlicher ausgeprägten INO. Begründet liegt dies möglicherweise in adaptiven Mechanismen des visuellen Systems, welche sich hier ausbilden.

2.3 Das okulomotorische System

Das okulomotorische System besteht aus zwei voneinander unabhängigen supranukleären bzw. pränukeären Subsystemen, welche jedoch synergistisch agieren: dem Versions- und dem Vergenzsystem. Das Versionssystem ist verantwortlich für alle konjugierten Augenbewegungen und das Vergenzsystem für alle gegensinnigen Augenbewegungen.

Das Versionssystem beinhaltet wiederum das Sakkadensystem, das System der langsamen Folgebewegungen, das optokinetische System und das vestibuläre System. Allen Systemen gemeinsam ist die Endstrecke von den okulomotorischen Hirnnervenkernen zu den Augenmuskeln in Form infranukleärer Bahnen (Kaesmann 2005).

Grundlage für die Funktionalität der okulomotorischen Systeme ist der periphere okulomotorische Apparat. Dieser beinhaltet die Augenmuskeln mit seinen Augenmuskelaktionen sowie die optomotorischen Hirnnerven. Vier separate pränukleäre, okulomotorische Systeme sind für die Augenbewegungen zuständig, von denen jedes differenzierte neurophysiologische Merkmale aufweist und zum größten Teil separate neuroanatomische Bahnen hat (Kaesmann 2005). Diese Augenbewegungssysteme generieren verschiedene Augenbewegungsarten: Sakkaden, langsame Folgebewegungen, vestibulookuläre Augenbewegungen und Vergenzbewegungen. Das Auge hat für seine Bewegung den horizontalen, den vertikalen und den torsionellen Freiheitsgrad.

Da diese Arbeit sich unter anderem mit der Analyse schneller Augenbewegungen, den sogenannten Sakkaden (Fast Eye Movements-FEM) näher beschäftigt, soll eine ausführlichere Darstellung dieser im nächsten Abschnitt erfolgen.

2.3.1 Definition von Sakkaden

Sakkaden sind die bislang am ausführlichsten und detailliertesten untersuchten Augenbewegungen (Hepp & Mitarbeiter 1989; Henn 1992; Sharpe 1998; Straumann & Henn 1998; Leigh & Zee 2006; Ramat et al. 2007). Sie sind sprungartige, rasche, konjugierte, willkürlich oder unwillkürlich ausgelöste Augenbewegungen. Willkürliche Sakkaden erfolgen mit der Intention auf eine zielgerichtete Handlung hin, wie zum Beispiel die Reaktion auf akustische und visuelle Reize. Eine Unterteilung der Willkürsakkaden erfolgt in Expresssakkaden, Memory-Sakkaden, prädiktive Sakkaden und Antisakkaden. In dieser Arbeit sollen vornehmlich die prädiktiven (vorhersehbaren) Sakkaden untersucht werden, welche die Augen zu einem Sehziel bewegen, dessen Erscheinen zu erwarten war.

Ein Beispiel für das Auftreten von prädiktiven Sakkaden im Alltag ist das Lesen eines Textes (s. Anhang Abb. 3). Hier wechseln sich Sakkaden und Fixationen ab.

2.3.2 Charakteristika von Sakkaden

Geschwindigkeit, Amplitude und Dauer

Zu Beginn einer Sakkade erfolgt die Phase der Beschleunigung (acceleration; Abk. acc). Die maximale Geschwindigkeit (Peak Velocity: V_{peak}) wird zwischen dem ersten Drittel und der

Mitte des Ablaufs einer Sakkade erreicht. Sie ist nicht willkürlich steuerbar und wird mathematisch durch die Formel $V_{\text{peak}} = V_{\text{max}} [1 - e^{-(\text{amplitude}/C)}]$ ausgedrückt. V_{max} entspricht der asymptotischen PV und C ist die Winkelkonstante, welche den exponentiellen Anstieg darstellt (Leigh & Zee 1999).

Danach nimmt die erwünschte Geschwindigkeit wieder ab (Bremsphase) und erreicht dann den Nullpunkt (deceleration; Abk. dec). Bei Sakkaden mit größeren Amplituden wird die Bremsphase im Vergleich zur Beschleunigungsphase (acc) immer länger, bei Sakkaden mit kleinen Amplituden sind Beschleunigungs- und Bremsphase fast identisch.

Die Sakkadengeschwindigkeit (Winkelgeschwindigkeit) beträgt etwa 30-700 °/s (Grad/s) und maximal 1000 °/s. Die Winkelgeschwindigkeit soll angeben, wie schnell sich die Auslenkung des Auges mit der Zeit ändert. Von Wichtigkeit ist hier die Amplitude einer Sakkade (amplitude; Abk. ampl), da deren Größe die Dauer und die Höhe einer Sakkade bestimmt.

Der Begriff der Main Sequence gibt die Abhängigkeit zwischen der Sakkadenamplitude und der Sakkadengeschwindigkeit wieder (s. Anhang Abb. 4 und Abb. 5). Eine lineare Beziehung zwischen der Amplitudengröße und der Geschwindigkeit einer Sakkade zeigt sich bei Amplituden mit einer Größe von bis zu etwa 20 °. Bei Sakkaden mit Amplituden über 20 ° erfolgt meist eine zusätzliche Kopfwendung in die gleiche Richtung. Jenseits dieser Größe nähert sich die Geschwindigkeit asymptotisch der PV an.

Bezüglich der Sakkadendauer (duration; Abk. dur) ist bis zu einer Amplitudengröße von etwa 50 ° ein linearer Zusammenhang zu beobachten (Leigh & Zee 1999). Sie beträgt etwa 30-120 ms (Kömpf & Heide 1998).

Latenz

Die Reaktionszeit vom Beginn der Repräsentation eines visuellen Stimulus bis zum Beginn der Augenbewegung gibt der Begriff Latenz wieder. Nach Beendigung einer Sakkade kann erst nach einer Latenz von ca. 180-300 ms erneut eine Sakkade ausgeführt werden (intersakkadisches Intervall). Mit zunehmendem Alter nimmt die Sakkadenlatenz zu (Brigell et al. 1984; Munoz et al. 1998). Kleinere Sakkaden mit Amplituden $< 10^\circ$ weisen kürzere Reaktionszeiten (Latenzen) auf.

Wird ein Blickziel im zeitlichen Abstand zum zentralen Fixierpunkt präsentiert (Gap-Stimulus), zeigen sich kürzere Latenzen als beim so genannten Overlap-Stimulus, bei

welchem das Blickziel zeitgleich mit dem zentralen Fixierpunkt erscheint (Kalesnykos & Hallet 1987). Dies ist bei okulographischen Messungen nachzuvollziehen.

Anders als Sakkadenamplituden, sind Sakkadenlatenzen nicht für diagnostische Routineuntersuchungen geeignet, da sie von vielen, z. T. schwer kontrollierbaren Variablen abhängen. Dennoch haben Untersuchungen diesbezüglich erbracht, dass die Gipfel der Sakkadenlatenzen sich bei 175 ms bzw. 240 ms befinden (Fischer & Rampsperger 1984; Saslow 1967).

Richtung

Sakkaden können horizontal, vertikal oder diagonal erfolgen. Je nach dem Vorzeichen der Winkelgradzahl unterscheidet man Sakkaden nach rechts (+) und nach links (-).

Genauigkeit (Gain)

Die Genauigkeit einer Sakkade umschreibt der Begriff „gain“.

Er ergibt sich aus der Formel: Amplitude der Sakkade/Amplitude des Blickziels. Der Wert beträgt 1, wenn die Sakkade metrisch ist. Das heißt, die Amplitude der Sakkade entspricht der Amplitude der Sakkade. Ein Wert unter 1 bezeichnet eine hypometrische, ein Wert über 1 eine hypermetrische Sakkade.

2.3.3 Neurophysiologie von Sakkaden

Pulse-Slide-Step Verlauf

Jede Sakkade verläuft nach dem gleichen Innervationsmuster, nämlich nach dem Puls-Slide-Step Prinzip. Bei dem Ablauf einer Sakkade treten 2 Phasen auf. Zunächst erfolgt die rasche Augenbewegung. Bezeichnet wird diese erste Phase als Pulskomponente. Das Halten der agonistischen Augenmuskeln in der erwünschten Position mit fortlaufender Burstneuronenentladung sowie mit verminderter Entladung der Burstmotoneurone der Antagonisten (Sherrington-Gesetz), ist die Phase II. Diese Phase wird auch als Stepkomponente verzeichnet. Der Übergang von der Puls- zur Stepkomponente erfolgt fließend. Bezeichnet wird diese Zwischenphase als Slidekomponente.

Während einer Sakkade nimmt das Auge keine oder kaum visuelle Informationen auf. Die Wahrnehmung der retinalen Bildverschiebung wird während des Verlaufs einer Sakkade

unterdrückt, da sonst das Sehen unscharf und verschwommen wäre. Dieses Phänomen heißt Saccadic Omission und wird durch vielfältige Mechanismen aufrechterhalten. Weiterhin wird die Durchblutung im visuellen Kortex erniedrigt und die visuelle Reizschwelle erhöht. Dies ist die so genannte Saccadic Suppression, wobei das zu erwartende Bild vorausberechnet wird. Neurone der Area Mediotemporales und der Area mediosuperiortemporales sind auf bestimmte Bewegungsrichtungen spezialisiert. Sie können diese Orientierung während einer Sakkade umkehren; dieser Prozess liefert zusammen mit den Neuronen, welche die Orientierung beibehalten, ein widersprüchliches Signal, sodass das Gehirn kein bewegtes Bild wahrnimmt (Heckel 2002).

Formen dysmetrischer Sakkaden durch ein Puls-Slide-Step Mismatch

Eine Sakkade wird häufig vor dem erreichten Ziel beendet. Diese sogenannten Hypometrien, also Sakkaden, welche das intendierte Ziel nicht erreichen, treten häufiger bei Sakkaden mit Amplituden $\geq 20^\circ$ auf. Es folgen daraufhin kleinamplitudige Korrektursakkaden in Richtung des Sehzieles.

Ebenfalls kann es zu einem Abdriften des Auges nach Beendigung einer Sakkade kommen, einer Glissade (Gleiten des Auges), welche vermehrt durch ein Missverhältnis zwischen Verstärkung und Hemmung der Augenmuskulatur beim Ausführen einer Sakkade zustande kommt. So ist es möglich, dass v. a. bei Amplituden $< 20^\circ$, nach Verfehlung des Sehzieles ($\leq 10^\circ$), ein Dynamic overshoot auftreten kann, eine sogenannte rasche Augenbewegung in Gegenrichtung der ursprünglichen Sakkade, meist auf dem abduzierenden Auge.

Neuronale Systeme zur Generierung von Sakkaden

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene neuronale Systeme, welche an der Generierung der Sakkaden beteiligt sind.

Zunächst der Hirnstamm mit seiner prämotorischen Sakkadengenerierung in der parapontinen Formatio reticularis (PPRF), einem funktionellen Teil der pontinen Formatio Reticularis (FR). Weiterhin die kortikalen Areale mit ihren Assoziationen zu den Basalganglien sowie das Kleinhirn. Im Cerebellum hat vor allem der dorsale Vermis einen Einfluss auf die Entstehung von Sakkaden (s. Anhang Abb. 6).

Sakkadengenerierung im Hirnstamm

Die oben beschriebenen phasischen (Puls) und tonischen (Step) Innervationssignale werden von einem Netzwerk verschiedener, im Hirnstamm lokalisierter Nervenzellen generiert.

Die exzitatorischen Short-Lead Burst-Neurone in der pontinen und mesencephalen retikulären Formation gelten als Pulsgenerator.

Eine weitere wichtige Struktur zur Sakkadengenerierung im Hirnstamm ist der Colliculus superior (SC), welcher aus sieben Schichten besteht, sogenannte angeschlossene Hügel der Sehbahn, wobei nur die tiefen Schichten (V-VII) die Umsetzung visueller Reize in motorische Signale ermöglichen (Sparks & Mays 1990). Eine Stimulation des SC führt zu Sakkaden im kontraversiven Gesichtsfeld.

Der SC unterliegt modulierenden kortikalen Efferenzen. Der SC wird hauptsächlich für schnelle, reflexartige Sakkaden verantwortlich gemacht. Inhibitorisch wirkt die Substantia nigra pars reticulata auf den SC, welche von den Basalganglien innerviert wird (Massen 2001).

Kortikale Sakkadengenerierung

Es existieren 2 kortikale Bahnsysteme, welche Einfluss auf die Sakkadengenerierung nehmen. Diese verlaufen zum einen von den kortikalen Arealen über den SC im Mittelhirn, zum anderen über das Kleinhirn zum PPRF im Hirnstamm.

Zunächst werden über das frontale Augenfeld (FEF), dem lateralen parietalen Sulcus (LIP), dem SC und dem Cerebellum Informationen darüber bereitgestellt, welches Objekt auf die Fovea gebracht werden soll. Der SC bestimmt den Beginn einer Sakkade über das Unterbrechen der tonischen Inhibition der MLBNs („fixation command“). Somit wird ein Signal erzeugt, welches die Augen in Richtung Ziel bewegt. Der andere Pfad über das Cerebellum gibt ein Antriebssignal (drive) aus, welches allerdings zu Beginn einer Sakkade wenig Bedeutung hat (Quaia et al. 1999). Die in den kortikalen Arealen gelegenen Neuronen sind bereits prä-sakkadisch aktiviert und können Sakkaden sowohl triggern als auch kontrollieren.

Im Gegensatz zur Sakkadengenerierung auf Hirnstammebene sind die Sakkadenamplituden hauptsächlich durch eine zeitliche Kodierung gekennzeichnet, während auf den höheren Ebenen der Verarbeitung (SC, FEF) eine räumliche Kodierung vorherrscht, bei der Größe und

Richtung einer Sakkade durch den genauen Ort der Aktivität in einer neuronalen Karte bestimmt sind.

Cerebellärer Einfluß auf die Sakkadengenerierung

Die Neuronen des Cerebellums sind für die Metrik von Sakkaden in Form von Puls- und Stepkalibrierung sowie für die Integratorregulation von Bedeutung.

Der dorsale Vermis (Lobuli VI und VII) und der kaudale Nucleus Fastigii sind die beiden Regionen, welche die Metrik über dort vorhandene Purkinje-Zellen steuern. Sie werden etwa 10 ms vor Beginn einer Sakkade entladen und erreichen ihr Maximum zu Beginn dieser. Stimulationen im dorsalen Vermis führen zu horizontalen und vertikalen Sakkaden. Bei einseitigem Ausfall des dorsalen Vermis, beispielsweise durch Pharmaka oder tierexperimentell durch Entfernung des dorsalen Vermis, zeigen sich eine ipsilaterale Hypometrie und eine kontralaterale Hypermetrie ohne postsakkadischen Rückdrift des Auges (Thömke 2008; Takagi et al. 1996). Eine einseitige Inaktivierung des Nucleus Fastigii führt zu ipsilateraler Hypermetrie und kontralateraler Hypometrie. Wichtig ist ein adäquates Pulssignal durch die sakkadische Pulskalibrierung über beide Nuclei, um diese Dysmetrien zu vermeiden. Die Stepkalibrierung erfolgt in Neuronen des Flokkulus und Paraflokkulus. Ziel ist die Abstimmung eines exakten Überganges von der Pulse (phasischen) auf die Step (tonische)-Innervation zur Vermeidung von postsakkadischen Drifts. Diese verschiedenen Typen von dysmetrischen Sakkaden bezeichnet man als einen so genannten Pulse-Step-Mismatch. Diese Einstellung wird als Integratorfunktion des Kleinhirns bezeichnet.

In der Vergangenheit wurde versucht, das Verhalten der Fatigue durch das Scannen dieser Hirnareale einzuschätzen und somit eine Verbindung zwischen objektiv gemessener Fatigue und dem Maß an Hirnaktivität darzustellen (deLuca et al. 2009). Veränderungen im normalen Fluss der Aktivierung im System der Basalganglien beeinflussen diesen neuralen Integrator und das corticale Feedback über die Verbindungsschleife der Striato-Thalamo-Corticalen Fasern. Somit können auch andere Strukturen, welche mit den Basalganglien in Verbindung stehen, wie etwa das Kleinhirn, der frontale Cortex, die Amygdala oder der Thalamus, eine Störung im cortico-subcorticalen Kreislauf herbeiführen und zur Entstehung zentraler Fatigue beisteuern (Chaudhuri & Behan 2004). Funktionale Bildgebungen, wie die der MRT, können

zum besseren Verständnis der Mechanismen im Gehirn, welche mit Fatigue in Verbindung gebracht werden, beitragen (deLuca et al. 2009).

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobenbeschreibung

An dieser Studie haben insgesamt 60 Probanden teilgenommen. Rekrutiert wurden die Probanden einerseits durch versendete Fragebögen, welche bei Interesse ausgefüllt und zurückgesendet werden sollten, andererseits durch persönliche Ansprache während einer ärztlichen Konsultation in der MS-Ambulanz. Ausgewählt wurden die Probanden per Zufallsprinzip.

Richtungweisend für die Einteilung in die Fatigue und in die Non-Fatigue-Gruppe war die FSS. Es ergaben sich eine Teilnehmerzahl von 28 Probanden in der Fatigue-Gruppe und von 21 Probanden in der Non-Fatigue Gruppe. 9 gesunde Kontrollen, welche keine MS hatten, wurden im Nachhinein nicht in die statistische Auswertung einbezogen, einerseits aufgrund der geringen Fallzahl, andererseits aufgrund des ihnen nicht durchgeführten IROG.

Konnte der Proband unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien an der Studie teilnehmen, erfolgte das Bearbeiten der Fragebögen durch den Teilnehmer und nachfolgend die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie die Testung der Aufmerksamkeit und der IROG im Labor unter Anleitung. Zwei Probanden wurden nach der Anamnese und der klinischen Untersuchung aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Eine Probandin litt unter einem aggressiv wachsenden Hirntumor mit klinisch progredienten neurologischen Defiziten, ein Patient litt an einem Abhängigkeitssyndrom von Alkohol. Die verbleibenden Testpersonen konnten in die Auswertung einbezogen werden.

Sowohl die Befragung, die klinische Untersuchung, als auch die Durchführung der Testungen erfolgten an einem Nachmittag ab 14.00 Uhr. Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese bei dem Probanden durchgeführt. Daraufhin fand die körperliche Untersuchung statt, wobei ein genaues Augenmerk auf die Handmotorik (9-HPT), den körperlichen Grad der Behinderung (EDSS) sowie auf die Sehstärke (Visus) und die Okulomotorik gelegt worden ist. Anschließend fand die TAP-Alertness am Computer statt. Daraufhin erfolgte die Testung am IROG-Gerät in einem Okulomotoriklabor. Die Dauer der gesamten Untersuchung betrug etwa drei Stunden. Die Wahl dieses einheitlichen Zeitpunktes in den Nachmittagsstunden wurde unter Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik der Fatiguesymptomatik getroffen.

3.1.1 Einschlusskriterien

Voraussetzungskriterien für die Teilnahme an dieser Studie waren ein Score der Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 0-6, ein Alter von 18-60 Jahren sowie die Diagnose der MS, definiert nach den Kriterien von Poser et al. 1983.

3.1.2 Ausschlusskriterien

- führendes kognitives Defizit
- aktive Psychose
- Einnahme trizyklischer Antidepressiva
- aktive Epilepsie
- Steroidtherapie innerhalb der letzten 4 Wochen (kein akuter Schub)
- INO oder höhergradige Visusminderung (< 0.6)
- höhergradige Handfunktionsstörung
- aktiver Drogen- bzw. Alkoholabusus
- höhergradige kognitive Einschränkung

3.2 Studienaufbau

Im Rahmen des Forschungsverbundes Neu2 sollen neue Medikamente und diagnostische Konzepte zur Behandlung u. a. der MS entwickelt werden. Beispielsweise sind hier die klinische Plattform und die MRT- und Imaging Plattform des Universitätsklinikums Eppendorf eingebunden. Diese Studie ist Teil des Biobankprojektes des MS-Institutes zur besseren Charakterisierung der Heterogenität der MS. Diese wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg beraten. Die Probanden wurden in einer Einverständniserklärung über die beabsichtigte Nutzung der Daten unterrichtet und um ihr Einverständnis der Nutzung dieser Daten gebeten.

3.2.1 Screening

Bei Erstvorstellung erfolgte ein ausführliches Screening beginnend mit der Begrüßung und Aushändigung der Probanden-Information. Es erfolgte ein Gespräch zur Klärung von Fragen mit dem Unterschreiben der Einwilligung (anonymisiert).

Im Screening-Bogen wurden folgende Gesichtspunkte erfragt:

- Ein- und Ausschlusskriterien
- MS-Anamnese: Verlauf, Schübe, Therapie
- Relevante Begleit-/ Vorerkrankungen
- Medikamente

3.2.2 Fragebögen

Anschließend wurden die Fragebögen FSS, MFIS, VAS, HALEMS und BDI durch den Probanden schriftlich bearbeitet, welche danach dem Untersucher zur Auswertung zurückgegeben wurden.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Bei der FSS handelt es sich um einen Fragebogen, welcher für die subjektive Einschätzung des Schweregrades der Fatigue bei verschiedenen Krankheitsbildern verwendet wird. Die Skala wurde für die Diagnostik von Fatigue bei der MS und des systemischen Lupus Erythematoses entwickelt (Krupp et al. 1989) und von einem bilingualen Neurologen ins Deutsche übersetzt (s. Abb. 2).

Der Patient bekommt einen Fragebogen mit neun Aussagen, welche er auf einer Skala von 1 bis 7 bewerten muss. Die Zahl eins bedeutet „absolute Übereinstimmung“, eine sieben bedeutet „keine Übereinstimmung“. Der Test sollte die Schwere der Fatigue der vergangenen Woche wiedergeben (Valko et al. 2008).

Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Ein multidimensionaler Fragebogen zur Einschätzung des Schweregrades der Fatigue ist die MFIS, welche eine kognitiv/mentale, eine physische und eine psychosoziale Komponente beinhaltet (Fisk et al. 1994; Learmonth et al. 2013).

Die MFIS besteht aus 21 Items, welche in etwa 5 min vom Patienten eigenständig oder mit wenig Hilfe beantwortet werden sollten. Die Items der MFIS können sowohl in Ihrer Gesamtheit, als auch in den Einzelsummen der drei Subskalen ausgewertet werden. Alle Items werden gezählt, so dass eine höhere Punktzahl auch eine höhere Beeinträchtigung der Fatigue anzeigen kann.

Eine neue Longitudinalstudie über 6 Monate mit 82 MS-Patienten ergab, dass sich eine deutliche Verbindung hinsichtlich der Scores der MFIS im Vergleich zur FSS gab (Learmonth 2013). Beide Fragebögen zeigten eine gute Test-Retest Reliabilität, Präzision und klinische Wichtigkeit. Sie sind einfach zu handhaben und erreichen es, die Schwere der Fatigue bei MS zu erfassen. Vorrangig werde die physische, weniger die psychosoziale und die kognitive Komponente der Fatigue bei MS mit diesen Skalen erfasst.

Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS ist ein subjektives Messverfahren, welches vor allem in der Schmerz- und Krebstherapie verwendet wird.

Die VAS, zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch Fatigue hinsichtlich des alltäglichen Lebens (VAS 1), ist ein mäßig reliables, jedoch valides und brauchbares Werkzeug, um schnell ein Screening für die Schwere einer Fatigue zu erhalten (Kos et al. 2006).

Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)

Der HAQUAMS, zu Deutsch HALEMS (Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument bei MS, s. Anhang Abb. 7), ist ein von Gold et al. in Hamburg entwickelter und mit 237 MS-Patienten validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen, mit welchem Aspekte der Lebensqualität bei MS-Patienten erfasst und miteinander verglichen werden können (Solf 2008). Der Fragebogen enthält 44 Items mit neun Subskalen, welche der Proband in etwa 15 min ausfüllt. Jede Frage dieser Subskalen wird auf einer 5-stufigen Rangliste von „gar nicht“ bis „sehr“ eingeschätzt. Der HALEMS zeichnet sich durch eine hohe Validität, eine hohe interne Konsistenz sowie eine hohe Test-Retest Reliabilität aus, die den psychometrischen Standards entsprechen.

Inbesondere die Subskalen „Müdigkeit“ (4 Fragen), „Denken“ (4 Fragen), „Beweglichkeit/untere Extremität“ (4 Fragen), „Beweglichkeit/obere Extremität“ (5 Fragen), „Kommunikation“ (7 Fragen) und „Stimmung“ (7 Fragen) weisen eine hohe interne Konsistenz auf. Dies bedeutet, sie können als eigene Subskalen ausgewertet werden (Solf 2008). Aufgrund dessen wurden in dieser Studie die beiden Subskalen „Müdigkeit“ und „Denken“ mit jeweils 4 Fragen zur Bewertung herangezogen, da sie in dieser Studie von besonderer Relevanz sind.

In einer aktuellen Studie wurden unter anderem der HALEMS als auch die Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), eine deutsche Version des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), mit anderen Fragebögen verglichen. Hierzu zählten unter anderem die Expanded Disability Status Scale (EDSS), der Nine-hole-peg-Test (9-HPT) und der Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

Beide Tests zeigten eine hohe interne Konsistenz (Cronbachs α : ≤ 0.96), sowie einen hohen Test-Retest Koeffizienten ($ICC \leq 0.87$) und entsprachen psychometrischen Standards (Schäffler et al. 2013). Sie korrelierten mit der EDSS ($p = 0.55$ vs. 0.62), jedoch zeigte sich eine stärkere Korrelation zwischen den Gesamtscores beider Tests ($p = 0.90$).

Interessant ist, dass die Skalen zwischen Patientengruppen mit wechselnder Krankheitsschwere und kognitiver Beeinträchtigung unterscheiden konnten, so dass die Autoren dieser Studie postulieren, dass diese beiden Fragebögen valide Messinstrumente zur Detektion unterschiedlicher Level der Beeinträchtigung bei der MS sind. Vor allem der HALEMS konnte zwischen den verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung (gemessen über den SDMT) differenzieren.

Beck Depressions Inventar (BDI)

Das BDI ist ein Fragebogen, welcher die Stimmungslage des einzelnen Probanden erfassen soll. Er ist die weltweit am häufigsten verwendete Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung einer depressiven Symptomatik (Brickenkamp 1997). Die Bearbeitung des Tests dauert etwa 10 min (s. Anhang Abb. 8).

Der Fragebogen besteht aus 21 Items, welche mit den Buchstaben A bis U gekennzeichnet sind. Jedes Item besitzt vier Antwortmöglichkeiten (0, 1, 2, 3), welche einzelne Schweregrade der Depressivität unterscheiden. Ein Wert zwischen 11 und 17 weist auf eine milde bis mäßige Ausprägung einer depressiven Symptomatik hin. Ein Score ab ≥ 18 soll als klinisch

relevant eingestuft werden, da dieser Wert mindestens zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert von Gesunden liegt (Hautzinger et al. 1995).

In dieser Studie wurden neben der Auswertung des ursprünglichen BDI sechs Einzelitems herausgefiltert, welche ganz spezifisch auf eine depressive Symptomatik ansprechen und nicht durch eine etwaige Fatiguesymptomatik kontaminiert wurden (Item A, B, E, F, I, J). Diese Items wurden zu einer speziellen Auswertung herangezogen.

3.2.3 Neurologischer Status

Für den neurologischen Status wurde als Vorlage die EDSS (Kurtzke 1983) verwendet, welche die Prüfung folgender Funktionen umfasst:

- Motorischen Funktionen
- Zerebellären Funktionen
- Hirnstammfunktionen
- Sensorium
- Blasen-/Mastdarmfunktion
- Sehfunktion (Visus korrigiert)
- Geistige Funktionen

Die Prüfung der Handmotorik erfolgte über den 9-HPT, einem Steckbretttest.

3.2.4 Neuropsychologische Tests

Im sich anschließenden Praxisteil erfolgten zunächst zwei neuropsychologische Tests, der SDMT und die TAP-Alertness.

Symbol-Digit-Modalities Test (SDMT)

Dieser Test wurde von dem Psychologen David Wechsler (1945) entwickelt. Er umfasst neun Zahlen, welche verschiedenen Symbolen zugeordnet sind. Der Proband soll sich diese Zuordnung einprägen und daraufhin möglichst viele Zahlen den Symbolen zuordnen. Jederzeit ist ein Blick auf die vorgegebene Zuordnung möglich. Der SDMT soll visuelles

Einprägen, Erkennen und Reagieren auf ein graphisches Symbol verbinden. Es ist ein Test zur Prüfung der anhaltenden Aufmerksamkeit und Konzentration und ist ein sensitives Messinstrument für diffuse, cerebrale Schäden und altersbedingte kognitive Veränderungen. Die Dauer des Tests beträgt 90 Sekunden.

Testbatterie zur Aufmerksamkeits Prüfung-Alertness (TAP-Alertness)

Anschließend wurde die TAP, spezifisch der Untertest TAP-Alertness (Daueraufmerksamkeit, phasische Aufmerksamkeit, Wachsamkeit), durchgeführt (s. auch Zimmermann & Fimm 2002).

Eine Grundvoraussetzung für die Wachheit ist die generelle Wachsamkeit, die eine Person zu schnellen und angemessenen Antworten befähigt. Sie ist die Voraussetzung für effektives Verhalten und die Basis jeder Aufmerksamkeitsleistung. Diese Aufmerksamkeitsprüfung besitzt eine geringe Komplexität mit einfachen Reaktionsparadigmen. Der Alertness-Test besteht aus zwei Komponenten, welche sich auf vier Serien mit je 75-90 Sekunden Dauer verteilen. Gedrückt wird eine Taste bei Erscheinen eines Fadenkreuzes (gut diskriminierbarer, sprachfreier Reiz) in der Mitte des Bildschirms. Das Aufzeichnen der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgt in „Millisekunden“. Das Fadenkreuz verschwindet bei dem Drücken einer Taste auf der PC-Tastatur. Nach unvorhersehbarer Zeit (nicht prädiktiv) erscheint erneut ein Kreuz. Jede Serie beinhaltet 20 Einzelwertungen (Kley 2010).

Die Testung erfolgt gemäß dem ABBA-Schema. In den Serien 1 und 4 (A) erfolgt die Bestimmung der allgemeinen Reaktionsfähigkeit (Tonische Alertness) durch das Erscheinen des Fadenkreuzes auf der Bildoberfläche.

In den Serien 2 und 3 (B) wird die phasische Alertness getestet. Von dem Probanden wird nun die komplexere dual-task (Doppelaufgabe) abverlangt. Gleichzeitig müssen zwei Reizdarbietungen beachtet werden, in Form einer visuellen Aufgabe (entscheidender Stimulus) und einer akustischen Aufgabe (Hinweisstimulus). Bei der visuellen Aufgabe muß der Proband ein auf dem Monitor erscheinendes Kreuz registrieren (Serie 1 und 4) und bei der akustischen Aufgabe erfolgt das Wahrnehmen eines hohen Tones mit anschließendem Erscheinen des Fadenkreuzes in zeitlicher Unabhängigkeit von dem Signalton (Serie 2 und 3). Die phasische Alertness erfolgt also über die Reaktion auf einen Reiz, der zuvor durch ein Warnsignal angekündigt wurde (Serie 2 und 3).

3.2.5 Infrarot-Okulographie

Die Aufzeichnung und Analyse von Blickbewegungen nennt man Okulographie bzw. Eye-Tracking (Blickbewegungsregistrierung). Sie ist eine wissenschaftliche Methode, welche vor allem in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (etwa bei Gleichgewichtsstörungen), in der Neurologie und in der Augenheilkunde verwendet wird. Aufgezeichnet werden vor allem Sakkaden, Fixationen und Regressionen (Sakkaden, welche entgegengesetzt der Leserichtung verlaufen und zu bereits gelesenen Textstellen zurückführen).

Die in dieser Studie zur Aufzeichnung von Sakkaden durchgeführte IROG, auch Photoelektronystagmographie (PENG) genannt, ist ein Verfahren, um vor allem horizontale Augenbewegungen bis zu einer Amplitude von 0.1° aufzuzeichnen. Hier werden ringförmig angeordnete, Infrarotlicht emittierende Dioden zur diffusen Beleuchtung des Auges eingesetzt. Diese Dioden befinden sich in einer Infrarotbrille (s. Anhang Abb. 9), welche dem Probanden aufgesetzt wird. Das emittierte Licht wird von der Iris und der Sklera unterschiedlich stark reflektiert. Bei Bewegung des Auges treten an den Infrarot-Phototransistoren Spannungsdifferenzen auf, welche proportional zur Bewegung des Auges sind. Diese Infrarot-Phototransistoren sind ebenfalls auf das Auge (vornehmlich auf den Limbus) gerichtet. Nachteilig wirken sich Veränderungen des Lides sowie der Pupillenweite aus. Diese Untersuchungstechnik ist nur bei offenen Augen durchführbar.

Paradigma zur Messung der Augenbewegungen

Die infrarotokulographische Messung erfolgte direkt im Anschluß an die Aufmerksamkeitsprüfung durch das Eye Track Project, Version 1.21 (Oechsner 1999).

Den Probanden wurde nochmals ausführlich der Ablauf im Okulomotoriklabor erklärt und Fragen wurden ausführlich beantwortet (s. Anhang Abb. 10).

Das Eye Track Projekt (ETP) besteht aus 2 Rechnern. Ein Rechner zeichnet die Augenbewegungen der Probanden auf und einem Eye Track Rechner, an welchen die erfassten Daten übermittelt werden.

Die Darbietung der Stimuli (Sakkaden), übernimmt der Eye Track Rechner. Es ist ein 22-inch großer Monitor (74 Hz) mit 1.4 cd/m^2 Hintergrundbeleuchtung. Der horizontale Blickwinkel des Stimulus (ein weißes Kreuz mit 1° Durchmesser und 20.6 cd/m^2 Beleuchtung betrug $\pm 5^\circ$, 10° und 15°). Um Kopfbewegungen des Probanden zu vermeiden, befand sich

an der Stirn eine ringförmige Kopfhalterung, welche den Kopf fixierte. Der Proband saß mit einem Abstand von etwa 57 cm vor dem Bildschirm (1 cm ist äquivalent zu etwa 1 °). Unter standardisierten Bedingungen wurden die Augenbewegungen über die Infrarot-Reflektions-Okulographie (OBER-2-Permobil) aufgezeichnet. Die Aufzeichnungsrate betrug 200 Hz und die räumliche Auflösung 0.1 ° des Blickwinkels. Es wurde eine hochauflösende Software verwendet (ETP 1.21, 1.26 und 1.27), um die horizontalen Stimuli zu präsentieren und um eine Vorab-Analyse der aufgezeichneten Augenbewegungen mittels Darstellung der main Sequence (s. S. 22) durchzuführen (Bahill et al. 1975). Diese war für spätere statistische Analysen und Vergleiche hinsichtlich der Parameter Latenz, PV und positive Peak Acceleration von Wichtigkeit.

Vor jedem Testablauf erfolgte die Kalibrierung des IROG vor jeder Testung. Dann verfolgte der Proband mit den Augen für jeweils drei mal 10 Sekunden einen Stimulus in Form einer sinusoidalen Abfolge von 0.7 Hz, weiterhin prädiktiven Stimuli von $\pm 10^\circ$ und randomisierten Stimuli zwischen 2° und 30° . Die Dauer eines Testablaufes betrug im Mittel 15 Minuten.

Die aufgenommenen Sakkaden wurden durch den Eye Track Project Rechner (ETP-Rechner) (Version 1.21; 27) in aufgezeichneter Reihenfolge nummeriert. Anschließend wurde eine Tabelle mit den nummerierten Sakkaden und den dazugehörigen Sakkadenparametern (Peak Velocity, Latenz, Amplitude, Dauer, Peak Acceleration und Deceleration, Maximalwerte der einzelnen Parameter und Durchschnittswerte der nach links- und rechtsgerichteten Sakkaden) erstellt. Einige durch den Rechner als Artefakte markierte oder nicht erfasste Sakkaden wurden gegebenenfalls manuell korrigiert und im Nachhinein als gültige Sakkaden in die Berechnungen eingebracht. Umgekehrt wurden von dem Programm irrtümlich als Sakkaden gekennzeichnete Augenbewegungen im Nachhinein manuell aussortiert. Anschließend erfolgte ein rechnerisches Abgleichen der vom ETP ermittelten Werte.

3. 3. Statistische Analyse

Insgesamt wurden 49 Probanden in die statistische Auswertung des neuropsychologischen Untersuchungsteils einbezogen, 28 Probanden der Fatigue-Gruppe und 21 Probanden der Non-Fatigue Gruppe. Bei einem Skalenwert der Fatigue Severity Scale von ≥ 4 wurden die

Probanden der Fatigue-Gruppe zugeordnet, bei einem Skalenwert von < 4 der Non-Fatigue Gruppe.

Die statistische Auswertung der Daten von den Fragebögen, den kognitiven Tests, der TAP als auch der IROG, erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0. für Sozialwissenschaften. Die Primärdaten wurden in eine SPSS-Tabelle übertragen. Daraufhin erfolgte eine Plausibilitätskontrolle der Daten. Bei der Auswertung der Fragebögen wurde der nonparametrische Mann Whitney U-Test (MWU-Test) für unabhängige Stichproben, bei der Auswertung der EDSS der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei der Auswertung der TAP und der IROG wurden zum einen der MWU-Test für zwei unabhängige Stichproben für Mittelwertvergleiche einer Variablen auf signifikante Unterschiede, als auch der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für zwei verbundene Stichproben (z. B. der PV vorher/nachher) durchgeführt. Zur Überprüfung linearer Zusammenhänge zwischen zwei Variablen erfolgte die Berechnung der bivariaten Spearman-Rang-Korrelationen bei unabhängigen Stichproben. Die Testung auf Signifikanz wurde zweiseitig durchgeführt. Bei allen Tests galt ein p-Wert von < 0.01 (Symbol **) als hochsignifikant, ein p-Wert von < 0.05 (Symbol *) als signifikant. Ein p-Wert von < 0.1 wurde als Trend bezeichnet. Das bedeutet, die Ergebnisse der Auswertung wurden unter einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant und unter einem Signifikanzniveau $< 1\%$ als hochsignifikant angesehen. Signifikante Ergebnisse wurden markiert.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Im Mittel betrug das Alter der Probanden in der MS Gruppe mit Fatigue 42 Jahre, in der Non-Fatigue Gruppe 40 Jahre ($p = 0.485$). Die Fatigue-Gruppe bestand aus 26 weiblichen und 2 männlichen Probanden. In der zahlenmäßig geringeren Non-Fatigue Gruppe waren 15 weibliche und 6 männliche Teilnehmer ($p = 0.047$). Somit war ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung beider Gruppen vorhanden, gleiches galt für die Verlaufsform. Vorrangig war bei den Probanden eine RRMS diagnostiziert worden. Die Krankheitsdauer unterschied sich kaum in beiden Gruppen (Fatigue-Gruppe: 6 Jahre; Non-Fatigue: 5-6 Jahre) mit einem $p = 0.627$.

	MS Fatigue	MS non-Fatigue	Sig. (2-seitig)
Anzahl gesamt	28	21	
Alter	41.79/42.00	40.05/39.00	$p = 0.49$
Feminin	26	15	$p = 0.047$
Masculin	2	6	
(Anzahl Geschlecht)			
Krankheitsdauer	6.00/4.03	5.62/4.33	$p = 0.63$
EDSS	3.00/3.00	2.31/2.00	$p = 0.052$
RRMS	24	20	$p = 0.021$
SPMS	4	1	
(Verlaufsform)			
SDMT	56.43/57.50	60.05/64.00	$p = 0.140$
9-HPT	18.25/17.33	18.25/17.86	$p = 0.786$

Tab. 1: Demographie mittels MWU-Test für unabhängige Stichproben; mit Median (hinter dem Schrägstrich).

4.2 Fragebögen

Eine subjektive mentale Fatigue (MFIS-Kognition ≥ 12 Pkt.) zeigten 65 % der Probanden (32 von 49 Probanden) und eine subjektive physische Fatigue (physische Subskala ≥ 11 Punkte) 67 % der Probanden (33 von 49 Probanden). Die FSS zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0.001$), der FSS-Wert war wie zuvor erwähnt das Hauptkriterium hinsichtlich der Zuordnung zu beiden Gruppen.

	MS Fatigue (n = 28)	MS non-Fatigue (n = 21)	Sig. (2-seitig)
MFIS physisch	23.25/22.50	6.00/5.00	< 0.001
MFIS kognitiv	25.68/25.67	6.95/5.00	< 0.001
MFIS psychosozial	4.39/3.93	0.86/0.57	< 0.001
FSS	5.604/5.60	1.738/1.50	< 0.001
HALEMS-Kognition	12.82/13.00	5.38/4.91	< 0.001
HALEMS-Fatigue	14.14/14.75	5.29/5.40	< 0.001

Tab. 2: MWU-Test für unabhängige Stichproben mit Angabe des Median.

Par.	FSS	EDSS	HA- Kog	HA- Fat	HA- insg	MFIS phys	MFIS psy	MFIS Kog	BDI- Affekt	BDI	KH- Dauer
FSS	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
EDSS	0.337*	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SD	0.176	0.318*	/	/	/	/	/	/	/	/	/
HA- kog	0.795**	0.473**	/	/	/	/	/	/	/	/	/
HA- fat	0.854**	0.447**	0.890**	/	/	/	/	/	/	/	/
HA- insg	0.837**	0.482**	0.970**	0.969**	/	/	/	/	/	/	/
MFIS phy	0.820**	0.489**	0.756**	0.861*	0.827**	/	/	/	/	/	/
MFIS psy	0.834**	0.414**	0.739**	0.825*	0.793**	0.859**	/	/	/	/	/
MFIS kog	0.764**	0.483**	0.872**	0.864*	0.886**	0.872**	0.831**	/	/	/	/
BDI aff	0.354*	0.109	0.246	0.313*	0.303**	0.362*	0.353*	0.234	/	/	/
BDI	0.751**	0.362*	0.735**	0.762**	0.755**	0.735**	0.782**	0.745**	0.380*	/	/

Tab. 3: Korrelationen nach Spearman Rho; Demographie und Fragebögen, Signifikanz < 0.01: **, Signifikanz < 0.05: * (Abk: kog: kognitiv, fat: fatigue, insg: insgesamt, phy: physisch, psy: psychisch, aff: affektiv).

Beck Depressions Inventar

Das Ergebnis des BDI zeigte beim Gruppenvergleich durch den MWU-Test hochsignifikante Unterschiede. Dies deckte sich nicht mit den Ergebnissen der zuvor anamnestisch durchgeführten Untersuchungen, da ein Ausschlusskriterium dieser Studie eine manifeste Depression war.

Der Mittelwert des BDI in der Fatigue-Gruppe betrug 14 (14.17) mit einem Median von 15, in der Non-Fatigue Gruppe 5 (4.86) mit einem Median von 4. Im Gruppenvergleich zeigte sich ein $p = 0.190$. Bei einem Großteil der Probanden beider Gruppen war damit eine milde ausgeprägte Depression vorhanden.

Nach genauer Durchsicht der Fragen des BDI zeigte sich ein hoher Anteil an Fragen, welche bei einer Fatiguesymptomatik häufig positiv beantwortet werden, da diese auf den körperlichen Aktivitätszustand ansprachen. Somit wurde von uns dieser Teil der Fragen in einer zweiten Ansicht statistisch nicht berücksichtigt, um eine sogenannte „Fatigue-Kontamination“ dieses Fragebogens zu vermeiden.

Betrachtet wurden nun von den 21 ursprünglichen BDI-Items (A-U) die Items A, B, E, F, I und J, welche gezielt eine schwere depressive Symptomatik erkennen lassen können.

- A) Traurigkeit
- B) Zukunftsorientierung
- E) Schuldgefühle
- F) Gefühl der Bestrafung
- I) Suizidabsichten
- J) Häufigkeit des Weinens.

Dieser selektive BDI wird in dieser Studie als BDI-Affekt bezeichnet. Die beiden Gruppen unterschieden sich in diesem Test signifikant ($p = 0.002$ mittels MWU-Test für 2 unabhängige Stichproben). Das Ergebnis zeigt, wie deutlich die Bewertung des Affektes durch eine vorhandene Fatiguesymptomatik vorgenommen wird. Wird diese außen vorgelassen, ist eine depressive Symptomatik bei den Probanden beider Gruppen nicht deutlich darstellbar.

4.3. TAP-Alertness

Es zeigte sich, dass die Fatigue-Gruppe in den beiden Serien ohne Warnsignal im Reaktionsvermögen signifikant langsamer war als in den Serien 2 und 3. Bei einem Probanden aus der Non-Fatigue Gruppe konnten die Werte in der Serie 3 und der Serie 4 aufgrund mangelnder Compliance in der Untersuchung nicht in die Rechnung einbezogen werden.

	MS Fatigue (n = 28)	MS non-Fatigue (n = 21)	Asympt. Sig. (2-seitig)
Serie 1	397.39/284.50	260.71/253.00	p = 0.023
Serie 2	352.36/290.00	268.67/257.00	p = 0.210
Serie 3	348.00/273.50	261.60/251.50	p = 0.305
Serie 4	412.64/294.50	282.65/261.50	p = 0.037

Tab. 4: TAP-Alertness Gruppenvergleich ohne EDSS als Covariate mittels MWU-Test für unabhängige Stichproben (mit Angabe des Median).

4.4 EDSS

In der EDSS zeigten sich folgende statistische Zusammenhänge zwischen beiden Gruppen: Mittelwert (MW) der Fatigue-Gruppe von 3.0 ± 0.86 , bei der Non-Fatigue Gruppe von 2.3 ± 1.6 . Es ergab sich eine Signifikanz von $p = 0.052$ (T-Test für unabhängige Stichproben). Da sich minimale, jedoch statistisch darstellbare Gruppenunterschiede zwischen der EDSS beider Gruppen ergaben, musste man die Zusammenhänge zwischen der TAP und dieser Variablen untersuchen, um einen eventuell störenden Effekt der EDSS auf das Ergebnis der TAP auszuschließen. Dieser Effekt der EDSS wurde mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) berechnet:

	TAP Serie 1	TAP Serie 2	TAP Serie 3	TAP Serie 4
Signifikanz ohne				
EDSS-Effekt	p = 0.025	p = 0.210	p = 0.305	p = 0.037
Signifikanz mit				
EDSS-Effekt	p = 0.032	p = 0.125	p = 0.139	p = 0.113

Tab. 5: Effekt des EDSS auf die TAP-Alertness mittels ANOVA.

Die Analyse zeigt, dass die Serien 1-3 nicht durch das Ergebnis der EDSS beeinflusst worden sind. In der Serie 4 war der Gruppenunterschied nach der Kontrolle für EDSS-Effekte nicht mehr nachweisbar. Dies weist daraufhin, dass sich der Grad der Behinderung hier auf die Ergebnisse in der TAP auswirkt.

In allen 4 Serien korrelierte die EDSS nach Spearman Rho mit den Mittelwerten der TAP-Alertness (auf dem 0.05 Niveau signifikant): Serie 1: 0.326; Serie 2: 0.293; Serie 3: 0.289 und in Serie 4: 0.357. Dies bedeutet, je schlechter das Abschneiden im EDSS, desto schlechter war die Leistung in der TAP. Etwas deutlicher macht sich dieser Zusammenhang in den Serien 1 und 4 bemerkbar.

4.5 IROG

Da die PV in Abhängigkeit von der Amplitudenhöhe ansteigt (Main Sequence), stellte sich bei der Auswertung der Augenbewegungen die Frage, ob sich die Sakkaden-Amplituden und entsprechend die Maximalgeschwindigkeiten zwischen beiden Gruppen signifikant unterscheiden.

Diese Frage gilt für die Amplituden und die PV und die peak acc:

1. Für den Ausgangsbefund (AB): Sind die jeweiligen Befunde unabhängig von dem Ermüdungstest signifikant different?
2. Sind sie nach der Ermüdungsbelastung (EB), abhängig von dem Ermüdungstest signifikant different?

Würden die MS-Fatigue Patienten signifikant stärker unter dieser Belastung leiden? D.h., würden ihre Amplituden- und Maximalgeschwindigkeitswerte signifikant stärker abnehmen als die der Non-Fatigue MS Patienten?

Für diesen Vergleich wurden ausschließlich die Ergebnisse der prädiktiven Sakkaden herangezogen. Es wurde jeweils ein Mittelwert für die Amplituden des AB und ein Mittelwert für die Amplituden des EB nach der Ermüdungsbelastung berechnet.

Tabelle 6 zeigt die Ausgangs- und Endamplituden der beiden Gruppen sowie die Maximalgeschwindigkeiten PV und peak acc sowie deren jeweilige Differenz: Es finden sich schlechtere Werte hinsichtlich der Parameter Amplitude, PV und peak acc (s. p-Werte) bei der Fatigue Gruppe sowohl vor als auch nach der Ermüdung, jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant different.

	MS Fatigue	MS Non Fatigue	Differenz	p
	(n = 28)	(n = 21)		
Amplitude AB	14.5 °	16.1 °	1.6 °	0.33
Amplitude EB	13.7 °	16.4 °	2.7 °	0.16
pV AB	368 °/s	422 °/s	54 °/s	0.34
pV EB	307 °/s	374 °/s	67 °/s	0.16
pAcc AB	15202 °/s	18142 °/s	2940 °/s	0.23
pAcc EB	12345 °/s	15126 °/s	2781 °/s	0.18

Tab. 6: Mann-Whitney-U Test: Amplitudenparameter AB; EB und Maximalgeschwindigkeiten PV und peak acc der Fatigue Gruppe und der Non-Fatigue Gruppe, entsprechend Frage 1 und Frage 2.

Tabelle 7 zeigt den Vergleich der Amplitudenhöhe innerhalb einer Gruppe vor und nach der Ermüdungsbelastung. Hier findet sich keine signifikante Differenz; lediglich bei den Fatigue Patienten ist ein leichter Trend zur Abnahme und bei den Non-Fatigue Patienten eine minimale Zunahme zu beobachten.

	Amplitude AB	Amplitude Differenz	EB	p
MS Fatigue (n = 28)	14.5 °	13.7 °		0.12
MS Non-Fatigue (n = 21)	16.1 °	16.4 °		0.16

Tab. 7: Wilcoxon Test; Amplitudenparameter AB und EB der Fatigue und der Non-Fatigue Gruppe, entsprechend Frage 2.

In Tabelle 9 ist der Vergleich der Maximalgeschwindigkeit (PV) und der Maximalbeschleunigung (peak acc) beider Gruppen über den MWU-Test vor und nach der Ermüdungsphase dargestellt. Gut ersichtlich an den Mittelwerten ist, dass sowohl die Fatigue- als auch die Non-Fatigue Gruppe nach der Ermüdungsphase langsamer wurden.

Entsprechend Frage 1 zeigte die Non-Fatigue Gruppe höhere Ausgangswerte aller Parameter im Vergleich zur Fatigue-Gruppe.

Eine zusammenfassende Gegenüberstellung aller Dynamik-Parameter beider Gruppen über den MWU-Test ist in Tabelle 8 dargestellt.

		MS Fatigue (n = 28)	MS non-Fatigue (n = 21)	p
Phase (I) (AB)	PV	368/348	422/402	0.33
	peak acc	15202/14222	18142/17000	0.23
	Amplitude	14.5/13.6	16.1/15.8	0.32
Phase (III) (EB)	PV	307/291	374/380	0.15
	peak acc	12345/12000	15126/14000	0.17
	Amplitude	13.71/12.50	16.44/16.33	0.16

Tab. 8: IROG-Gruppenvergleich vor (AB) und nach (EB) der Ermüdungsphase mittels MWU-Test mit Angabe des Median (nach dem Schrägstrich).

In Beantwortung von Frage 2 verschlechtert sich die Fatigue-Gruppe in Abhängigkeit von der Ermüdungsbelastung deutlicher als die Non-Fatigue Gruppe für alle drei Parameter, jedoch ist dieser Unterschied ebenfalls nicht signifikant. Zusammenfassend zeigten sich sowohl vor der Ermüdung (IROG Phase I) für alle dynamischen Parameter der prädiktiven Sakkaden, als auch nach dem Ermüdungstest (IROG Phase III) keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

In der folgenden Tabelle 9 ist gut ersichtlich, dass die ausgewerteten Parameter des IROG funktionell statistisch miteinander korrelieren. Das heißt, die Höhe der PV und der peak acc korrelieren mit der Amplitude entsprechend der Main Sequence. Dies ist sowohl an den Parametern in der Fatigue als auch in der Non-Fatigue Gruppe ersichtlich.

Parameter	Ampl AB	Ampl EB	PV AB	PV EB	Dur AB	Dur EB	Acc AB	Acc EB
Amp. AB	/	0.925**	0.945**	0.874**	0.158	0.314*	0.880**	0.800**
Ampl. EB	/		0.907**	0.935**	0.140	0.317*	0.838**	0.858**
PV AB	/	/	/	0.923**	0.291*	0.259	0.959**	0.877**
PV EB	/	/	/	/	0.452**	0.531**	0.887**	0.966*
Dur AB	/	/	/	/	/	0.698**	0.302*	0.339**
Dur EB	/	/	/	/	/	/	0.473**	0.585**
Acc AB	/	/	/	/	/	/	/	0.885**
Acc EB	/	/	/	/	/	/	/	/

Tab. 9: Korrelationen der Parameter des IROG; *: Signifikanz < 0.05; **: Signifikanz < 0.01.

4.6 Zusammenhang von Demographie, Fragebögen, TAP und IROG

Es finden sich nur einzelne, schwache Korrelationen hinsichtlich Demographie, der TAP-Alertness und der IROG untereinander. Fraglich ist, ob diese schwachen Korrelationen ein Zufallsbefund sind oder ob die einzelnen Parameter wirklich miteinander in Verbindung stehen.

Die FSS korreliert schwach mit dem Grad der Behinderung, hingegen deutlich mit den Subskalen des HALEMS, der MFIS und den beiden Skalen des BDI.

4.6.1 Korrelationen zur TAP

Die TAP-Alertness korrelierte in den Serien 1 und 4 (tonische Alertness) mit den Fragebögen FSS, MFIS und dem HALEMS positiv.

Der BDI-Affekt zeigte in keiner Serie mit der TAP-Alertness einen statistischen Zusammenhang. Der ursprüngliche BDI hingegen korrelierte ebenso in den Serien 1 und 4 (tonische Alertness) mit der TAP. Umso höher die Punktzahl im BDI war, desto länger war die benötigte Zeit in der tonischen Alertness (Serien 1 und 4 s. Tabelle 10).

Parameter	TAP Serie 1	TAP Serie 2	TAP Serie 3	TAP Serie 4
FSS	0.389**	0.220*	0.177	0.351*
MFIS Kog	0.342*	0.197	0.155	0.276
MFIS Physe	0.385**	0.224	0.201	0.345*
MFIS PsySoz	0.502**	0.296*	0.279	0.419**
HA Kog	0.346*	0.205	0.140	0.337*
HA Fat	0.304*	0.162	0.118	0.290*
BDI Affekt	0.185	0.55	0.092	0.127
BDI	0.406**	0.211	0.188	0.343*
SDMT	0.381*	0.357*	0.230	0.431*
EDSS	0.326*	0.293*	0.289*	0.357*
9-HPT	0.375*	0.418**	0.466**	0.380*

Tab. 10: Korrelation nach Spearman Rho; TAP und Fragebögen; SDMT und EDSS (s. auch Anhang Tab. 1)
*: Signifikanzniveau < 0.05; **: Signifikanzniveau < 0.01.

4.6.2 Korrelationen zur IROG

Zur IROG fanden sich nur vereinzelt schwache Korrelationen (s. Tab. 11). Weder die TAP-Alertness, der Grad der Behinderung (EDSS), der Affekt, noch die demographischen Daten standen in signifikantem Zusammenhang mit dieser okulomotorischen Prüfung. Hinsichtlich der Fragebögen fand sich ein schwacher Zusammenhang zwischen der MFIS (Subskala Kognition) mit der PV und der peak acc der Phase III (EB). Deutlich ersichtlich war, dass eine Einschränkung der Handmotorik eine Verschlechterung im IROG sichtbar werden lässt (neg. Korrelationen).

Paramter	Ampl AB	Ampl EB	PV AB	PV EB	Dur AB	Dur EB	Acc AB	PAcc EB
Sex	-0.131	-0.18	-0.152	-0.113	0.209	0.297*	-0.184	-0.141
MFIS Kog	0.110	0.265	0.150	0.300*	-0.22	-0.311*	0.159	0.307*
SDMT	0.222	0.198	0.295*	0.84	0.458**	0.275	0.311*	0.164
9- HPT	-0.391*	-0.377*	-0.328*	-0.321*	0.062	0.130	-0.327*	-0.307*

Tab. 11: Korrelationen nach Spearman Rho zur IROG (nur Parameter mit sign. Korrelationen werden dargestellt, s. auch Anhang Tab. 2).

5. Diskussion

Die etablierten Fragebögen in der Diagnostik der MS-Fatigue sind dazu konzipiert worden, eine subjektive Einschätzung der Fatigue bei MS-Patienten wiederzugeben. Das Anliegen dieser Studie war es, objektive Untersuchungsmethoden für die Diagnose der MS-Fatigue zu finden. Es erfolgten zwei verschiedene, technische Messungen. Zunächst eine Aufmerksamkeitsprüfung am Computer, die TAP-Alertness und darauffolgend eine Testung horizontaler Sakkaden mittels IROG. Diesbezüglich wurden 49 Probanden mit einer klinisch diagnostizierten MS in einer Querschnittstudie jeweils einzeln untersucht.

Aufmerksamkeit und Fatigue

In der durchgeführten Testbatterie für Aufmerksamkeit zeigte bei allen 4 Serien mit je 20 Einzelitems die Non-Fatigue Gruppe bessere Werte als die Fatigue-Gruppe. Das Ergebnis war zunächst in den Serien 1 und 4 statistisch signifikant (Serie 1: $p < 0.022$; Serie 4: $p < 0.037$), wobei in der Serie 4 der Gruppenunterschied durch die Covariate EDSS determiniert wurde.

Die Fatigue-Gruppe erreichte in den Serien 2 und 3 (phasische Alertness) innerhalb der eigenen Gruppe signifikant bessere Werte ($p < 0.001$) als in den Serien 1 und 4 (tonische Alertness). Bei der Non-Fatigue Gruppe hingegen waren in allen 4 Serien annähernd gleiche Reaktionswerte zu beobachten ($p < 0.79$).

Aus diesen Ergebnissen kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die tonische Alertness in dieser Prüfung abhängig von einer deutlich ausgeprägten Fatigue ($FSS \geq 4$) ist und die phasische Aufmerksamkeit durch einen Signalton in der Fatigue-Gruppe gesteigert wurde (Serie 2 und 3). In der Non-Fatigue Gruppe war dies nicht der Fall.

Die Tonische Alertness ist der physiologische Wachzustand des Organismus mit einer allgemeinen, zirkadian oszillierenden Aufmerksamkeitsaktivierung. Lernforscher bezeichnen diesen Zustand als dauerndes Aktivierungsniveau. In unserer Studie ist ersichtlich, dass dieses Aktivierungsniveau bei der Fatigue-Gruppe herabgesetzt scheint.

Bei der phasischen Alertness zeigte sich durch das Setzen des Warnreizes (Signalton) eine Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus. Beweisend dafür stehen die verkürzten Reaktionszeiten in den Serien 2 und 3 bei der Fatigue-Gruppe. Die besseren Baselinewerte der Non-Fatigue Gruppe sowohl in der tonischen als auch in der phasischen Alertness und die unveränderten Reaktionszeiten in der phasischen Alertness lassen im Umkehrschluss die

Vermutung zu, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei Menschen mit MS-Fatigue grundsätzlich herabgesetzt ist, diese jedoch durch externe Aktivierung (phasische Alertness) nahezu ein physiologisches Aufmerksamkeitsniveau erreichen kann. Somit läßt sich feststellen, dass die Aufmerksamkeitsprüfung mittels tonischer Alertness ein guter Indikator für die objektive Einschätzung subjektiv wahrgenommener Fatigue ist.

Was kann dieses Ergebnis für den Zusammenhang von Fatigue bei der MS im allgemeinen Sinn bedeuten: Dass der gesamte Bereich der kognitiven Funktionen eingeschränkt ist oder zumindest wesentliche Teile davon, wie die der Aufmerksamkeit, des Wahrnehmungsvermögens, der Konzeptbildung und des Denkens?

Eine Verlangsamung der Reaktionszeit bei MS-Patienten gegenüber gesunden Probanden in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung MS wurde in verschiedenen Studien bestätigt (u. a. Tinnefeld et al. 2005 & 2008; Hildebrandt et al. 2006, Schulz et al. 2006; Rückert 2009). In einer Verlaufsstudie wurde bei zwei MS-Gruppen und einer gesunden Kontrollgruppe zu drei Zeiten die kognitive Leistungsfähigkeit in der Frühphase der MS getestet (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten). Bei den MS-Patienten zeigte sich eine Reaktionszeitverlangsamung in der tonischen Alertness um 75 % und in der phasischen Alertness um 57 % (Rückert 2009). Diese Werte wurden nach alters- und bildungskorrigierten Normwerten aufgestellt. Die MS-Gesamtgruppe reagierte in der Alertness-Testung signifikant langsamer als die Kontrollgruppe. Diese Studie zeigt die Wichtigkeit der Dimension Aufmerksamkeit in der MS und betont, dass diese bereits bei der Diagnosestellung eingeschränkt sein kann.

Die Unterscheidung der Aufmerksamkeitsleistung bei MS-Patienten hinsichtlich der Schwere der Fatigue-Symptomatik ist jedoch noch relativ neu. Dass die MS-Fatigue einziges Symptom eines akuten MS-Schubes sein und mit kognitiven Störungen einhergehen kann, konnte durch die TAP-Alertness gezeigt werden (Flachenecker 2010). Die TAP-Alertness gab den Hinweis auf ein mögliches objektives Messinstrument der Fatigue und die Unabhängigkeit der MS-Fatigue von der Depression. Flachenecker stellte die Hypothese auf, dass dieses Messinstrument zudem unabhängig von der kognitiven Hirnleistung insgesamt ist, da Ergebnisse anderer kognitiver Tests (geteilte Aufmerksamkeit; Test zum Arbeitsgedächtnis) im Normbereich lagen. Er fand heraus, dass die tonische Alertness in der Aufmerksamkeitsprüfung bei MS-Patienten mit Fatigue eingeschränkt war. Dieses können wir in unserer Studie bestätigen. Wie im oberen Abschnitt ersichtlich, ist bei der Fatigue-

Gruppe das Reaktionsvermögen in der phasischen Alertness nicht deutlich verschieden im Vergleich zur Non-Fatigue Gruppe, wohingegen sich in der tonischen Alertness signifikante Defizite zeigten.

In einer aktuellen Studie wurde versucht, durch einen 2 ½ stündigen, kognitiven Belastungstest (Hirnleistungstest-HLT), eine subjektiv empfundene mentale bzw. kognitive Fatigue objektiv zu erfassen (Neumann et al. 2012). An dieser Studie nahmen 30 Probanden mit einer diagnostizierten MS (Alter 44 Jahre \pm 7; Erstmanifestation vor 10 + 8 Jahren; ED vor 8 + 6 Jahren; BDI 10 + 5; 22 Frauen, 8 Männer) und 8 gesunde Probanden teil. Evaluiert wurden die 30 MS-Probanden über die Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC). 5 Patienten zeigten laut Testergebnis eine kognitive Fatigue, 2 eine mäßige Fatigue und 23 Patienten eine starke kognitive Fatigue. Vor und nach dem HLT wurde der Alertness-Test der TAP durchgeführt. Die überwiegende Anzahl der Fatigue-Patienten zeigte einen deutlichen Anstieg der Reaktionszeiten in der TAP-Alertness nach dem HLT. Die Verfasser resümieren, dass die TAP-Alertness ein gutes Unterscheidungsmerkmal für Patienten mit Fatigue gegenüber Gesunden darstellt. Für die Zukunft ausstehend blieben die entsprechenden Messungen bei MS-Patienten ohne Fatigue.

Dieses Ergebnis ist widersprüchlich zu einer bereits erwähnten, etwas länger zurückliegenden Studie (Krupp 2000). Dort wurden 45 MS-Patienten und 12 gesunden Kontrollen einer 4-stündigen Sitzung kognitiver Tests unterzogen, welche eine neuropsychologische Testbatterie vor und nach einem fortlaufenden kognitiven Test (A-A Test) beinhaltete. Die neuropsychologische Testbatterie enthielt u.a. den „Selective-Reminding Test“ (SLT), welcher die kognitiven Merkmale Lernen und Gedächtnis einschätzt, den „10/36 spatial recall Test“ für das räumliche Erinnerungsvermögen und den „Tower of Hanoi Test“ (TOH) zur Beurteilung von konzeptionellem Planen und Lernen. Der A-A Test wird verwendet, um verschiedene Komponenten von kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit einzuschätzen (Test-Retest Reliabilität: 0.80-0.92).

Resultierend zeigten die MS-Patienten eine zunehmende Einschränkung von verbalem und visuellem Gedächtnis und konzeptionellem Planen während der Durchführung des kognitiven Tests (A-A Test) und bei der anschließenden neuropsychologischen Testbatterie, wohingegen die gesunden Kontrollen sich verbesserten. In der neuropsychologischen Testbatterie vor dem A-A Test unterschieden sich MS-Patienten und gesunde Kontrollen nicht. Beide Gruppen

berichteten über eine gesteigerte physische und mentale Fatigue. Die Autoren weisen durch diese Studie auf eine mögliche objektive Messmethode für Fatigue hin.

Als eine Begründung für die mangelnde Verbesserung der MS-Probanden während der kognitiven Tests sehen sie möglicherweise eine relative Schwäche im prozeduralen Lernen, obwohl vergangene Studien zeigten, dass die dafür verantwortlichen Hirnstrukturen intakt seien (Scarrabelotti et al. 1999; Dinges et al. 1997).

Immer noch besteht Ungewissheit, inwieweit Fatigue und Kognition miteinander in Verbindung gebracht werden können. In unserer Studie zeigte sich einerseits ein Zusammenhang der Scores, welche u.a. das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung bestimmen (HALEMS Kognition; MFIS Kognition; SDMT) bezugnehmend zum Schweregrad der Fatigue (FSS; s. Tab. 3). Zum anderen zeigten sich positive Korrelationen der Fatigue und der Kognitionsskalen zu den Ergebnissen in der TAP (s. Tab. 10). Dies lässt vermuten, dass die Aufmerksamkeitsleistung durch eine steigende Fatiguesymptomatik und auch durch ein kognitives Defizit eingeschränkt ist (siehe auch Zimmermann & Fimm 2002). Dieser Effekt stellte sich vorrangig in der tonischen Alertness (Serie 1 & 4) dar. In der phasischen Alertness fand sich keine Verbindung zu den Fatigue- bzw. Kognition-Scores, außer bei dem SDMT (Serie 2: rho: 0.357*; s. Tabelle 12). Die oben erwähnten positiven Korrelationen bestätigen dieses Ergebnis. Deshalb vermuten wir einen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem Grad der Fatigue. Warum zeigte sich bei uns kein statistischer Zusammenhang zwischen den Serien 2 und 3 und den Fragebögen bzw. dem SDMT? Kann einzig der Signalton die Aufmerksamkeitsschwelle bei Vorhandensein von Fatigue und/ oder einem kognitiven Defizit die Schwelle der Aufmerksamkeit in den physiologischen Bereich versetzen?

Die EDSS korrelierte in unserer Studie positiv mit allen 4 Serien der TAP. Da in dieser neurologischen Untersuchung unter anderem geistige Funktionen untersucht werden, kann eine bestehende Fatigue erfasst werden. Ob nun diese Symptomatik für eine verminderte Aufmerksamkeitsleistung in der TAP ursächlich ist, bleibt fraglich.

Weinges-Evers et al. (2010) konnten in ihrer Querschnittsstudie mit 110 RRMS-Probanden einen schwachen bis mäßigen Zusammenhang zwischen subjektiver Fatigue und der TAP-Alertness finden.

Die Stärke der Fatigue (ermittelt über die FSS) war ein unabhängiger Prädiktor für die Ergebnisse im Alertness-Test (standardized beta = 0.298, $p < 0.014$), während der BDI unabhängig von den Ergebnissen in der TAP-Alertness war (standardized beta = - 0.122, $p < 0.248$).

In dieser Studie konnte trotz der Elimination fatiguekontaminierter Items des BDI eine Verbindung zwischen der Stärke der Fatigue (FSS) und dem Score im BDI gezeigt werden. Beide Gruppen unterschieden sich weiterhin signifikant, jedoch auf einem sehr niedrigen Niveau. Das Ergebnis der TAP war vom BDI-Affekt unabhängig, was dafür spricht, dass die depressive Symptomatik keinen Einfluß auf die Ergebnisse in der TAP hatte.

In einer aktuellen Studie wurde der Zusammenhang zwischen subjektiver Fatigue, der EDSS und der Performance einer Aufmerksamkeitsprüfung (PVT) untersucht (Rotstein et al. 2012). Es wurden 49 Probanden mit einer MS in 2 Kliniken in den USA untersucht (Alter 43 + 11; 65 % weiblich, 35 % männlich), weiterhin nahmen 20 gesunde Kontrollen an dieser Studie teil. Die Aufmerksamkeit wurde über der PVT beurteilt. Er misst über eine Dauer von etwa 10 min das Reaktionsvermögen des Probanden, ähnlich der TAP-Alertness. Der Proband wurde gebeten, beim Aufleuchten eines Signals auf dem Bildschirm einen Knopf auf einem kleinen portablen Gerät zu drücken. Aufgezeichnet wurden die mittlere Reaktionszeit und die Anzahl der Fehler (Antwortverzögerungen > 500 ms.) aufgezeichnet. Durch eine vergangene Studie (Kim et al. 2007) wurde die mittlere Reaktionszeit in der gesunden Population gemessen und zum Vergleich herangezogen. Die mittlere Reaktionszeit in der PVT betrug 315 ms und die mittlere Fehlerzahl 3.98 mit > 500 ms ($p < 0.001$). 59 % überschritten den Durchschnitt der gesunden Bevölkerung (1.96). 90 % lagen damit über der mittleren Reaktionszeit der gematchten gesunden Probanden (246 ms).

Das Ausmaß der Fatigue wurde über die MFIS (55 % mit schwerer Fatigue, der Grad der Behinderung über die EDSS (im Mittel 2.0, Range 0-7.5), das subjektive Schlafbedürfnis über die ESS (Epworth Sleepiness Scale) und die Stimmung über den BDI erhoben. Das Ausmaß der Fatigue korrelierte stark mit der mittleren Reaktionszeit in der PVT ($p < 0.05$) (Korr.-koeff. nach Pearson: 0.38), ebenso zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der EDSS zur PVT ($p < 0.01$).

Die Probanden, welche Schlafstörungen angaben, zeigten ebenfalls verlangsamte mittlere Reaktionszeiten und höhere MFIS Scores (nicht signifikant), die MFIS zeigte jedoch die stärkste Korrelation mit der PVT ($p < 0.05$). Ebenfalls erhöhte EDSS Werte waren ein

Anzeichen für eine eingeschränkte Alertness ($p < 0.01$). Dieses Ergebnis stimmt mit denen unserer Studie überein.

Krankheitsdauer und Fatigue

In vorangegangenen Studien wurde immer wieder diskutiert, inwiefern die MS-Fatigue ein Phänomenen der MS ist, welches im zeitlichen Verlauf der Erkrankung auftritt oder ob es unabhängig davon gesehen werden muß. Einige Studien hielten die Fatigue für ein im Krankheitsverlauf stabiles (u.a. Zivadinov et al. 2003; Koch et al. 2008; Rückert 2009), andere Studien für ein modulierbares Symptom der MS (u.a. Schreurs et al. 2002; Johansson et al. 2008; Patrick et al. 2009). Beide Gruppen unserer Studie unterschieden sich bei der Auswertung nicht signifikant in ihrer Krankheitsdauer ($p < 0.63$). Zwischen der Krankheitsdauer und der FSS zeigte sich keine Korrelation (Korr.koeff. nach Spearman rho: 0.217).

In der Vergangenheit gab es diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse. Beispielsweise war es in einer Langzeitstudie über eine Dauer von 8 Jahren möglich, über die Sickness Impact Profile Sleep and Restness Scale (SIPSRS) eine Progredienz der Fatigue und einer späteren Hirnatrophie vorherzusagen (Marrie et al. 2004). Die SIPSRS besteht aus sieben Items und ist eine Skala zur Evaluation von Fatigue. Sie besitzt einen Score von 0-100, je höher die erreichte Punktzahl ist, desto höher ist das Ausmaß an Fatigue. 172 Probanden füllten zu Beginn der Studie, ebenso nach 12, nach 24 Monaten und in einer follow-up Studie nach 8 Jahren die SIPSRS aus. Zudem wurde bei jedem Patienten zu gleichen Zeitpunkten ein MRT des Schädels durchgeführt (134 Probanden). Über ein spezielles Programm wurde das Verhältnis der Hirnparenchymfraktion (Brain Parenchymal Fraction-BPF-einem Maß zur Bestimmung der Hirnatrophie) zum gesamten Hirnvolumen gemessen. Innerhalb der ersten 2 Studienjahre konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hirnatrophie und dem Grad der Fatigue (SIPSRS) festgestellt werden. Jedoch sah man eine Verbindung zwischen dem Ansteigen der Fatigue (Jahr 0-2) und der Änderung des Hirnvolumens (Jahr 2-8). Auch nach Kontrolle für andere MRT-Charakteristika, den Affekt (BDI) und den Grad der Behinderung (EDSS), blieben diese Veränderungen sichtbar. Die Autoren vermuten somit, dass eine Hirnatrophie mit einer MS-Fatigue einhergeht. Veränderungen von subjektiv empfundener Fatigue über 2 Jahre sagten eine mögliche Hirnatrophie voraus. Ebenso zeigte eine Zunahme der Hirnatrophie (Jahr 0-2) eine Verschlechterung des SIPSRS (Jahr 2-8) an.

Kritisch betrachteten die Autoren der Studie jedoch die zeitliche Lücke zwischen dem Ansteigen der Fatigue und der Hirnatrophie.

In einer weiteren Kohortenstudie mit 97 Patienten mit einer MS wurde der Corpus Callosum Index (CCI) zum Zeitpunkt der Diagnose und 3 Monate vor Einschätzung der Schwere der Fatigue (FSS) gemessen (Yaldizli et al. 2011). Der CCI ist ein Index zur Bestimmung des Volumens des Corpus Callosum. Höhere CCI Werte entsprechen einem höherem CC-Volumen. Der mittlere FSS-Wert betrug 3.37 ± 1.88 (40 % mit Fatigue mit einem FSS von 5.27 ± 1.1 ; 60 % ohne Fatigue mit einem FSS von 2.7 ± 1.1). Der CCI bei Diagnosestellung und 3 Monate vor Einschätzung der Schwere der Fatigue zeigte keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen, jedoch sah man eine stärkere Abnahme des CCI über die Studiendauer von 4.8 Jahren in der Fatigue Gruppe (-21.8 %) vs. der Gruppe ohne Fatigue (-12.1 %; $p \leq 0.005$). Die jährliche Abnahme des CCI betrug in der Fatigue Gruppe 1.1 %, in der Gruppe ohne Fatigue 0.6 % ($p < 0.02$ %). Die Atrophie des Corpus Callosum und die Abnahme der FSS über einen Untersuchungszeitraum von 4.8 Jahren (aCCI-annualized CCI change: Regressions coeff. beta: -81.871) schienen unabhängig voneinander zu sein, auch wenn eine Verschlechterung der FSS durch eine zunehmende Hirnatrophie erklärt werden könnte ($p < -0.333$).

Durch einen multidimensionalen Ansatz kann diese Fragestellung in zukünftigen Studien genauer beleuchtet werden. Wir sehen diesbezüglich longitudinale Kohortenstudien mit einer durchschnittlichen Mindestdauer von etwa 5-10 Jahren als notwendig an.

Lebensqualität und Fatigue

Die Fatigue besitzt komplexe Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Stimmungslage und auch auf die Motorik. Häufig fällt es schwer, kausale Zusammenhänge zwischen diesen Dimensionen aufzuzeigen.

Die Lebensqualität bei MS-Patienten mit einer Fatigue ist häufig sehr stark eingeschränkt (Freal et al. 1984; Djaletti et al. 1996; Fisk et al. 1994; Tanriverdi et al. 2010; Janhardan et al. 2002; Induruwa et al. 2012).

In unserer Studie zeigte sich eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität (HALEMS) in Zusammenhang mit der Schwere der Fatigue (s. Tab. 3). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der oben dargestellten Arbeiten. Die oben aufgeführten Untersuchungen zeigen

die Wichtigkeit der Entwicklung effektiver Diagnose- und Therapiestrategien zur Behandlung der Fatigue, um die Lebensqualität der MS-Patienten verbessern zu können.

Affekt & Fatigue

Bereits in der Einleitung wurde versucht, die unterschiedlichen Standpunkte und Forschungsergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen der Depression und der MS-Fatigue zu erörtern. Einige Studien zur MS-Fatigue zeigten einen Zusammenhang zur Depression auf, andere wiederum nicht (Oken et al. 2004, Krupp et al. 1988, Freal et al. 1984; Ford et al. 1998; Göksel 2011).

In unserer Studie haben wir den BDI modifiziert, indem wir die Fragen entfernt haben, welche die Items Müdigkeit und den körperlichen Aktivitätsgrad und die damit verbundenen Einschränkungen betreffen. Das Ausmaß der Depressivität haben wir mit dem von uns benannten „BDI-Affekt“ gemessen und statistisch ausgewertet. Bei diesem Ansatz ist kritisch zu bemerken, dass der sogenannte „BDI-Affekt“ nicht für die Messung einer Depression validiert ist. Hinsichtlich des Vorhandenseins von Fatigue ist es jedoch häufig schwierig, eine genaue Unterscheidung zwischen der Depression und der Fatigue zu treffen, da die Müdigkeit bei beiden Erkrankungen ein Leitsymptom ist.

Es stellt sich die Frage, ob es wissenschaftlich korrekt ist, eine gekürzte Version eines Fragebogens zur Einschätzung zum Beispiel der depressiven Stimmung zu verwenden. Wir haben uns dazu entschlossen, da der Standard-BDI aufgrund der sogenannten „Fatigue-Kontaminierung“ als Covariate die Gruppenunterschiede in der TAP vollständig eliminiert hätte. Mit den oben genannten, ausgewählten Fragen konnten wir bei jedem der 49 Probanden eine manifeste Depression zumindest ansatzweise ein- bzw. ausschließen. Die beiden Gruppen unterschieden sich trotz dieser selektiven Fragenauswahl weiterhin signifikant im BDI-Affekt ($p < 0.001$), jedoch stellen sich die Ergebnisse der TAP unabhängig vom BDI-Affekt und nominell auf niedrigem Niveau dar.

Wir schlussfolgern daraus, dass es nicht möglich scheint, Depression und Fatigue getrennt voneinander zu betrachten. Eine interessante Beobachtung ist, dass die TAP in dieser Studie in den Serien 1-4 nicht mit den Ergebnissen des BDI-Affekt korrelierte, jedoch zeigte die FSS mit den Serien 1, 2 und 4 der TAP einen statistischen Zusammenhang (s. Tab. 10).

Es war uns nicht möglich, die Fatigue ohne den Einfluß einer depressiven Symptomatik statistisch darzustellen. Jedoch zeigte sich durch die vorhandene Verbindung der FSS zur

TAP, ohne Einfluß des BDI auf die TAP (s. Tab. 10), ein stärkerer Zusammenhang von der Aufmerksamkeit zur Fatigue als von der Aufmerksamkeit zum Affekt. Die Ergebnisse der IROG korrelierten nicht mit den Ergebnissen des BDI-Affekts, so dass wir hier keinen Einfluß des Affektes sehen.

Einfluß der EDSS

In der Vergangenheit zeigten einige Studien, dass das Ausmaß der Fatigue nicht vom Grad der körperlichen Behinderung abhängig ist (Oken et al. 2004; Krupp et al. 1988; Bakshi et al. 2000; van der Werf et al. 1998). Diese physische Komponente der MS wurde hier sowohl durch die EDSS, als auch durch bildgebende Verfahren (MRT) erfasst.

In unserer Studie zeigte die EDSS keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0.05$).

Mittels univariater Varianzanalyse konnte ein Einfluss der EDSS für die Serien 1-3 der TAP-Alertness Prüfung ausgeschlossen werden, für die Serie 4 allerdings sind die Gruppenunterschiede durch den Einfluss der EDSS nicht mehr vorhanden.

Wir vermuten daher einen insgesamt geringen Effekt der EDSS auf die Aufmerksamkeit. Die Korrelationen von der EDSS zur TAP zeigten etwas höhere (ρ) Werte in der tonischen als in der phasischen Alertness. Möglicherweise hilft der Warnton dabei, ein Defizit der Aufmerksamkeit zu kompensieren.

In einer Kohortenstudie wurden bei 28 MS-Probanden mit einem EDSS-Score von 1.5-7.0 signifikant schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen als bei der Patientengruppe mit einem $EDSS \leq 1$ festgestellt (Rückert 2009). Dies war sowohl in der phasischen und tonischen Alertness, als auch in zwei Tests zur geteilten Aufmerksamkeit der Fall. Es wurde hier eine Messung der Fatigue sowohl am Anfang ($t = 0$) als auch am Ende ($t = 12$) über einen Fragebogen (Flachenecker et al. 2002) vorgenommen. Zu Beginn der Studie waren demnach 25 % von einer Fatigue betroffen, am Ende der Studie 32 %. In dieser Studie erfolgte jedoch keine Unterteilung der Gruppe nach der Schwere der Fatigue. Ebenso spiegelten sich die motorischen Defizite neben der EDSS, auch im 9-HPT sowie in der MFIS (physische Subskala) wider.

9-HPT

Beim 9-HPT zeigte sich eine positive Korrelation zur Aufmerksamkeitsprüfung (s. Tab. 10). Dies zeigt den Einfluss der Feinmotorik auf das Bedienen der Tastatur bei der TAP, das heißt, je länger die Probanden beim 9-HPT benötigten (in Sekunden), desto langsamer waren sie in der TAP. Dies ist v.a. in der physischen Alertness, also den Serien 2 und 3 sichtbar (Korrelation auf dem 0.01 Niveau signifikant). Ob diese Untersuchung zur objektiven Messung der physischen MS-Fatigue beitragen kann, mag ein möglicher Untersuchungsansatz für zukünftige Longitudinalstudien sein.

IROG

Unsere Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob sich Fatigue vs. Non-Fatigue Patienten in den einzelnen Parametern der IROG (PV, Amplitude und peak acc) vor und nach einer Belastungsreaktion voneinander unterscheiden.

Bei der Non-Fatigue Gruppe zeigten sich im Vergleich zur Fatigue-Gruppe deskriptiv bessere Baseline-Werte hinsichtlich der PV, der peak acc und der Duration (s. Tab. 6 und 8). Die Probanden der Fatigue-Gruppe zeigten sowohl vor als auch nach der Ermüdungsphase eine stärkere Verlangsamung der horizontalen Sakkaden als die Non-Fatigue Gruppe. Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, jedoch sind wir der Ansicht, dass diese Ergebnisse zum Teil Hinweise auf die quantitative, objektive Einschätzung subjektiv wahrgenommener Fatigue geben können.

Die Pathologie im okulomotorischen System bei der MS-Fatigue (z.B. Galley 1989 & 2010; Groner & Groner 1989; Zils 2005) zeigt Auswirkung auf horizontale Augenbewegungen (z.B. Galley 1989 & 2010; Groner & Groner 1989; Zils 2005).

Weshalb sind in unserer Studie die erhofften Unterschiede in beiden Gruppen zwar sichtbar, jedoch nur schwach vertreten?

In einer weiteren Studie wurden bei 15 gesunden, männlichen Probanden zwischen 19 und 30 Jahren unter anderem horizontale Sakkaden mittels Elektrookulographie (EOG) getestet (Zils 2005). Hier konnte durch den Schlafentzug ein signifikanter Abfall der PV nach einem Schlafentzug von einer Nacht gemessen werden. Nach einer weiteren Nacht mit Schlaf zeigten sich wieder Normwerte der PV. In dieser Studie wurde damit auf die mögliche diagnostische Bedeutung der Messung horizontaler, sakkadischer Augenbewegungen bei Fatigue aufmerksam gemacht. Im Unterschied zu unserer Studie fand in der Studie von Zils

nur die Untersuchung einer (gesunden) Gruppe statt, allerdings mit einem längeren Zeitraum an Schlafentzug (ca. 10.5 h), welchem die Probanden ausgesetzt waren.

Möglicherweise ist eine Erklärung für die unzureichenden Ergebnisse in unserer Studie die zu kurze Belastungsphase. Hätte man die beiden Gruppen jedoch über längere Zeit in unserem Labor ermüdet, wäre dies ein Mehr an Zeitaufwand für den Untersucher und für den Probanden ein Mehr an Geduld und Konzentration gewesen. Während der Durchführung unseres Belastungstests konnte man wiederholt feststellen, dass die Probanden nach der etwa 12-minütigen Ermüdungsphase über deutliche Konzentrationseinbußen klagten, so dass eine längere Dauer der Testung sich negativ auf die Compliance hätte auswirken können. Vielleicht hätte jedoch schon eine Ausweitung der Ermüdungsphase auf etwa 20 min ausgereicht, um klärendere Ergebnisse zu erzielen.

Gleiches gilt für die Phasen I und III: Eine Verdopplung der Zeit beider Phasen auf je 2 min wäre eventuell sinnvoll gewesen.

Oder hätte man eventuell auch ein anderes IROG-Paradigma wählen sollen? Zum Beispiel eine regelmäßige Variation von randomisierten und prädiktiven Sakkaden hätten möglicherweise signifikante Ergebnisse gezeigt?

In einer aktuellen Kohortenstudie mit 37 Probanden mit einer MS (Fatigue: 25 Probanden; ohne Fatigue: 12 Probanden) und 20 gesunden Kontrollen, welche der MS-Gruppe in Alter und Geschlecht entsprachen, wurden in einem Versuchsparadigma von 10 min ebenfalls horizontale Sakkaden mit einer Amplitude von 20° über die IROG gemessen (Finke et al. 2012). Das Ausmaß der Fatigue wurde über die FSS erfasst. Es zeigte sich eine signifikant längere Latenz bei den Patienten mit Fatigue im Vergleich zu der MS-Gruppe ohne Fatigue und den gesunden Kontrollen von Beginn bis Ende des Versuches. Im Gegensatz dazu waren bei den beiden Parametern PV und Amplitude bei den 3 Gruppen zunächst keine Unterschiede zu sehen, im Verlauf der Aufgabe fiel jedoch die PV bei den Patienten mit Fatigue deutlich schneller ab im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen, so dass vom Untersucher angenommen wurde, dass sowohl die PV als auch die Amplitude eine Anfälligkeit für Anstrengung widerspiegeln können (Finke et al. 2012). Ebenso korrelierten die Sakkadenlatenz und die PV mit der FSS. Die PV Änderungen über den Versuchszeitraum von 10 min war das beste Unterscheidungskriterium zwischen den MS-Patienten mit und ohne Fatigue.

In unserer Studie wurden die PV, die Amplitude, die peak acc und die Dauer der horizontalen Sakkaden statistisch ausgewertet. Die Sakkaden-Latenz wurde aufgezeichnet, jedoch nicht statistisch ausgewertet.

Die Studie von Finke et al. ist die erste, welche eine Messung horizontaler Augenbewegungen als objektives Korrelat bei subjektiv wahrgenommener Fatigue zeigen konnte. Worin es begründet liegt, dass in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen der Fatigue-Gruppe und der Gruppe ohne Fatigue hinsichtlich PV und Amplitude gemessen wurde, lässt sich nur vermuten. Zwischen diesen beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des neurologischen Defizites (EDSS), den kognitiven Leistungen (MSFC; PASAT) und dem Affekt (BDI) im Vorfeld gemessen, so dass diese Ergebnisse über diese Kriterien nicht erklärt werden können. Ein Schwachpunkt dieser Studie war, dass die Konstruktion der Brille, welche die Augenbewegungen aufzeichnete, nicht zwischen beiden Augen diskriminieren konnte, so dass möglicherweise Patienten mit einer sich unter dem Testablauf entwickelnden INO übersehen hätten werden können. Möglicherweise, so Finke, liegt auch hierin der signifikante Unterschied der PV und der Amplitude zwischen Fatigue und Kontrollgruppe begründet.

Da zudem auch immer die Compliance des einzelnen Probanden in jeder Studie eine wichtige Rolle spielt, mag dieser Aspekt ebenso das unterschiedliche Ergebnis der beiden Studien beeinflusst haben. Vielleicht hatte Finke auch etwas mehr Glück bei den Ergebnissen, denn sowohl in dieser als auch in unserer Studie handelte es sich um kleine Fallzahlen (Finke mit 57 Probanden vs. 49 Probanden in unserer Studie), so dass die Aussagekraft dadurch geringer ist als bei Studien mit großen Fallzahlen.

In der Studie von Finke zeigten sich von vorneherein verlängerte Latenzen bei den Personen mit MS-Fatigue, so dass vermutet wurde, dass genau hier ein Defizit in der Sakkadengenerierung bei der MS-Fatigue ist. In einigen Studien wurde herausgefunden, dass die Sakkadenlatenz sich verändert, wenn der Zielstimulus (hier das Fadenkreuz) in Bezug auf den Startstimulus zeitlich versetzt erscheint (u.a. Saslow 1967). Man spricht von der Stimulusasynchronität (Reulen 1984). Die Begriffe Gap- und Overlap Stimulus sind an dieser Stelle wichtig. Beim Gap-Stimulus wird ein Blickziel im zeitlichen Abstand (Gap) zum Fixierpunkt (Target) präsentiert. Beim Overlap-Stimulus erscheint das Blickziel zeitgleich mit dem zentralen Fixierpunkt. Man fand heraus, dass die mittlere Sakkadenlatenz beim Gap-

Stimulus reduziert und beim Overlap-Stimulus erhöht ist (u.a. Newman et al. 1971; Henson 1976; Cohen & Ross 1977 & 1980; Reulen 1984).

Vielleicht liegt hier ein möglicher Ansatzpunkt für zukünftige Studien. In unserem Paradigma erfolgten alle Phasen im Gap-Stimulus. Eine Auswertung der Sakkadenlatenzen beider Gruppen im Overlap-Stimulus hätte möglicherweise eindeutigere Ergebnisse gezeigt. Sinnvoll wäre vielleicht auch eine Versuchsanordnung mit einem Paradigma, in welchem abwechselnd ein Gap- und ein Overlap-Stimulus präsentiert werden. Möglicherweise ist die Aufmerksamkeit bei einem der Stimuli erhöht und nicht nur durch bessere Sakkadenlatenzen, sondern auch durch eine erhöhte Peak Velocity oder Peak Acceleration gekennzeichnet.

6. Synthese und Ausblick

Fatigue ist eine der Hauptbeschwerden bei MS. Bis zu 80 % der MS-Patienten geben dieses Symptom an. In der Vergangenheit wurden eine Reihe an Studien zur genaueren Erforschung der Fatigue durchgeführt. Auch wenn es zahlreiche Ansätze zur Ursachenforschung diesbezüglich gegeben hat, ist bis heute unklar, was die MS-Fatigue auslöst und was ursächlich für sie ist. Eine latente Störung in der Verschaltung neuroendokriner Mechanismen und eine diffuse Schädigung in der weißen Substanz scheinen eine wesentliche Rolle bei der Ätiologie der MS-Fatigue zu spielen. Jedoch fehlt es immer noch an konkreten Diagnosestandards, die eine optimale Einschätzung und Verifizierung der Fatigue ermöglichen, was ebenso in einem erheblichen Erhebungsproblem hinsichtlich des Symptomes Fatigue begründet liegt. Bisher sind Fragebögen, in welchen das subjektive Maß der einzelnen Betroffenen wiedergegeben werden soll, der Goldstandard in der Erfassung der MS-Fatigue.

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen einer Querschnittsstudie bei 49 MS-Probanden zwei Untersuchungsmethoden als valide, objektive Diagnosestandards für die MS-Fatigue zu testen. Zum einen wurde die Alertnessmessung im Rahmen der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung durchgeführt, bei welcher vier nacheinander geschaltete Serien durchlaufen worden sind (ABBA-Schema: A-tonische Alertness; B-phasische Alertness). Zum anderen erfolgte eine Ermüdung der Augenmuskulatur durch die Messung horizontaler Sakkaden über das Infrarotokulographie-Gerät.

In der TAP-Alertness zeigten sich in allen 4 Serien bei der Fatigue-Gruppe schlechtere Reaktionszeiten als bei der Non-Fatigue Gruppe. In der Serie 1 waren diese Unterschiede signifikant. In der tonischen TAP-Alertness sehen wir somit einen zukünftigen Ansatz in der objektiven Diagnostik der MS-Fatigue.

In der IROG fanden sich bei beiden Gruppen Zeichen einer Ermüdung der horizontalen Sakkaden, wobei die Unterschiede beider Gruppen in den vier gemessenen Parametern (PV, Peak acc, dur und ampl) nicht signifikant waren. Es erscheint sinnvoll, weitere Studien in diesem Bereich durchzuführen, um zu klären, mit welchem ggf. optimierten Paradigma die IROG zur Diagnostik von Fatigue sinnvoll eingesetzt werden könnte.

Die Einschätzung des Schweregrades einer Depression erfolgte nach Überarbeitung und Kürzung des BDI durch einen von uns benannten BDI-Affekt. Unserer Ansicht nach finden

sich im BDI viele Fragen, welche von Fatigue-Patienten positiv beantwortet werden, da sie auf das Schlafverhalten ansprechen, so dass wir diesen modifizierten Fragebogen verwendeten. Der BDI-Affekt zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede beider Gruppen, jedoch konnte ein Einfluss auf die TAP ausgeschlossen werden. Depression und Fatigue bleiben zu differenzieren.

Zukünftige Studien sollten bei Ausdehnung des Untersuchungszeitraumes (Wochen-Monate), einer Erweiterung der Gruppengröße und einer Ausdehnung und Optimierung der Testparadigmen (v.a. der IROG) weitere relevante Ergebnisse erzielen können.

Trotz der nicht signifikanten Ergebnisse bei unserem Versuch, Fatigue zu "objektivieren", sollte man weitere Studien diesbezüglich durchführen. Am aussichtsreichsten scheinen hier Kohorten- und Interventionsstudien zu sein.

7. Literaturverzeichnis

- Aaronson LS., Teel CS., Sassmeyer V, Neuberger GB., Pallikkathayil L, Pierce J et al. (1999).
Defining and measuring fatigue. *Image: Journal of Nursing Scholarship*, 1 (31): 45-5.
- Ahlstrom C, Nystrom M, Holmqvist K, et al. Fit-for-duty test for estimation of drivers' sleepiness level: eye movements improve the sleep/wake predictor. *Transportation Res Part C: Emerg Technol.* 2013; 26: 20-32.
- Alotaibi S et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. In: *JAMA*. Band 291, Nummer 15, April 2004, S. 1875-1879, ISSN 1538-3598. doi:10. 1001/jama. 291. 15. 1875. PMID 15100207.
- Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C, Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001; 7 (5): 340-344
- Amato MP, Portaccio E. Management options in multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Feb; 13 (2): 207-16.
- Arnett PA, Randolph JJ. Longitudinal course of depression symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 606-610.
- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, Lobeck L.
Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology.* 1997 Oct; 11 (4): 535-44.
- Ashtari F, Fatehi F, Shaygannejad V, Chitsaz A. Does amantadine have favourable effects on fatigue in Persian patients suffering from multiple sclerosis? *Neurol Neurochir Pol.* 2009 Sep-Oct; 43 (5): 428-32.
- Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1652-1653.
- Bahill AT, Stark L. Overlapping saccades and glissades are produced by fatigue in the saccadic eye movement system. *Exp Neurol.* 1975 Jul; 48 (1): 95-106
- Bahill AT, Clark MR, Stark L. The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical Bioscience* 1975; 24: 191-204
- Bahill AT, Stark L. The trajectories of saccadic eye movements. 1979 Jan; 240 (1): 108-17.

- Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D et al. Fatigue in multiple Sclerosis and its relationship to depression and neurological disability. *Multi Scler* 2000; 6: 181-185
- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult scler* 2003; 9: 219-227
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14 (2008), pp. 1127-1130
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH. Assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. *Clin Epidemiol* (2010), pp. 99-106
- Banwell B, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. In: *Lancet neurology*. Band 6, Nummer 9, September 2007, S. 773-781, ISSN 1474-4422. doi:10. 1016/S1474-4422 (07) 70196-5. PMID 17689148.
- Barak Y, Achiron A. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: Findings from a two wave screeningproject. *Journal of the Neurological Sciences*; 2006: 245: 73-76
- Barnett R. Historical keywords-Fatigue. *Lancet* 2005 Jul 2-8; 366 (9479) : 21.
- Baumbach P. Augenbewegungsstörungen bei Parkinson-Syndromen mit und ohne Mutationen im Parkin-Gen. Dissertation Universität Lübeck 2007
- Becker H, Stuifbergen A. What makes it so hard? Barriers to health promotion experienced by people with multiple sclerosis and polio. *Family and Community health* 2004; 27 (1): 75-85
- Becker W., In ME. Wurtz RH, Goldberg, editor. *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Metrics. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), chapter 2, pages 13 – 67. 1989
- Becker W. Saccades. *Eye Movements*, edited by R.H.S.Carpenter, London: MacMillan Press, 1991, p. 95-137.
- Benedict RH., Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2006b 12; 549-558

- Benito-León J, Martínez-Martín P, Frades B, Martínez-Ginés ML, de Andrés C, Meca-Lallana JE, Antigüedad AR, Huete-Antón B, Rodríguez-García E, Ruiz-Martínez J. Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Mult Scler*. 2007 Jun; 13 (5): 645-51. Epub 2007 Feb 16.
- Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R et al. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997; 12: 247-51
- Berkovitch M, Pope E, Phillips J, Koren G. Pemoline-associated fulminant liver failure: testing the evidence for causation. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 696-698
- Bertolone K, Coyle PK, Krupp LB, Doscher, CA. Cytokine correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: A356 (Abstract).
- Boeschoten RE, Nieuwenhuis MM, van Oppen P, Uitdehaag BM, Polman CH, Collette EH et al. Feasibility and outcome of a web-based self-help intervention for depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Sci*, 315 (2012), pp. 104-109
- Bol Y, Smolders J, Duits A, Lange IM, Romberg-Camps M, Hupperts R. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* in press Mar 8 2012
- Bower JE et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*, 2002. 64 (4): 604-11
- Branas P, Jordan R, Fry-Smith A et al. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess*. 2000; 4 (27): 1-61.
- Braun S, Langguth B, Landgrebe M, Frank E, Sand P, Hajak G, Eichhammer P. Altered Cortical Inhibition in Patients with Major Depression. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York *Psychiat Prax* 2007; 34: S4-S5
- Brickenkamp R. *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*. Göttingen: Hogrefe 1997; p 698
- Brigell M, Babikian V and Goodwin JA. Hypometric saccades and low-gain pursuit resulting from a thalamic hemorrhage. *Ann.Neurol*. 15 (4): 374-378, 1984
- Brioschi A, Gramigna S, Werth E, Staub F, Ruffieux C, Bassetti C, Schlupe M, Annoni JM. Source. Effect of modafinil on subjective fatigue in multiple sclerosis and stroke patients. *Eur Neurol*. 2009; 62 (4): 243-9.
- Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 1991; 12: 91-105

- Burr DC, Morrone MC, Ross J. Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements. *Nature* 1994; 371: 511-513
- Buschman, TJ, Miller, EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 2007; 315: 1860-1862
- (The) Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 273-278.
- saccades in children and adults. *J Exp Child Psychol.* 1978 Dec; 26 (3): 517-27.
- Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1220-1228.
- Carriere-Kohlmann V, Lindsay AM, West CM (Eds.). *Pathophysiological phenomenon in nursing* (3rd ed.). St. Louis: Saunders.
- Cerrato PL. A therapeutic bee sting? *RN* 1998; 61: 57-8.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-53.
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978-988
- Chiaravalotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Dec; 7 (12): 1139-51
- Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M, Sehle A, Spiteri S, Willmes K, Schoenfeld MA, Dettmers C. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil.* 2012 Nov 16.
- Cohen ME, Ross LE. Saccade latency in children and adults: effects of warning interval and target eccentricity. *J Exp Child Psychol.* 1977 Jun;23(3):539-49
- Cohen ME, Ross LE. Latency and accuracy characteristics of saccades and corrective saccades in children and adults. *J Exp Child Psychol.* 1978 Dec; 26 (3): 517-27.
- Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 676-680.
- Colosimo C, Millefirini E, Grasso MG et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with specific clinical features. *Acta neurol Scand.* 1995; 92: 353-355
- Comi Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer

- patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1033: 168-76.
- Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38: 44-8.
- Crayton H, Heymann RA, Rossmann HW. A multi-modal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (11): 12-18
- Crivelli L, Farez MF, González CD, Fiol M, Amengual A, Leiguarda R, Correale J. Alerting network dysfunction in early multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012 Jul; 18 (4): 757-63.
- Deale A, Chalder T, Marks I, et al. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 408-14.
- DeLuca J, Genova HM, Capili EJ, Wylie GR. Functional neuroimaging of fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009 May; 20 (2): 325-37. doi: 10.1016/j.pmr.2008.12.007
- DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2002 Jan-Feb; 17 (1): 23-9.
- Deutch B et al. Traditional and modern Greenlandic food - dietary composition, nutrients and contaminants. In: *The Science of the total environment.* Band 384, Nummer 1–3, Oktober 2007, S.106-119, ISSN 0048-9697. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.05.042. PMID 17629548.
- Deutsche Fatigue Gesellschaft e.v. (DFaG)
- Deutscher Ethikrat 2013
- Di Stasi LL, Antoli A, Canas JJ. Main sequence: an index for detecting mental workload variation in complex tasks. *Appl Ergon.* 2011 Nov; 42 (6):807-13. Epub 2011 Feb 12.
- Dinges D, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbances, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20: 267-277.
- Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of psychosomatic research* 2004; 56: 157-170
- Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative analysis. *Neurology* 1996; 46: 632-35.

- Dutta R, Chang A, Doud MK et al. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2011; 69: 445-454.
- Dyment DA et al. Multiple sclerosis in stepsiblings: recurrence risk and ascertainment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. Band 77, Nummer 2, Februar 2006, S. 258-259, ISSN 0022-3050. doi:10.1136/jnnp. 2005. 063008. PMID 16421134. PMC 2077589
- Egg R et al. Autonomic instability, as measured by pupillary unrest, is not associated with multiple sclerosis fatigue severity. *Mult Scler* 2002; 8 (3): 256-60
- Egner A, Phillips VL, Vora R & Wiggers E. Depression, fatigue and health related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: Results from an exploratory telere-habilitation study. *NeuroRehabilitation* 2003. 18 : 125-133
- Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res*. 2012 Aug; 21 (6): 925-44. doi: 10.1007/s11136-011-0009-2. Epub 2011 Oct 20.
- Expert Reviews Ltd: Peer Review Paper; Review Article for Expert Review of Neurotherapeutics
- (Di) Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 141-6.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005; 26: 471-479.
- Fassbender K, Schmidt R, Mossner R et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic- pituitary- adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch Neurol* 1998; 55: 66-72
- Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994; 125: 194-197.
- Ferini-Strambi L. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 99 (2011), pp. 1139-X, Fern146

- Fernández V¹, Valls-Sole J, Relova JL, Raguer N, Miralles F, Dinca L, Taramundi S, Costa-Frossard L, Ferrandiz M, Ramió-Torrentà L, Villoslada P, Saiz A, Calles C, Antigüedad A, Alvarez-Cermeño JC, Prieto JM, Izquierdo G, Montalbán X, Fernandez O. Recommendations for the clinical use of motor evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2013 Sep; 28 (7): 408-16. doi: 10.1016/j.nrl.2012.07.007. Epub 2012 Sep 18.
- Fimm B¹, Bartl G, P. Zimmermann, Wallesch CW. Different mechanisms underlying shifting set on external and internal cues in Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 1994 Jul; 25 (2): 287-304.
- Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559-67.
- Filippi M. What do we really see when we look at magnetic resonance images? *Annals of Neurology* Volume 62, Issue 3, Article first published online: 25 Sep 2007.
- Findlay, JM. and Walker, R, 1999. A model of saccade generation based on parallel processing and competitive inhibition. *Behavioral & Brain Sciences*, 22, 661-674.
- Finke C, Pech LM, Sömmer C, Schlichting J, Stricker S, Endres M, Ostendorf F, Ploner CJ, Brandt AU, Paul F. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol*. 2012 Dec; 259 (12): 2656-63. doi: 10.1007/s00415-012-6565-8. Epub 2012 Jun 19.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131 (Pt 3): 808-817
- Firmin L¹, Müller S, Rösler KM. The latency distribution of motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2012 Dec; 123 (12): 2414-21. doi: 10.1016/j.clinph.2012.05.008. Epub 2012 Jun 15.
- Fischer B and Ramsperger E. Human express saccades: effects of randomization and daily practice. 1986. *Exp. Brain Res*. 64 (3): 569-578.
- Fischer B and Ramsperger E. Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. 1984 *Exp-Brain-Res* 57: 191-195.
- Fischer B, and Boch R Saccadic eye movements after extremely short reaction times in the monkey. 1983. *Brain-Res* 260: 21-26.

- Fischer B, and Weber H. Express Saccades and Visual Attention. *Behav. & Brain Sciences* 2009; 16, 3: 553-567.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 1): S79-83.
- Fisk JD, Doble SE. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res* 2002; 11: 263-72.
- Flachenecker P et al. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult scler* 2004; 10 (2): 165-9.
- Flachenecker P et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003 ; 61(6) : 851-853.
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P et al. Fatigue in multiple sclerosis; a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters *Mult Scler*, 8 (2002), pp. 523-526.
- Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka KV, Rieckmann P. "Fatigue" in multiple sclerosis. Development and validation of the "Würzburger Fatigue Inventory for MS". *Nervenarzt*. 2006 Feb; 77 (2): 165-6, 168-70, 172-4.
- Flachenecker P and Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler* 2008; 14: 274-277.
- Flesner G, Lindencrona C. The cooling- suit: Case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *Journal of advanced nursing*; 37 (6): 541-550.
- Flothow S. Eye Tracking- Ein Überblick über Geschichte, Methoden und Anwendungen. PDF- Document 2009. p 3-4.
- Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health- related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation* 2006; 20: 67-78.
- Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1998 Jul; 45 (1 Spec No): 33-8.
- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK, Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 135-38.

- Frommelt P & Lösslein H Neurorehabilitation. Springer Verlag. S.157.
- Funke F. Vergleich Visueller Analogskalen und Kategorienskalen in Offline- und Onlinedesign; Magisterarbeit im Studiengang Soziologie am Institut für Soziologie des Fachbereichs Sozial- und Kulturwissenschaften der Justus-Liebig-Universität Gießen; 2004.
- Gaffan D. Neuroscience. Widespread cortical networks underlie memory and attention. *Science* 2005; 309: 2172-2173.
- Galley N. The evaluation of the electrooculogram as a psychophysiological measuring instrument in the driver study of driver behaviour. *Ergonomics* 2010; 36: 9, 1063-1070
- Galley N. Saccadic eye movement velocity as an indicator of (de) activation: A review and some speculations. *Journal of Psychophysiology* (1989). Volume: 3, Issue: 3, Publisher: Hogrefe & Huber Publishers, Pages: 229-244.
- Galley N. The evaluation of the electrooculogram as a psychophysiological measuring instrument in the driver study of driver behaviour. *Ergonomics* 1993; 36, 1063-1070.
- Galley N. An enquiry into the relationship between activation and performance using saccadic eye movement parameters. *Ergonomics* 1998; 40, 698-720.
- Giovannoni G et al. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57 (4): 676-81.
- Giovannoni G. Multiple Sclerosis associated fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 2-3.
- Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U, Mönch A, Gbadamosi J et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler* 2001; 7 (2): 119-130.
- Goodkin DE, Hertsgaard D et al. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69 (10): 850-4.
- Gottschalk M, et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo- pituitary- adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62 (2): 277-80.
- Grace J, Mendelsohn A, Friedman JH. A comparison of fatigue measures in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006. 13 (7): 443-5.

- Graziano F, Bissoni R, Catalano V, Silva R, Rovidati S, Mencarini E, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *British Journal of Cancer* 2002; 86:1854-7.
- Gregory SG, Schmidt S et al.: Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. In: *Nature genetics*. Band 39, Nummer 9, September 2007, S. 1083–1091, ISSN 1061-4036. doi:10.1038/ng2103. PMID 17660817.
- Groner R, Attention and eye movement control: an overview. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1989;239 (1): 9-16.
- Grossman P, Kappos L, Gensicke H, D'Souza M, Mohr DC, Penner IK, Steiner C. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology* 2010; 75: 1141-9.
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck- Depressions- Inventar. 2. Auflage. Manual (Deutsche Version) Hans Huber, Bern 1995, ISBN 3-456-82702-4.
- Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). Band 13, Nummer 5, Juni 2007, S. 610–615, ISSN 1352-4585. doi:10.1177/1352458506073501. PMID 17548439.
- Heckel O. Sehen III: Visuelle Wahrnehmung; Universität Augsburg 2002.
- Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K- H, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 34-39.
- Heesen C et al. Cognitive impairment correlates with hypothalamo- pituitary- adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27 (4): 505-17.
- Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, Von der Mark U, Otte C, Jung R, Poettgen J, Krieger T, Gold SM. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun*. 2010 Oct; 24 (7): 1148-55.
- Hein & Hopfenmüller. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*. 2000; 71 (4): 288-94.
- Helman A. Carnitine for Alzheimer's Disease. *Arbor Clinical Nutrition Updates* 2005; 230: 1-2.
- Henson DB. Investigation into corrective saccadic eye movements. Ph D Thesis. 1976 University of Indiana.

- Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, et al. A randomized, double-blind placebocontrolled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 643-8.
- Hildebrandt H, Hahn HK, Kraus JA, Schulte-Herbrüggen A, Schwarze B, Schwendemann G. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Mult Scler.* 2006 Aug; 12 (4): 428-36.
- Hirvonen K, Puttonen S, Gould K, et al. Improving the saccade peak velocity measurement for detecting fatigue. *J Neurosci Methods.* 2010; 187: 199-206.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Strauss SE et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern med.* 1988; 108: 387-9.
- Holtzer R & Foley F. The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 281 (2009), pp. 46-50.
- Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213-1223.
- Hulst HE, Geurts JJ. Gray matter imaging in multiple sclerosis: what have we learned? *BMC Neurol* 2011; 11: 153.
- Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis-A brief review. *J Neurol Sci.* 2012 Aug 2.
- Inglese M, Park SJ, Johnson G, et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol.* 2007; 64 (2): 196-202.
- Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: Correlation with clinical and biological factors. *Multiple sclerosis* 2000; 6: 124-130.
- Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis *Mult Scler*, 5 (1999), pp. 10-16.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 2002; 205 (1): 51-8.
- Johnson SL. The concept of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2008; 40 (2): 72-77.
- Kaesmann M. *Grundlage der Augenbewegungsstörungen.* Paper 2005.
- Kaneko CR. Effect of ibotenic acid lesions of the omnipause neurons on saccadic eye movements in rhesus macaques. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2229-2242.

- Kern S & Ziemssen T. Immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 6-21.
- Kerr JR et al. Circulating tumor necrosis factor- alpha and interferon gamma are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *J Gen Virol*, 2001. 82 (Pt12): 301-9.
- Kim H, Dinges DF, Young T. Sleep-disordered breathing and psychomotor vigilance in a community-based sample. *Sleep*. 2007; 30 (10): 1309-16.
- Kley FA. Evaluierung der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) als kognitiver Endophänotyp der Schizophrenie. Dissertation Charite Berlin 2010.
- (De) Kloet ER, Oitzl MS, Schöbitz B. Cytokines and the brain corticosteroid receptor balance: relevance to pathophysiology of neuroendocrine- immune communication. *Psychoneuroendocrinology*. 1994; 19: 121-134.
- Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2006; 6 (27) Retrieved September 4, 2007 from www.biomedcentral.com/1471-2377/6/27.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan-Feb; 22 (1): 91-100. Epub 2007 Apr 4. Review.
- Kömpf D, Heide W. Zentralnervöse Strukturen- two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In A. Huber & D. Kömpfs (Eds.). *Klinische Neuroophthalmologie* 1998; 48-57. Stuttgart. Georg Thieme Verlag.
- Kramme, Rüdiger. *Medizintechnik*. 2. Auflage. Springer Verlag ; Abb. 4, S. 150.
- Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability and disease pattern. *Multiple sclerosis* 2000; 6: 131-136.
- Kromann N & Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. In: *Acta medica Scandinavica*. Band 208, Nummer 5, 1980, S. 401-406, ISSN 0001-6101. PMID 7457208.
- Krupp LB; Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435-437.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46 (10): 1121-3.

- Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995; 45: 1956–1961.
- Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and Declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55 (7): 934-939.
- Krupp LB. The most common complaints: fatigue. Butterworth Heinemann-Elsevier Science, Philadelphia (2003).
- Krupp LB. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler*, 2006; 12: 367-368.
- Kurtzke JF et al. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33 (11): 1444-52.
- Kurtzke JF et al. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 5. The occurrence of the fourth epidemic as validation of transmission. In: *Acta neurologica Scandinavica*. Band 88, Nummer 3, September 1993, S. 161-173, ISSN 0001-6314. PMID 8256551.
- Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and epidemiological features. In: *Annals of neurology*. Band 5, Nummer 1, Januar 1979, S. 6-21, ISSN 0364-5134. doi: 10.1002/ana.410050104. PMID 371519.
- Kurzrock R, The role of Cytokines in cancer- related fatigue. *Cancer*, 2001.92 (6suppl): 1684-1688.
- Lapierre Y, Hum S. Treating Fatigue. *The International MS Journal* 2007; 14: 64-71.
- Latash M, Kalugina E, Nicholas J, et al. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in MS. *Mult Scler* 1996; 1: 236-41.
- Laviano A, Mequid MM, Guijarro A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, et al. Antimyopathic Effects of Carnitine and Nicotine. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9 (4): 442-8.
- Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale. *J Neurol Sci*. 2013 Aug 15;331 (1-2): 102-7. doi: 10. 1016/j. jns. 2013. 05. 023. Epub 2013 Jun 20.

- Leavitt VM, Sumowski JF, Chiaravalloti N, Deluca J. Warmer outdoor temperature is associated with worse cognitive status in multiple sclerosis *Neurology*, 78 (2012), pp. 964-968.
- Lebrun C, Alchaar H, Candito M, Bourg V, Chatel M. Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 321-4.
- Lee KA, Hicks G, Ninomurcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res* 1991; 36: 291-8.
- Leigh JR & Zee DS. *The Neurology of Eye Movements* 1999 (3rd ed.) Philadelphia: F. A: Davis Company.
- Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli V, and Comi. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 2001; 13: 1186-1192.
- Leocani L, Colombo B, Comi C. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2008; 29: 241-243.
- Lerdal A, Celius EG; Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic factors among multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2003; 9: 509-514.
- Lerdal A, Wahl A, Rustoen T et al. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health*. 2005; 33 (2): 123-30.
- Lerdal A, Celius E G, Krupp L, Dahl A. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2007; 14: 1338-1343.
- Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler*. 2005 Jun; 11 (3): 316-21.
- Linn JS, Hou Y, Jouvett M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil induced wakefulness evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 Nov 26; 93 (24): 14128-33.
- Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jan; 112 (1): 29-31. Epub 2009 Oct 17.

- Litzinger MHJ and Litzinger M. Multiple Sclerosis: A therapeutic overview. *US Pharmacist* 2009; 34 (1): HS3-HS9.
- Lloyd AR, Wakefield D, Boughton CR, Dwyer J. What is myalgic encephalomyelitis? (Letter) *Lancet* 1988; 1: 1286-7.
- Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust.* 1990; 153: 522. 8.
- Lodygin D, Odoardi F, Schläger C, Körner H, Kitz A, Nosov M, van den Brandt J, Reichardt HM, Haberl M, Flügel A. A combination of fluorescent NFAT and H2B sensors uncovers dynamics of T cell activation in real time during CNS auto-immunity. *Nature Medicine* 2013. doi: 10. 1038/nm. 3182.
- Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2188-2197.
- Lundmark F, Duvefelt K et al.: Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. In: *Nature genetics*. Band 39, Nummer 9, September 2007, S. 1108-1113, ISSN 1061-4036. doi:10. 1038/ng2106. PMID 17660816.
- Lynch JC. Frontal eye field lesions in monkeys disrupt visual pursuit. *Exp.Brain Res.* 68 (2): 437-441, 1987.
- Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA. Association of fatigue and brain atrophy on multiple sclerosis. *Journal of the neurological Sciences* 2005; 228: 161-166.
- Marrosu MG. Susceptibility to multiple sclerosis: the role of interleukin genes. In: *Lancet neurology*. Band 6, Nummer 10, Oktober 2007, S. 846-847, ISSN 1474-4422. doi: 10. 1016/S1474-4422 (07) 70228-4. PMID 17884670.
- Massen C. Exekutive Kontrolle und sakkadische Augenbewegungen: Inhibitionsmechanismen in der Antisakkadenaufgabe 2001. Dissertation Universitätsklinik Lübeck.
- Matta M, Leigh RJ, Pugliatti M, Aiello I, Serra A. Using fast eye movements to study fatigue in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Sep 8; 73 (10) :798-804.
- Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik 2014.

- McDonald WI et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul; 50 (1): 121-7. PMID 11456302.
- Mc Donough J, Dutta R, Gudz T, Foell S, Perin M, Macklin WB et al. Decreases in GABA and mitochondrial genes are implicated in MS cortical pathology through microarray analysis of post mortem MS tissue. Society for Neuroscience Conference, New Orleans, Louisiana, U. S. A. 2003.
- Merkelbach S et al. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult scler* 2001. 7 (5): 320-6.
- Merkelbach S, Sittinger H, König J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *J Nerv Ment Dis* 2002; 190 (6): 388–393.
- Mickasch, HD, Haack JH. Blickbewegungsforschung; Einführung in die physiologischen Grundlagen, Techniken und in die Problem- und Anwendungsbereiche. In: *Blickbewegung und Bildverarbeitung.* Frankfurt am Main : Verlag Peter Lang, 1986. ISBN 3820486283, S. 11-36.
- Mills RJ& Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008; 101: 49- 60.
- Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS) *Health Qual Life Outcomes*, 12 (2010), pp. 8-22.
- Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, Frohman E, Zivadinov R. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology.* 2013 Jan 8; 80 (2): 210-219.
- Minden SL et al. The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Mult Scler* 2006; 12 (1): 24-38.
- Mollaoglu M, Ustun E. Fatigue in multiple sclerosis patients *J Clin Nurs*, 18 (2009), pp. 1231-1238.
- Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH
Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis:cross-sectional and longitudinal analysis . *Mult Scler*, 15 (2009), pp. 998-1005.

- Moster S & Kesselring J. Effects of a short term exercise program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2002; 8 (2): 161-168.
- Müri RM; Iba-Zizen MT, Derosier C, Cabanis EA & Pierot-Deseilligny C. Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 445-448.
- Multiple sclerosis Council for clinical practice Guidelines, ed. M.S.C.f.C.P. Guidelines . Fatigue and multiple sclerosis: Evidence- based management strategies for fatigue in multiple sclerosis 1998, Washington D. C. : Paralyzed Veterans association of America.
- Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 251-254.
- NASA/MS Cooling study group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 2003; 60 (12): 1955-1960.
- National Multiple Sclerosis Society. Description 9-Hole Peg Test www.nationalmssociety.org.
- Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung . Berlin 2003. p. 27.
- Neumann M, Claros-Salinas D, Gütler R, Dettmers C. Bestimmung kognitiver Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose mittels kognitivem Belastungstest. *Multiple Sklerose* 1.
85. Kongress der DGN mit Fortbildungsakademie, Abstract, 2012.
- Newman C. An investigation of the human saccadic visual tracking system. PhD Thesis. 1971 University of Rochester.
- Niepel G, Tench CR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. *J Neurol*. 2006; 253 (7): 896-902.
- Oechsner U. Anleitung zum Programm ET (Projekt Eye Track); Version 1. 21. 1999.
- Oken B, Flegal K, Zajdel D, Kishiyama SS, Lovera J, Bagert B, et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *Journal of Rehabilitation Research and development*, 43 (1) 83-90.
- Ospelt C, Gay S: The role of resident synovial cells in destructive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22 (2): 239-252.

- Paus T. Location and function of the human frontal eye field: a selective review. *Neuropsychologia* 1996; 34: 475-483.
- Patarca, R, Cytokines and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 2001.933: 185-200.
- Patrick E, Christodolou PE, Krupp LB. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 258- 261.
- (Di) Pauli, Reindl M et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). Band 14, Nummer 8, September 2008, S. 1026-1030, ISSN 1352-4585. doi: 10.1177/1352458508093679. PMID 18632775.
- Pearson RG. Scale analysis of a fatigue checklist. *J Appl Psychol* 1957; 41: 186-91.
- Pellicano C, MD; Gallo A, MD, PhD; Li X, PhD; Ikonomidou VN, PhD; Envangelou IE, Dphil; Ohayon JM, CRNP; Stern SK, BS; Ehrmantraut M, CRNP; Cantor F, MD, McFarland F, MD; Bagnato F, MD, PhD. Relationship of Cortical Atrophy to Fatigue in Patients with multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67 (4): 447-453.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt 11): 2039-58.
- Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *Journal of Cell Physiology* 2000; 182: 339-50.
- Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 2009 Dec; 15 (12): 1509-17.
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mine L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 432-41.
- Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Crivello F, Berthoz A, & Mazoyer B. Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J Neurosci*. 1996; 16: 3714-3726.
- Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1997; 35: 16-23.

- Pfeffer, Adrian. Assessment: Fatigue Severity Scale. Ergopraxis 2010.
- Pierrot-Deseilligny C, Gaymard B, Müri RM & Rivaud-Pechoux S. Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans 2002. *Ann. N-Y-Acad. Sci*; 956: 216-229.
- Ponsonby AL et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. In: *JAMA*. Band 293, Nummer 4, Januar 2005, S. 463-469, ISSN 1538-3598. doi:10.1001/jama.293.4.463. PMID 15671431.
- Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012; 12:11.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227.
- Posner MI and Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 25-42.
- Prsa M, Dicke PW, Thier P. The absence of eye muscle fatigue indicates that the nervous system compensates for non-motor disturbances of oculomotor function. *J Neurosci*. 2010 Nov 24; 30 (47): 15834-42.
- Pucci E, Branãs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24; (1): CD002818.
- Quaia C, Lefevre P, Optican LM. Model of the control of saccades by superior colliculus and cerebellum. *J Neurophysiol*, 82: 999-1018, 1999.
- Quallett. Efficacy of L-carnitine Versus Placebo in the Treatment of Fatigue in Multiple Sclerosis (FACTSEP). Ongoing study June 2010.
- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafenil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 179-183.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995 Jun; 8 (3): 216-20.
- Reulen JP. Latency of visually evoked saccadic eye movements. II. Temporal properties of the facilitation mechanism. *Biol Cybern*. 1984; 50 (4): 263-71.
- Richards TL, Lappin MS, Acosta-Urquidi J, Kraft GH, Heide AC, Lawrie FW, et al. Doubleblind study of pulsing magnetic field effects on multiple sclerosis. *J Altern Complement Med* 1997; 3 (2): 205. *J Altern Complement Med* 1997; 3: 21-9.

- Richardson DC, Spivey MJ. Eye-Tracking: Research Areas and Applications http://www.eyethink.org_publications_assets/EyeTrackingEBBE.pdf. Version: 2004. Online; Stand 2009-02-21. p 12-13.
- Ridsdale L, Darbishire L, Seed PT. Is graded exercise better than cognitive behaviour therapy for fatigue? A UK randomized trial in primary care. *Psychol Med* 2004; 34: 37-49.
- Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. 'Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. In: *Neurology*. Band 61, Nummer 8, Oktober 2003, S. 1122–1124, ISSN 1526-632X. PMID 14581676.
- Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology* 2010; 257: 463-469.
- Roelcke U, Kappes L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18 F-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-71.
- Romani A, Bergamaschi R, Candeloro E, Alfonsi E, Callieco R, Cosi V. Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult scler* 2004; 10: 462-468.
- Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 1104-1106.
- Rotstein D, O'Connor P, Lee L, Murray BJ. Multiple sclerosis fatigue is associated with reduced psychomotor vigilance. *Can J Neurol Sci*. 2012 Mar; 39 (2): 180-4.
- Rudick RA, Barna BP. Serum interleukin 2 and soluble interleukin 2 receptor in patients with multiple sclerosis who are experiencing severe fatigue. *Arch Neurol* 1990; 47: 254/55.
- Rückert S. Kognitive Störungen und Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und in der Frühphase der multiplen Sklerose. Dissertation 2009; Universität Rostock.
- Reulen JP. Latency of visually evoked saccadic eye movements. II. Temporal properties of the facilitation mechanism. *Biol Cybern*. 1984; 50 (4): 263-71.
- Sandroni, P., Walker, C., and Starr, A. 1992. 'Fatigue' in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and eventrelated potentials. *Arch. Neurol*. 49: 517-524.
- Saslow MG. Latency for saccadic eye movement. *J Opt Soc Am*. 1967 Aug;57 (8): 1030-3.
- Saslow MG. Effects of components of displacement Step stimuli upon latency for saccadic eye movements. *J Opt Soc* 1967 Am 57: 1024-1029.

- Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. In: *Brain*. Band 131, Pt 12 Dezember 2008, S. 3118-3131, ISSN 1460-2156. doi: 10.1093/brain/awn081. PMID 18490360. PMC 2639203
- Sayed-Ahmed MM, Shaarawy S, Shouman SA, Osman AMM. Reversal of doxorubicin-induced cardiac metabolic damage by L-carnitine. *Pharmacologic Research* 1999; 39: 289-95.
- Scarrabelotti M, Carroll M. Memory dissociation and metamemory in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1335–1350.
- Schäffler N, Schönberg P, Stephan J, Stellmann JP, Gold SM, Heesen C. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128 (2): 114-21. doi: 10.1111/ane.12083. Epub 2013 Feb 7.
- Schleicher R, Galley N, Briest S, Galley L. Blinks and saccades as indicators of fatigue in sleepiness warnings: looking tired? *Ergonomics*. 2008 Jul; 51 (7): 982-1010.
- Schmidt RM & Hoffmann F. *Multiple Sklerose. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie*. Urban & Fischer Bei Elsevier, München (3. Auflage) 2002.
- Schmid-Priscoveanu A & Allum JHJ. Die Infrarot- und die Videookulographie- Alternativen zur Elektrookulographie? *HNO* 1999; Volume 47, Number 5, 472-478
- Schneider G & Kurt J. Technische Prinzipien zur Messung der Blickrichtung und der Augenbewegungen. Institut für Rehabilitationswissenschaften der HU-Berlin. p 7-14.
- Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006 Aug; 253 (8): 1002-10. Epub 2006 Apr 11.
- Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996 Feb; 77 (2): 165-70.
- Schwid SR, Covington M, Segal BM, et al. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 211-24.
- Schwid SR, Murray JT. Treating fatigue in patients with MS: one step forward, one step back. *Neurology* 2005; 64: 1111-1112.
- Seery LS, Hurliman E, Erie JC, Leavitt JA. Bilateral pupil-sparing third nerve palsies as the presenting sign of multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 2011 Sep;31(3):241-3. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182157063.

- Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J, Arrondo G, Vélez de Mendizábal N, Bejarano B, Villoslada P. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler.* 2009 Mar; 15 (3): 337-44.
- (de) Seze J, Vukusic S, Viallet-Marcel M, Tilikete C, Zéphir H, Delalande S, Stojkovic T, Defoort-Dhellemmes S, Confavreux C, Vermersch P. Unusual ocular motor findings in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2006 Apr 15; 243 (1-2): 91-5. Epub 2006 Feb 8.
- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A et al. A report chronic-fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118-21.
- Sharrack B, Hughes RA, Soundain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 1999 122: 141-145.
- Sheehan GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH and Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 299-315.
- Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469-475.
- Sirevaag EJ and Stern JA. Ocular measures of fatigue and cognitive factors. R.W. Backs and W. Boucsein, eds. *Engineering psychophysiology* 2000. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 269-288.
- Solf K. Responsivität des „Hamburg Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis“ (HAQUAMS). Dissertation Universität Hamburg 2008.
- Sparks DL, Mays LE. Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. *Annu. Rev. Neurosci;* 1990; 13: 309-336.
- Stanczyk J, Ospelt C, Gay S: Is there a future for small molecule drugs in the treatment of rheumatic diseases? *Curr Opin Rheumatol* 20 (3): 257-262, 2008.
- Stangl W. 2012 Störungen der Aufmerksamkeit-Konzentrationsstörungen.
- Stangl's Arbeitsblätter. Lerntechnik.
- Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64: 1139-1143.
- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006 Aug; 12 (4): 481-6.

- Stark LW, Zangemeister WH, Jones A: Head rotations trajectories compared with eye saccades: evidence for time optimality using main sequence relationships. *Invest. Ophthalmol. and Visual Science* 1980; 19: 986-988.
- Stark LW, Zangemeister WH, Jones A: Dynamics of head movement trajectories: Main Sequence Relationship compared to eye movement trajectories. *Exp. Neurol.* 1981; 71: 76-91.
- (Di) Stasi LL, Antoli A, Canas JJ. Main sequence: an index for detecting mental workload variation in complex tasks. *Appl Ergon.* 2011 Nov; 42 (6): 807-13. Epub 2011 Feb 12.
- (Di) Stasi LL, Renner R, Catena A, et al. Towards a driver fatigue test based on the saccadic main sequence: a partial validation by subjective report data. *Transportation Res Part C: Emerg Technol.* 2012; 21: 122-133.
- (Di) Stasi LL, McCamy MB, Catena A, et al. Microsaccade and drift dynamics reflect mental fatigue. *Eur J Neurosci.* 2013 a; 38:2389-2398.
- (Di) Stasi LL, McCamy MB, Macknik SL, Mankin JA, Hooft N, Catena A, Martinez-Conde S. Saccadic Eye Movement Metrics Reflect Surgical Residents' Fatigue. *Ann Surg.* 2013 b Oct 28. [Epub ahead of print].
- Stevenson VL, Smith SM, Matthews PM, Miller DH, Thompson AJ. Monitoring disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis using MRI: sub-voxel registration to identify lesion changes and to detect cerebral atrophy. *J Neurol* 2002; 249 (2): 171-177.
- Stolp-Smith KA, Carter JL, Rohe DE, Knowland DP. Management of impairment, disability, and handicap due to multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1184-96.
- Storr, L. K., P. S. Sorensen, et al. The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12(2): 235-42.
- Straube A, Robinson FR, Fuchs AF. Decrease in saccadic performance after many visually guided saccadic eye movements in monkeys. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38 (13): 2810-2816.
- Sturm W & Willmes K. On the functional Neuroanatomy of Intrinsic and Phasic Alertness. *NeuroImage* 2001; 14: p 76- 84.

- Sundström P, Nyström L. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. In: Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). Band 14, Nummer 8, September 2008, S. 1031-1035, ISSN 1352-4585. doi:10.1177/1352458508093615. PMID 18632778.
- Svensson B, Gerdle B, Elert J. Endurance training in patients with multiple sclerosis: five case studies. *Phys Ther* 1994; 74: 1017-26.
- Szabó Z, Tokaji Z, Kálmán J, Oroszi L, Pesténác A, Janka Z. The effect of bright light exposure on pupillary fluctuations in healthy subjects. *J Affect Disord*. 2004nFeb; 78 (2): 153-6.
- Tachibana N, Howard RS, Hirsch N, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 34 (1994), pp. 320–323.
- Takagi M, Zee D & Tamargo RJ. Effect of dorsal cerebellar lesions on saccades and pursuit in monkeys 1996. *Soc Neurosci Abstr.*; 22: 1458.
- Tanriverdi D, Okanli A, Sezgin S, Ekinci MJ. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Turkey: relationship to depression and fatigue. *Neurosci Nurs*. 2010 Oct; 42 (5): 267-73.
- Taphoorn MJB, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RLM, Swaab DF, Visscher F et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 240: 446-448.
- Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 201-207.
- Tedeschi G, Dinacci D, Lavorgna L et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci*. 2007; 263 (1-2): 15-9.
- Teikari P. Automated Pupillometry. Helsinki University of technology centre for metrology and accreditation. Oktober 2007.
- Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16; 5: CD007280.
- Tellez N, Comabella M, Julia E, Rio J, Tintore M; Brieva L et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Mult scler* 2006; 12: 487-494.

- Télez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler*, 11 (2005), pp. 198-202.
- Tellez N, Alonso J, Rio J, et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2008; 50 (1): 17-23.
- Then Bergh F, Kümpfel T, Flachenecker P et al. Fatigue and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 11: 198-202.
- Thiebaut de Schotten, M, Urbanski, M, Duffau, H, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* 2005; 309: 2226-2228.
- Thömke F. *Augenbewegungsstörungen*. Thieme Verlag 2008. S. 5-48.
- Thompson et al: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120: 1085-1096.
- Tinnefeld M, Treitz FH, Haase CG, Wilhelm H, Daum I, Faustmann PM.
Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Oct; 255 (5): 319-26. Epub 2005 Jan 7.
- Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Impact of fatigue in multiple sclerosis: study of a population-based series in Valladolid. [Spanish]. *Revista de Neurologia* 1998; 26: 930-3.
- Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, et al. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *Journal Neurological Sciences* 2004; 218 (1-2): 103-8.
- Trappenberg TP et al. A model of saccade initiation based on the competitive integration of exogenous and endogenous signals in the superior colliculus. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2001; 13, 256-271.
- Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Ta TM, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jan; 16 (1): 93-9.
- Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*. 2008 Nov; 31 (11): 1601-7.
- Van der Mei IA et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*. Band 327, Nummer 7410, August

- 2003, S. 316, ISSN 1756-1833. doi:10.1136/bmj. 327. 7410. 316. PMID 12907484. PMC 169645.
- Van der Werf SP, Jongen PJH, Lycklama a Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 1998; 160: 164-70.
- Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Fennis JFM, Galama JMD, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom RES* 1994; 38: 383-92.
- Vermoulet JH, Hommes OR, Sani CMA et al. The measurement of fatigue in multiple sclerosis. a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol.* 1996; 53: 642-649.
- Vervölgyi V. Zusammenfassung von Studien mit unterschiedlichen Studiencharakteristika. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Dialog 17.06.2011.
- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995 4 (3): 187-206.
- Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 960-967.
- Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1067-1076.
- Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Boers C, Ohlraun S, Zipp F & Friedemann P. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2010; 16 (9) 1134-1140.
- Weinshenker et al.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989 Feb; 112: 133-46.
- Weinshenker BG, Rodriguez M. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Apr 12; 64 (7): 1267-9.
- Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtker H, Adler M, Streicher P. Pupillography for objective vigilance assessment. Methodological problems and possible solutions. *Ophthalmologie.* 1996 Aug; 93 (4): 446-50 [Article in German].

- Wilhelm B, Wilhelm H, Lüdtke H, Schleicher P. Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep*. 1998 May 1; 21 (3): 258-65.
- Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005 Apr 12; 64 (7): 1267-9.
- Whitwell JL Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol* 2008; 24 (4): 410-416.
- Yaldizli Ö, Glassl S, Sturm D, Papadopoulou A, Gass A, Tettenborn B, Putzki N. Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *Neurol*. 2011 Dec; 258 (12): 2199-205. Epub 2011 May 19.
- Yetimalar Y, Seçil Y, Inceoglu AK, Eren S, Başoğlu M. Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. *N Z Med J*. 2008 Jul 4;121(1277): 47-59.
- Zadro I, Barun B, Habek M, Brinar VV. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Nov; 110 (9): 886-8. doi: 10.1016/j.clineuro. 2008.02.009. Epub 2008 Ap 18.
- Zangemeister WH, Lehmann S, Stark L. Simulation of eye and head movement trajectories: Model and fir to main sequence. *Biol. Cybern*. 1981; 41: 19-32.
- Zifko UA. Therapy of day time fatigue in patients with multiple sclerosis]. *Wien Med Wochenschr*. 2003;153(3-4): 65-72.
- Zifko UA. Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 2004; 64: 1295–1304.
- Zils E, Sprenger A, Heide W, Born J, Gais S. Differential effects of sleep deprivation on saccadic eye movements. *Sleep*. 2005 Sep; 28 (9): 1109-15.
- Zimmermann P, Fimm B (2002) A test battery for attentional performance. In: Leclercq M, Zimmermann P (eds) *Applied neuropsychology of attention: theory, diagnosis and rehabilitation*. Psychology Press, London, pp 110-151.

8. Anhang

8.1 Abbildungen

Abb. 1) Modified Fatigue Impact Scale

Cognitive	10
Physical	11
Psychosocial	2
Total	21
Scoring (Standard 21-item version)	

Physische Subskala:

Diese Skala variiert von 0-36. Die folgenden Items gehören zu dieser Komponente und werden addiert: 4+6+7+10+13+14+17+20+21.

Kognitive Subskala:

Diese Skala kann von 0- 40 variieren. Die folgenden Items gehören zu dieser Komponente und werden addiert: 1+2+3+5+11+12+15+16+18+19.

Psychosoziale Subskala:

Diese Skala kann zwischen 0 und 8 variieren. Die folgenden Items gehören zu dieser Komponente und werden addiert: 8+9

Gesamter MFIS Score: :

Der gesamte MFIS Score variiert zwischen 0- 84. Die Items der physischen, kognitiven und psychozialen Komponente werden addiert:

Quelle: UKE HH

Abb. 2) Fatigue Severity Scale

Bei der Fatigue Severity Scale müssen die Patienten jede Aussage auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) bewerten. Der Therapeut berechnet im Anschluss den Mittelwert. Ein Mittelwert über 5 weist auf deutliche Fatigue hin.

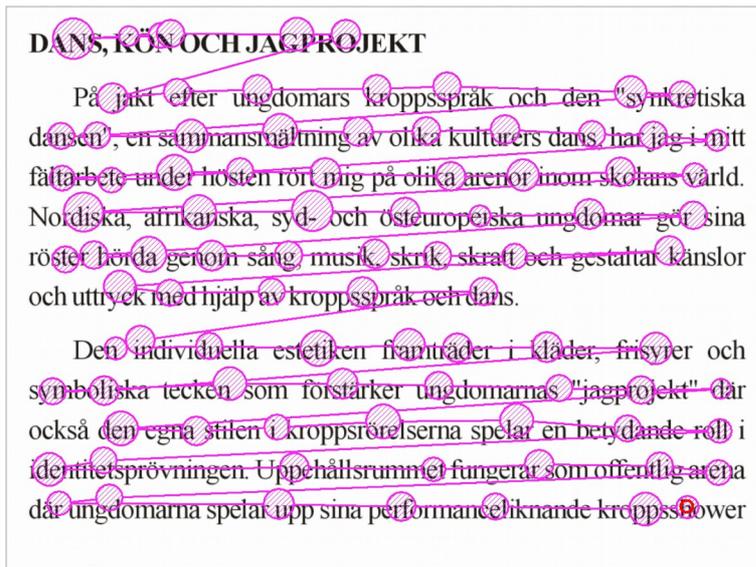
Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin	1	2	3	4	5	6	7
Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung	1	2	3	4	5	6	7
Ich bin schnell erschöpft	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich	1	2	3	4	5	6	7
Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung	1	2	3	4	5	6	7
Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben & Pflichten	1	2	3	4	5	6	7

Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden	1	2	3	4	5	6	7
-----------------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben	1	2	3	4	5	6	7
---------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---	---	---

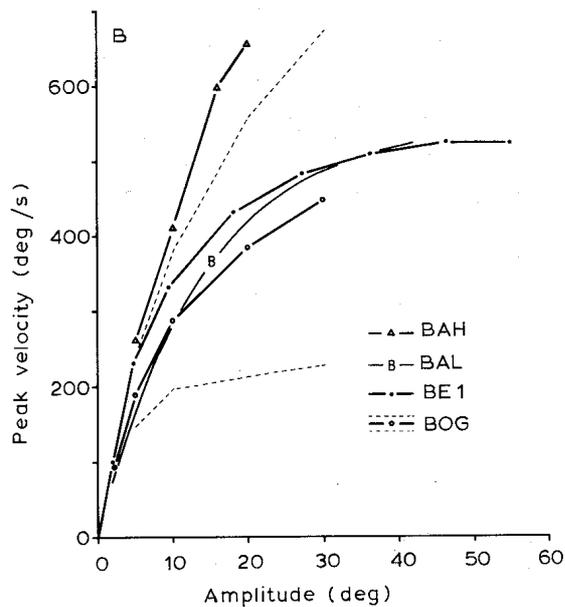
Quelle: www.thiemeonline.de

Abb. 3) Verlauf typischer Augenbewegungen (Fixationen und Sakkaden) beim Lesen.



Entstanden im Rahmen einer Studie an der Universität Lund, Schweden, 2005. Bildquelle: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:ReadingFixationsSaccades.jpg>.

Abb. 4) Main sequence

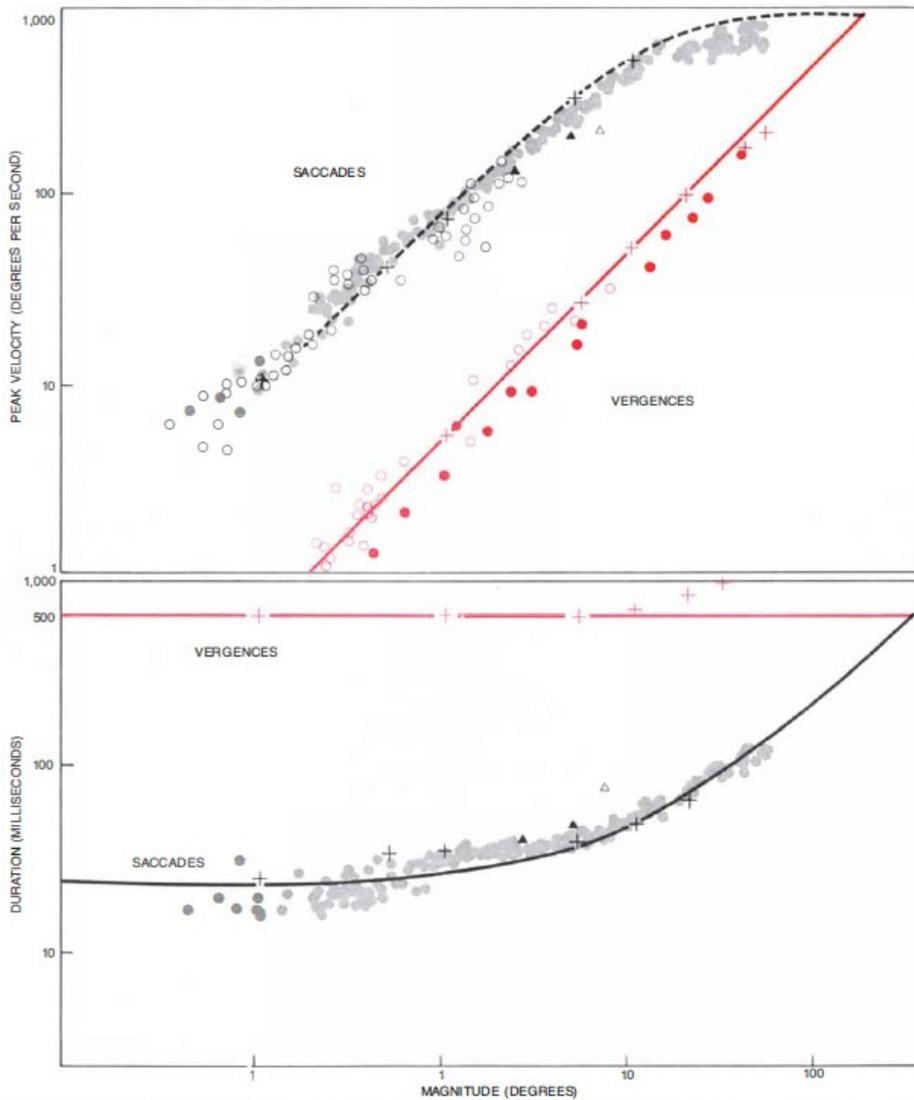


Aufgetragen ist in Abhängigkeit von der Amplitude die aus einer Vielzahl von Sakkaden gemittelte Maximalgeschwindigkeit.

Quelle: W. Becker. Metrics. In M. E. Wurtz R. H., Goldberg, editor, *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*, chapter 2, pages 13 – 67. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1989

Sakkaden haben einen zuverlässigen Zusammenhang dieser beiden Parameter, d. h. eine so klassifizierte Augenbewegung sollte im jeweiligen experimentellen Kontext auf oder in der Nähe der Kurve liegen. Ergebnisse der Studien verschiedener Autoren. BAH: Bahill et al. 1981, n (Zahl der Probanden) = 13, Infrarot-Meßsystem. BAL: Baloh et al. 1975a, n = 25, EOG (Elektrookulographie). BE1: Becker and Jürgens [4], n = 26, EOG. BOG: Boghen et al. 1974., n = 15, EOG. Die begleitenden gestrichelten Linien zeigen den Bereich, in dem 95 % der Geschwindigkeiten lagen. Aus: W. Becker. Metrics. In M. E. Wurtz R. H., Goldberg, editor, *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*, chapter 2, pages 13 – 67. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1989.

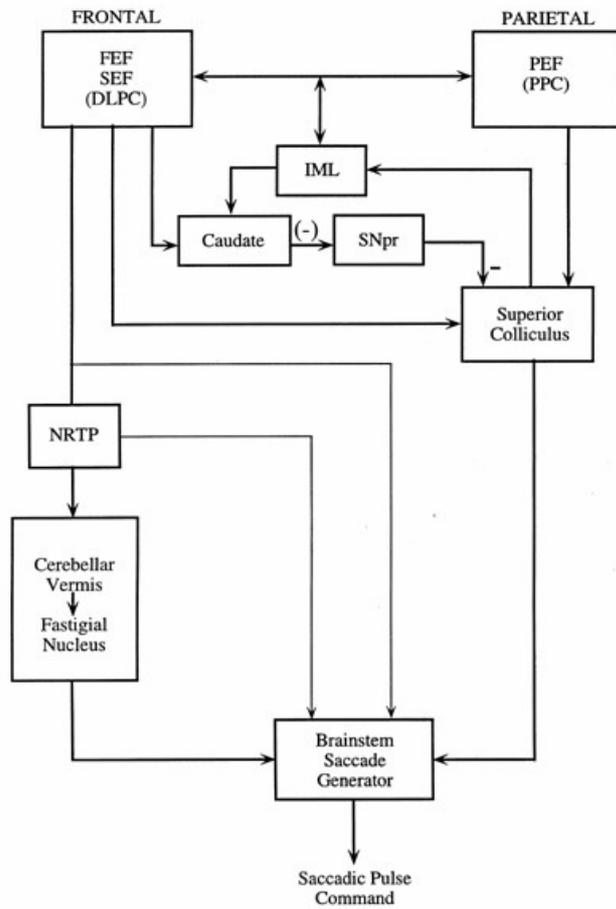
Abb. 5) Main Sequence: aus Bahill & Stark 1979



MAIN-SEQUENCE DIAGRAM for human eye movements plots the peak velocity (top) and the duration (bottom) of various eye movements as functions of their size. Experimental data on eye movements fall into two main groups on the diagram: the fast, staccato saccadic eye movements (gray dots) that make detailed vision possible and the slow, gliding "vergence" eye movements (dots in color) that track between far objects and near ones. There are variations in saccades; for example, some may overshoot their final position and return to it with a fast saccadic motion known as a dynamic overshoot (black circles). A slow, gliding movement known as a glissade (circles in color) may also

return the eye to its final position. In some cases the eye may execute two small, closely spaced saccades instead of one large saccade to get from one position to another. As the diagram shows, it is not the overall movement (open triangles) that has the parameters of a normal saccade; rather it is the individual small movements (filled triangles) that are saccadic. The black crosses on the diagram represent saccades that were simulated on the reciprocal-innervation model (see illustration on opposite page); the crosses in color represent simulated vergences. The solid and broken lines shown in the illustration are analytical functions that fit the distribution of the experimental data.

Abb.6) Die Neurophysiologie der Sakkaden



Abk.: FEF: Frontales Augenfeld, SEF: supplementäres Augenfeld, DLPC: dorsolateraler präfrontaler Kortex, PEF: parietales Augenfeld, PPF: posteriores parietales Augenfeld; aus: Neurology of Eye Movements,1999).

Abb. 7) Hamburger Lebensqualitätsfragebogen bei Multipler Sklerose (HALEMS) 10.0

Name:
Vorname:
Datum:

1. Im Vergleich zu der Situation vor 1 Jahr, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?
erheblich besser: 1 deutlich besser: 2 besser: 3 gleich: 4 etwas schlechter: 5
deutlich schlechter: 6 massiv schlechter: 7

2. Im Vergleich zu der Situation vor 4 Wochen, wie würden Sie Ihre Gesundheitssituation beschreiben?
erheblich besser: 1 deutlich besser: 2 besser: 3 gleich: 4 etwas schlechter: 5
deutlich schlechter: 6 massiv schlechter: 7

3. Was sind Ihre Hauptbeschwerden? (Bitte markieren sie NUR die drei wichtigsten: 1., 2., 3.)

- Gehen
- Funktionen von Armen und Händen
- Kribbeln/ Taubheitsgefühle
- Schmerzen
- Blasenkontrolle
- Darmkontrolle
- Sehstörungen
- Müdigkeit
- Denken und Merkfähigkeit
- Sprechen
- Schlucken
- schlechte Stimmung
- Sexualität
- andere:

Wie sehr beeinträchtigen
sie diese Beschwerden?

gar	ein	mäßig	ziemlich	sehr
nicht	wenig			
1	2	3	4	5

Im Folgenden finden Sie eine Liste mit Beschwerden, die bei MS-Patienten eine Rolle spielen können. Bitte markieren Sie mit einer Einkringelung, wie zutreffend jede Aussage (in den letzten 7 Tagen) war. Fragen, die für sie nicht zutreffen, bitte durchstreichen.

Missempfindungen

- | | | | | | |
|--------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|
| 4. Ich habe Schmerzen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Kribbeln/ Taubheitsgefühle
beeinträchtigen mich. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Müdigkeit

- | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|
| 6. Ich muss mich tagsüber ausruhen. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Ich habe Schwierigkeiten etwas anzufangen o.
zu Ende zu führen weil ich müde bin. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Körperliche Betätigung führt zu einer deut- | | | | | |

lichen	1	2	3	4	5
Zunahme meiner Müdigkeit.					
9. Ich bin aufgrund meiner Erschöpfung oft nicht in der Lage, klar zu denken.	1	2	3	4	5

Denken

10. Ich habe Schwierigkeiten, neue Dinge zu lernen.	1	2	3	4	5
11. Ich habe Schwierigkeiten, mich zu erinnern.	1	2	3	4	5
12. Ich habe Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	1	2	3	4	5
13. Ich habe Probleme, mehrere Dinge gleichzeitig zu machen.	1	2	3	4	5

Sehen

14. Ich habe Probleme mit dem Lesen	1	2	3	4	5
15. Ich habe Probleme mit der Orientierung oder dem Erkennen anderer Menschen	1	2	3	4	5
16. Ich kann gehen: (an guten Tagen)	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
<input type="checkbox"/> ohne Gehhilfe					
<input type="checkbox"/> mit Gehhilfe					
<input type="checkbox"/> gar nicht					
<input type="checkbox"/> bis zu 10, 20, 50, 100, 200, 300, 500, 1000 m (Zutreffendes ankringeln)					

Beweglichkeit /untere Extremität

17. Ich habe Schwierigkeiten, Sport zu treiben oder schnell zu laufen.	1	2	3	4	5
18. Ich habe Schwierigkeiten, Treppen zu steigen.	1	2	3	4	5
19. Ich habe Probleme beim Gehen innerhalb der Wohnung.	1	2	3	4	5
20. Ich habe Schwierigkeiten, sicher zu stehen.	1	2	3	4	5

Beweglichkeit /obere Extremität

21. Schreiben fällt mir schwer.	1	2	3	4	5
22. Es fällt mir schwer, die Wohnung zu putzen.	1	2	3	4	5
23. Ich habe Probleme, mir eine Mahlzeit zu machen	1	2	3	4	5
24. Ich habe Probleme beim Waschen und Anziehen	1	2	3	4	5
25. Alleine zu essen fällt mir schwer.	1	2	3	4	5

Blase/Darm

26. Ich habe Schwierigkeiten, meine Blase zu kontrollieren.	1	2	3	4	5
27. Ich habe unwillkürlichen Urinabgang.	1	2	3	4	5
28. Ich habe Schwierigkeiten, meinen Stuhlgang zu kontrollieren.	1	2	3	4	5

Kommunikation

29. Ich fühle mich von meinen Freunden innerlich entfernt.	1	2	3	4	5
30. Ich erhalte Unterstützung von Freunden oder Nachbarn.	1	2	3	4	5
31. Ich erhalte Unterstützung von meiner Familie.	1	2	3	4	5

32. Es ist schwierig, in der Familie von meiner Krankheit zu sprechen.	1	2	3	4	5
33. Meine Krankheit beeinträchtigt den Kontakt zu anderen Menschen (Freunde, Verwandte, Familie).	1	2	3	4	5
34. Ich fühle mich ausgeschlossen.	1	2	3	4	5
35. Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden.	1	2	3	4	5

Stimmung

36. Ich bin deprimiert über meinen Gesundheitszustand.	1	2	3	4	5
37. Meine Krankheit macht mir Angst.	1	2	3	4	5
38. Ich kann mein Leben genießen.	1	2	3	4	5
39. Ich sehe einen Sinn in meinem Leben.	1	2	3	4	5
40. Ich habe Lust, etwas zu tun.	1	2	3	4	5
41. Haben sie sich in den letzten 2 Wochen an den meisten Tagen und die meiste Zeit des Tages deprimiert oder bedrückt gefühlt?	1	2	3	4	5

gar ein mäßig ziemlich sehr
nicht wenig

42. Haben sie in den letzten 2 Wochen kein Interesse gehabt, irgendetwas zu tun oder haben sie keine Freude an Dingen gehabt, die ihnen sonst Spaß machen?	1	2	3	4	5
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---

Gesamtbild

43. Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.	1	2	3	4	5
44. Wie massiv beeinflusst insgesamt die MS ihre Fähigkeit, ein normales Leben zu führen?	1	2	3	4	5

(Eine Markierung bei 1 würde bedeuten, dass die MS keinen Einfluß auf ihre Stellung im Leben, im Beruf, in der Familie hat. Eine Markierung bei 5 meint, dass die MS Sie völlig unfähig macht, ein normales Leben zu führen und damit völlig abhängig von ihrer Umwelt.)

Quelle: http://www.uke.de/kliniken/neurologie/downloads/klinik-neurologie/HALEMS_10.0_16-9-09.pdf

Abb.8) Beck Depression Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren, Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 - Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage,

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft,
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher,
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt,

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle,
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle,

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden,
- 3 Ich habe das Gefühl bestraft zu gehören,

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich,

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl schlechter zu sein als die anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher,
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher,
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher,
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren,
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren,

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Erledigungen jetzt öfter als früher auf,
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eintreten.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst,
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich,
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
 - 1 Ich hebe mehr als 2 Kilo abgenommen.
 - 2 ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
 - 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen,
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:
[] ja [] Nein

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung,
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

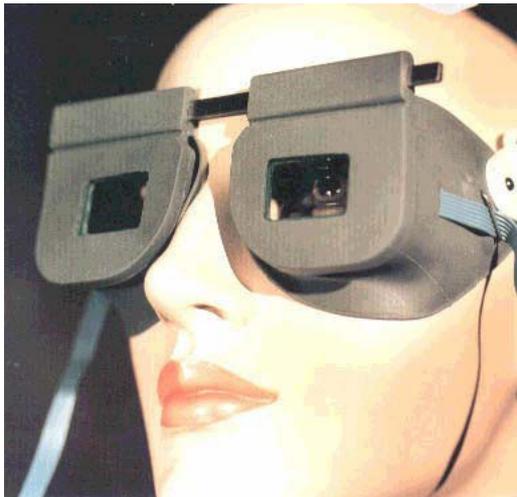
U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Bedeutung der einzelnen Items:

A:	Traurigkeit	Q:	Ermüdbarkeit
L:	Soziale Isolation	G:	Selbsthass
B:	Pessimismus	R:	Appetitverlust
M:	Entschlussunfähigkeit	H:	Selbstanklagen
C:	Versagen	S:	Gewichtsverlust
N:	Negatives Körperbild	I:	Suizidimpulse
D:	Unzufriedenheit	T:	Hypochondrie
O:	Arbeitsunfähigkeit	J:	Weinen
E:	Schuldgefühle	U:	Libidoverlust
P:	Schlafstörungen	K:	Reizbarkeit
F:	Strafwünsche		

Abb.9) Infrarotbrille zur Aufzeichnung der Sakkaden



Quelle: Neurology of Eye Movements (1999)

Abb. 10) IROG-Paradigma

Phase 1 : Ausgangsbefund

<i>Augenbewegung</i>	<i>Dauer</i>	<i>Anzahl der Durchgänge</i>
1. Blickfolgebewegung	10 sek.	1
2. Prädiktive Rechtecksstimuli	10 sek.	3
3. Random Stimuli	10 sek.	1

Phase 2: Ermüdungsperiode

1. Prädiktive Rechtecksstimuli	3 min.	3
--------------------------------	--------	---

Phase 3: Endbefund

1. Prädiktive Rechtecksstimuli	10 sek.	3
2. Random Stimuli	10 sek.	1
3. Blickfolgebewegungen	10 sek.	1

Prädiktive Rechtecksstimuli (PRE):

Die Fixationsmarke springt mit fester Amplitude und Frequenz hin und her, bereits nach wenigen Sprüngen konnte der Proband vorhersagen, wo und wann sie als nächstes erscheint.

Blickfolgebewegungen (BFB):

Die Bewegung der Fixationsmarke erfolgt sinusmäßig

Random Stimuli (RAND):

Es erfolgt wiederholt eine sprungförmige Bewegung, bei der jedoch nun die Verweildauern auf einer Bildschirmposition als auch die Sprungrichtung und weiter (in der Horizontalebene) durch einen Zufallsprozess gesteuert werden.

1. Diagramm: Kurvendarstellungen der

- Augenbewegungen (grün)
- Geschwindigkeit (rot)
- dargebotener Stimulus (blau)
- Beschleunigung (hellblau)

2. Tabelle:

<i>Nr.:</i>	Laufende Nummer der markierten Sakkade
<i>tpvel (s):</i>	Zeitpunkt des markierten Geschwindigkeitspeaks innerhalb der Messung ((t (peak velocity))
<i>ampl (°)</i>	Amplitude der Sakkade
<i>dur (ms)</i>	Dauer der Sakkade (Duration)
<i>dt- (ms):</i>	Zeitpunkt des Sakkadenbeginns relativ zu <i>tpvel</i>
<i>dt + (ms):</i>	Zeitpunkt des Sakkadenendes relativ zu <i>tpvel</i>
<i>pa- (1 E3°/s²):</i>	Spitzenwert der Beschleunigung (peak acceleration) in negativer Richtung (d.h. bei horizontaler Augenbewegung nach links)
<i>dtpa- (ms):</i>	Zeitpunkt von <i>pa-</i> relativ zu <i>tpvel</i>
<i>pa+ (1 E3°/s²):</i>	Spitzenwert der Beschleunigung (peak acceleration) in positiver Richtung (d.h. bei horizontaler Augenbewegung nach rechts)
<i>dtpa+ (ms):</i>	Zeitpunkt von <i>pa+</i> relativ zu <i>tpvel</i>
<i>delay (ms):</i>	Zeitverzögerung der Sakkade relativ zum Stimulus Sprung.

Die in der Tabelle grau unterlegten Einträge gehören zu negativen Sakkaden (horizontal nach links).

3. Diagramm: Darstellung der main Sequence

In doppelt logarithmischer Darstellung werden die Duration (*dur*), die Peak Velocity (*pvel*), die Acceleration (*pa+* bei positiven Sakkaden, *pa-* bei negativen Sakkaden) und die Deceleration (*pa-* bei positiven Sakkaden, *pa+* bei negativen Sakkaden) gegen die Amplitude der Sakkade (genauer: gegen den Betrag der Amplitude) aufgetragen.

Positive Sakkaden sind mit roten Zahlen gekennzeichnet, negative Sakkaden mit blauen Zahlen

Quelle: Oechsner U: Anleitung zum Programm ET (Projekt Eye Track), Version 1.21

8.2 Tabellen

Tab. 1) TAP-/ Demographie Korrelationen ohne Signifikanz nach Spearman Rho

		Krankheitsdauer	Alter
Krankheitsdauer	Korrelationskoeffizient	1.000	0.034
	Sig. (2-seitig)	---	0.816
Alter	Korrelationskoeffizient	0.034	1.000
	Sig. (2-seitig)	0.816	---
EDSS	Korrelationskoeffizient	0.266	0.184
	Sig. (2-seitig)	0.065	0.205
BDI	Korrelationskoeffizient	0.095	0.120
	Sig. (2-seitig)	0.518	0.411
FSS	Korrelationskoeffizient	0.217	0.041
	Sig. (2-seitig)	0.134	0.778
MFIS Kognition	Korrelationskoeffizient	0.143	0.090
	Sig. (2-seitig)	0.328	0.537
MFIS Psyche	Korrelationskoeffizient	0.055	0.032
	Sig. (2-seitig)	0.706	0.829
HALEMS MW fat	Korrelationskoeffizient	0.028	0.091
	Sig. (2-seitig)	0.851	0.534
Mean HALEMS kog	Korrelationskoeffizient	0.161	0.028
	Sig. (2-seitig)	0.269	0.848
	Korrelationskoeffizient	0.217	0.132
	Sig. (2-seitig)	0.134	0.367

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab.2) Korrelationen der TAP ohne Signifikanz.

		Mittelwert Serie 1	Mittelwert Serie 2	Mittelwert Serie 3	Mittelwert Serie 4
		TAP	TAP	TAP	TAP
sex	rho	-0.148	-0.146	-0.113	-0.175
	Sig. (2-stg)	0.309	0.315	0.445	0.235
	N	49	49	48	48
Alter	rho	0.255	0.305(*)	0.179	0.165
	Sig. (2-stg)	0.077	0.033	0.224	0.262
	N	49	49	48	48
KH-D	rho	0.103	0.097	-0.050	-0.082
	Sig. (2-stg)	0.0481	0.506	0.738	0.581
	N	49	49	48	48
SD	rho	0.248	0.224	0.080	0.136
	Sig. (2-stg)	0.086	0.122	0.588	0.358
	N	49	49	48	48
MS-Typ	rho	0.141	0.038	0.032	0.020
	Sig. (2-stg)	0.335	0.795	0.829	0.894
	N	49	49	48	48
Ther	rho	-0.256	-0.207	-0.201	-0.146
	Sig. (2-stg)	0.076	0.153	0.171	0.321

Tab. 3) Korrelationen des IROG ohne Signifikanz

Fragebögen

		Ampl-AB	Ampl-EB	PV-AB	PV-EB	PAcc-AB	PAcc-EB
HALEMS Fat	rho	0,02	-0,114	-0,026	-0,131	-0,084	-0,171
	Sig. (2-seitig)	0,92	0,433	0,858	0,369	0,567	0,239
	N	49	49	49	49	49	49
HALEMS Kog	rho	-0,04	-0,134	-0,058	-0,129	-0,107	-0,165
	Sig. (2-seitig)	0,78	0,358	0,694	0,378	0,464	0,257
	N	49	49	49	49	49	49
BDI-Affekt	rho	-0,26	-0,141	-0,207	-0,142	-0,261	-0,141
	Sig. (2-seitig)	0,07	0,332	0,153	0,331	0,070	0,335
	N	49	49	49	49	49	49
FSS	rho	-0,03	-0,109	0,007	-0,065	-0,005	-0,069
	Sig. (2-seitig)	0,846	0,457	0,961	0,659	0,975	0,637
	N	49	49	49	49	49	49
MFIS Kog	rho	-0,110	-0,265	-0,150	-0,300(*)	-0,159	-0,307(*)
	Sig. (2-seitig)	0,452	0,066	0,303	0,036	0,276	0,032
	N	49	49	49	49	49	49
MFIS Phy	rho	-0,080	-0,191	-0,131	-0,229	-0,157	-0,248
	Sig. (2-seitig)	0,583	0,188	0,371	0,113	0,280	0,085
	N	49	49	49	49	49	49
MFIS PS	rho	-0,137	-0,230	-0,148	-0,223	-0,149	-0,226
	Sig. (2-seitig)	0,347	0,113	0,311	0,124	0,307	0,118
	N	49	49	49	49	49	49

Demographie

		Ampl-AB	Ampl-EB	PV-AB	PV-EB	PAcc-AB	PAcc-EB
Geschlecht	rho	-0,131	-0,018	-0,152	-0,113	-0,184	-0,141
	Sig. (2-seitig)	0,370	0,905	0,296	0,439	0,206	0,335
	N	49	49	49	49	49	49
Alter	rho	-0,176	-0,152	-0,201	-0,177	-0,219	-0,180
	Sig. (2-seitig)	0,226	0,298	0,166	0,223	0,131	0,216
	N	49	49	49	49	49	49
Krankheitsdauer	rho	-0,029	-0,032	0,035	0,012	0,057	0,016
	Sig. (2-seitig)	0,844	0,825	0,811	0,933	0,695	0,915
	N	49	49	49	49	49	49
Symptomatik	rho	0,063	0,040	0,104	0,078	0,121	0,098
	Sig. (2-seitig)	0,669	0,787	0,479	0,592	0,407	0,502
	N	49	49	49	49	49	49

TAP-Alertness

		Ampl-AB	Ampl-EB	PV-AB	PV-EB	PAcc-AB	PAcc-EB
MW S1	rho	-0,192	-0,199	-0,176	-0,088	-0,164	-0,075
	Sig. (2-seitig)	0,186	0,170	0,227	0,547	0,261	0,610
	N	49	49	49	49	49	49
MW S2	rho	-0,169	-0,194	-0,173	-0,074	-0,171	-0,040
	Sig. (2-seitig)	0,245	0,181	0,234	0,612	0,239	0,783
	N	49	49	49	49	49	49
MW S3	rho	-0,168	-0,194	-0,174	-0,101	-0,191	-0,076
	Sig. (2-seitig)	0,252	0,187	0,237	0,494	0,194	0,606
	N	48	48	48	48	48	48
MW S4	rho	-0,067	-0,085	-0,066	0,013	-0,087	0,041
	Sig. (2-seitig)	0,650	0,568	0,657	0,930	0,557	0,783
	N	48	48	48	48	48	48

Spearman rho Korrelationen von TAP- Alertness und IROG.

9 Abkürzungsverzeichnis

AB	Ausgangsbefund
Abb.	Abbildung
acc.	Acceleration
ampl.	Amplitude
BDI	Beck Depressions Inventar
bzw.	beziehungsweise
CCI	Corpus Callosum Index
CFS	Chronisches Fatigue Syndrom
CIS	Checklist Individual Strength
dur.	Duration
EB	Endbefund
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMF	Elektromagnetische Felder
ESS	Epworth Sleepy Scale
ETP	Eye Track Project
FEF	Frontales Augenfeld
FEM	Fast Eye Movements
FIS	Fatigue Impact Scale
FR	Formatio Reticularis
FSMC	Fatigue Scala for Motoric and Cognitive Functions
FSS	Fatigue Severity Scale
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid

HALEMS	Hamburger Lebensqualitätsmessinstrument bei Multipler Sklerose
HLT	Hirnlesitungstest
HPA- Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
9-HPT	Nine-Hole-Peg-Test
INO	Internukleäre Ophthalmoplegie
IROG	Infrarotokulographie
LIP	Lateraler Parietaler Sulcus
MEPs	Muskeleigenpotentiale
MFIS	Modifizierte Kognitiv Impact Scale
MFSC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MS	Multiple Sklerose
MSIS	Multiple Sclerosis Impact Scale
MSLT	Multiple-Schlaf-Latenz Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU-Test	Mann-Whitne-U Test
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PENG	Photoelektronystagmographie
PET	Positronenemissionstomographie
PPMS	Primär Progrediente Multiple Sklerose
PPRF	Parapontine Formatio Reticularis
PUI	Pupillary Unrest Index
PV	Peak Velocity
PVT	Psychomototric Vigilance Task
RRMS	Rezidivierend-Remittierende Multiple Sklerose

RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SC	Colliculus Superior
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SIPSRS	Sickness Impact Profile Sleep and Restness Scale
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SLT	Selective Reminding Test
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
TAP-Alertness	Testbatterie zur Aufmerksamkeits Prüfung-Alertness
TOH	Tower of Hanoi Test
VAS	Visuelle Analogskala
WEIMuS	Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose
ZNS	Zentrales Nervensystem

10 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei allen, welche zum Gelingen dieser Promotion beigetragen haben, bedanken.

Insbesondere möchte ich meine beiden Professoren erwähnen, Herrn Prof. Dr. Christoph Heesen und Herrn Prof. Dr. Wolfgang H. Zangemeister. Herr Prof. Dr. C. Heesen hat mir dieses Thema überlassen und stand mir stets bei Fragen hilfreich zur Seite. Er hat mit großer Genauigkeit den Inhalt meiner Arbeit verfolgt. Herr Prof. Dr. W.H Zangemeister hatte immer ein offenes Ohr für mich und gab mir hinsichtlich des Gebietes der Messung der Augenbewegungen wesentliche Anregungen. Er motivierte mich, insbesondere in den letzten Zügen der Arbeit, auf eine sehr sympathische Weise, diese Arbeit fortzuführen.

Ich danke Herrn PD Dr. phil. Stefan Gold und Frau Jana Poettgen für ihre Hilfe bei der Statistik und Herrn Dr. Jan-Patrick Stellmann, in dessen MS-Sprechstunde ich hospitieren durfte.

Mein Dank gilt in eben diesem Maße meinen Eltern, die an mich glaubten, die mich jederzeit unterstützten, die immer Zeit zum Reden hatten und die Korrektur lasen. Zudem haben die Beiden mir so manches Mal den Rücken hinsichtlich meiner Kinder frei gehalten, so dass ich Ruhe & Zeit für diese Arbeit hatte. Dafür möchte ich Christian ebenfalls danken.

Ich möchte mich bei meinem Freund Axel für das präzise Korrekturlesen bedanken, für seine Denkanstöße hinsichtlich Form & Ausdruck dieser Arbeit und für die liebevolle Unterstützung, diese Arbeit zu Ende zu führen.

Und ich danke meinen Kindern Inken und Hendrik, die mich immer wieder zum Lachen bringen.

11 Lebenslauf

12 Eidesstattliche Versicherung

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.

Unterschrift: Dorit Röhr