

Störungen der Reaktion auf optische Signale bei multipler Sklerose

H. J. Lehmann, K. Hauss und M. Jainz

Neurologische Universitätsklinik Essen (Direktor: Prof. Dr. H. J. Lehmann),
Psychiatrische und Nervenlinik der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. G. Schimmelpenninck) und Institut für Medizinische Statistik
und Dokumentation der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. G. Griesser)

Eingegangen am 20. Juli 1972

Disturbances in the Reaction to Optic Signals in Multiple Sclerosis

Summary. 1. Reaction and selective reaction to optic signals was examined with the Bettendorff reaction apparatus T 296. The results in a group of 20 patients with multiple sclerosis were compared with those obtained from a control group of 20 healthy persons of the same sex and age.

2. Reaction and selective reaction were significantly slower in the patients than in the control group.

3. This delay in reaction and selective reaction time of the patients group was not consistent; selective reactions were more delayed than simple reactions.

4. Reaction and selective reaction times of 12 patients with temporal pallor were significantly longer than those of the appropriate control subjects. However, reactions and selective reactions were significantly more prompt in the 12 patients with temporal pallor than in the 8 patients without this symptom.

5. In the patients group the percentage of errors was 0.5 in simple reactions (controls 0.3%) and 17.1 in selective reactions (controls 12.5%).

6. There is evidence, that the prolongation of selective and simple reaction times is mainly due to disturbances in the central association systems. These disturbances may be regarded as a result of subcortical disconnection in multiple sclerosis.

Key words: Multiple Sclerosis — Reaction Time — Selective Reaction Time — Optical System.

Zusammenfassung. Das Reaktions- und Wahlreaktionsverhalten von 20 MS-Patienten und 20 gesunden Kontrollpersonen gleichen Geschlechts und Alters wurde mit optischen Reizen am Bettendorffschen Reaktionsgerät T 296 geprüft.

2. Das Patientenkollektiv reagierte im Reaktions- und im Wahlreaktionsversuch signifikant langsamer als das Kontrollkollektiv.

3. Die Störung des Reaktions- und des Wahlreaktionsverhaltens der Patienten war inhomogen, Wahlreaktionen erfolgten stärker verzögert als Reaktionen.

4. 12 Patienten mit temporaler Abblässung erzielten im Reaktions- und im Wahlreaktionsversuch signifikant schlechtere Werte als das zugehörige Kontrollkollektiv. Reaktion und Wahlreaktion dieser Patienten erfolgten im Mittel jedoch signifikant schneller als bei den 8 ohne temporale Abblässung.

5. Die Fehlerquote betrug bei den Patienten im Reaktionsversuch 0,5, bei den Kontrollpersonen 0,3. Bei Wahlreaktionen übertraf die Fehlerquote der Patienten mit 17,1 deutlich die der Kontrollpersonen (12,5).

6. Die Ergebnisse werden als Folgen subcorticaler Disconnexion in den für Reaktion und Wahlreaktion zuständigen Assoziationssystemen interpretiert. Diese Störungen treten unabhängig von Läsionen in afferenten und efferenten Leitungsbahnen auf.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose — Reaktionszeit — Wahlreaktionszeit — Optisches System.

Einleitung

Lehmann u. Gloeckner (1972) fanden die Reaktions- und die Wahlreaktionszeit im akustischen Wahrnehmungsbereich bei multipler Sklerose verzögert. Dabei war die Wahlreaktionszeit erheblich stärker verändert als die einfache Reaktion. Auch im optischen Bereich wurde eine Verzögerung der Reaktions- und Wahlreaktionszeit gefunden. Die Diskrepanz zwischen veränderter Reaktions- und Wahlreaktionszeit war hier jedoch wesentlich geringer als im akustischen Gebiet.

In den vorliegenden Untersuchungen werden die von Lehmann u. Gloeckner (1972) im optischen Wahrnehmungsbereich gefundenen Daten mittels des Bettendorffschen Reaktionsgerätes T 296 überprüft. Dabei wird besonders auf den Einfluß einer temporalen Papillenabblassung eingegangen. Die ermittelten Werte werden mit den Ergebnissen einer Untersuchung visueller evozierter Potentiale verglichen, die Richey *u. Mitarb.* (1971) bei an multipler Sklerose (MS) erkrankten Patienten mit und ohne Beteiligung des visuellen Systems fanden.

Versuchspersonen, Methode

Die Reiz-Reaktionsversuche wurden unter Bildung von „matched pairs“ bei 20 Patienten (7 Männer, 13 Frauen) sowie 20 gesunden Kontrollpersonen (7 Männer, 13 Frauen) von nahezu gleichem Alter durchgeführt.

Die Reaktions- und Wahlreaktionszeiten auf optische Reize wurden bei den Probanden beider Gruppen ermittelt. Die Meßdaten beider Probandengruppen wurden im Paarvergleich und im Gruppenvergleich zueinander in Beziehung gesetzt.

Die Reizgabe erfolgte automatisch, gesteuert durch Lochstreifen mit dem Reaktionsgerät T 296 nach Bettendorff S.A. Im Reaktionsversuch wurde das von Bettendorff entwickelte Standardprogramm Nr. 1 (30 kreisförmige optische Reize, Farbe gelb) verwendet. Die Ermittlung des Wahlreaktionsverhaltens erfolgte mit dem Standardprogramm Nr. 3 (30 kreisförmige optische Reize, Farben rot, blau, grün, gelb). Die Folge der Signale war arhythmisch. Der Proband mußte sie so schnell wie möglich mit der dominanten Hand durch Tastdruck beantworten. Die Hand ruhte dabei so über den Tasten, daß eine Verfälschung der Werte durch Koordinationsstörungen ausgeschlossen blieb.

Die statistische Auswertung erfolgte im Paarvergleich durch Testen der Differenz der Mittelwerte der einzelnen Meßreihen. Im Gruppenvergleich wurden die jeweiligen Gruppenmittelwerte auf signifikanten Unterschied geprüft.

Beim Vergleich von zwei Mittelwerten wird der *t*-Test verwendet. Je nachdem, ob die Varianzen der beiden Meßreihen homogen oder inhomogen sind, werden verschiedene Formeln der Berechnung der Testgröße zugrunde gelegt. Dasselbe gilt für verschiedene oder gleiche Anzahlen von Meßwerten in den beiden Meßreihen. Die Entscheidung, ob die Varianzen der beiden Meßreihen homogen oder inhomogen

sind, wird vor der Durchführung des t -Testes durch den F -Test getroffen (vgl. L. Sachs, 1968, S. 272). Für den von uns angewandten t -Test wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ zugrunde gelegt.

Ergebnisse

1. Bei den Reaktionsversuchen reagierten im Paarvergleich 13 Patienten signifikant verschieden von den Kontrollpersonen, davon 11 Patienten langsamer und 2 schneller als die gesunden Kontrollpersonen (s. Abb. 1).

Im ersten Gruppenvergleich reagierte das Patientenkollektiv RP ($M = 408$ msec, $s = \pm 191$ msec) signifikant langsamer als das Kontrollpersonenkollektiv RK ($M = 318$ msec, $s = \pm 113$ msec). Außerdem fällt die wesentlich größere Streuung bei dem Patientenkollektiv auf, die auf ein inhomogeneres Verhalten bei den MS-Patienten schließen läßt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppenvergleiche gibt die Tab. 1.

2. Bei den Wahlreaktionsversuchen reagierten nach dem Paarvergleich 11 Patienten signifikant verschieden von den zugehörigen gesunden Kontrollpersonen, davon 9 Patienten langsamer und 2 schneller als die Kontrollpersonen (s. Abb. 2).

Im Gruppenvergleich reagierte das Patientenkollektiv WP ($M = 1100$ msec, $s = \pm 616$ msec) signifikant langsamer als das Kontrollkollektiv WK ($M = 589$ msec, $s = \pm 429$ msec).

3. Nach der Feststellung, daß die Patienten sowohl im Reaktionsversuch als auch im Wahlreaktionsversuch langsamer reagierten als die Gesunden, ergab sich die Frage, ob diese Verlangsamung der Kranken bei der Reaktion und der Wahlreaktion verschieden oder homogen war.

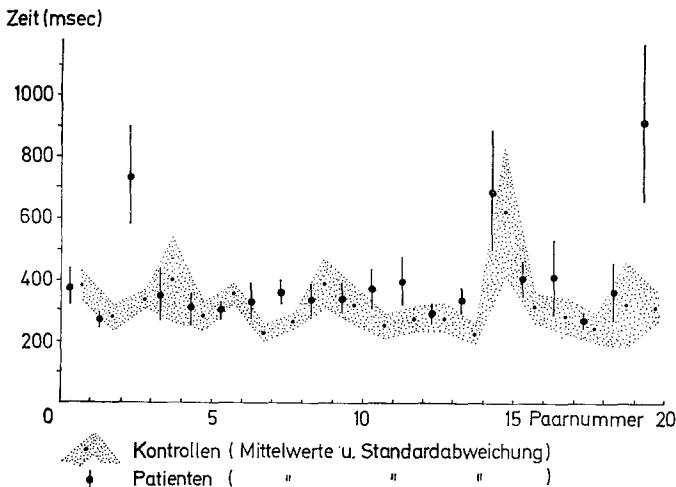


Abb. 1. Mittelwert und Standardabweichung der Reaktionszeit auf optische Signale bei 20 Paaren von Kontrollpersonen und Patienten. Ordinate: Reaktionszeit in msec; Abszisse: Paarnummer (Probandenpaare nach Alter geordnet)

Tabelle 1. Ergebnisse der Vergleiche von Gruppenmittelwerten

| Gruppen | Mittel- werte | Standard- abweich. | Anzahl Meßwerte | Freiheits- grade | Be- rechnet. <i>t</i> -Wert | Theor. zuläss. <i>t</i> -Wert ^a |
|---------|------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| RK | 0,318 | 0,113 | 599 | 974 | 9,92 | 1,96 |
| RP | 0,408 | 0,191 | 598 | | | |
| WK | 0,859 | 0,429 | 583 | 1090 | 8,60 | 1,96 |
| WP | 1,100 | 0,515 | 560 | | | |
| WP—WK | 0,237 | 0,665 | 544 | 632 | 5,03 | 1,96 |
| RP—RK | 0,090 | 0,196 | 597 | | | |
| RPo | 0,470 | 0,241 | 239 | 336 | 6,08 | 1,97 |
| RPm | 0,366 | 0,133 | 359 | | | |
| WPo | 1,204 | 0,572 | 217 | 391 | 3,66 | 1,97 |
| WPm | 1,035 | 0,463 | 343 | | | |
| RPo | 0,470 | 0,241 | 239 | 291 | 10,47 | 1,97 |
| RKo | 0,298 | 0,081 | 239 | | | |
| WPo | 1,204 | 0,572 | 217 | 408 | 8,00 | 1,97 |
| WKo | 0,817 | 0,443 | 236 | | | |
| RPm | 0,366 | 0,133 | 359 | 717 | 3,61 | 1,96 |
| RKm | 0,331 | 0,129 | 360 | | | |
| WPm | 1,035 | 0,463 | 343 | 688 | 4,38 | 1,96 |
| WKm | 0,888 | 0,417 | 347 | | | |
| WPo—WPm | 0,169 | 0,735 | 74431 ^b | 92395 ^b | 22,93 | 1,96 |
| RPo—RPm | 1,104 | 0,275 | 85801 ^b | | | |

RK = Reaktionen bei Kontrollpersonen.

RP = Reaktionen bei MS-Patienten.

WRK = Wahlreaktionen bei Kontrollpersonen.

WRP = Wahlreaktionen bei MS-Patienten.

RPo = Reaktionen bei Patienten ohne temporale Abblassung (otA).

RPm = Reaktionen bei Patienten mit temporaler Abblassung (mtA).

WRPo = Wahlreaktionen bei Patienten otA.

WRPm = Wahlreaktionen bei Patienten mtA.

RKo = Reaktionen der Kontrollpersonen zur Gruppe der Patienten otA.

WRKo = Wahlreaktionen der Kontrollpersonen zur Gruppe der Patienten otA.

RKm = Reaktionen der Kontrollpersonen zur Gruppe der Patienten mtA.

WRKm = Wahlreaktionen der Kontrollpersonen zur Gruppe der Patienten mtA.

^a Ist die Testgröße (berechneter *t*-Wert) dem Betrage nach größer als der theoretisch zulässige *t*-Wert (5% Irrtumswahrscheinlichkeit), so unterscheiden sich die Mittelwerte signifikant. Bei den Gruppenvergleichen ergaben sich in allen Fällen signifikante Unterschiede.

^b Die unter Anzahl Meßwerte und Freiheitsgrade angegebenen Werte ergeben sich folgendermaßen: Da die zu vergleichenden Kollektive unpaarig sind, wurden alle möglichen Differenzen gebildet, daher die großen Zahlen.

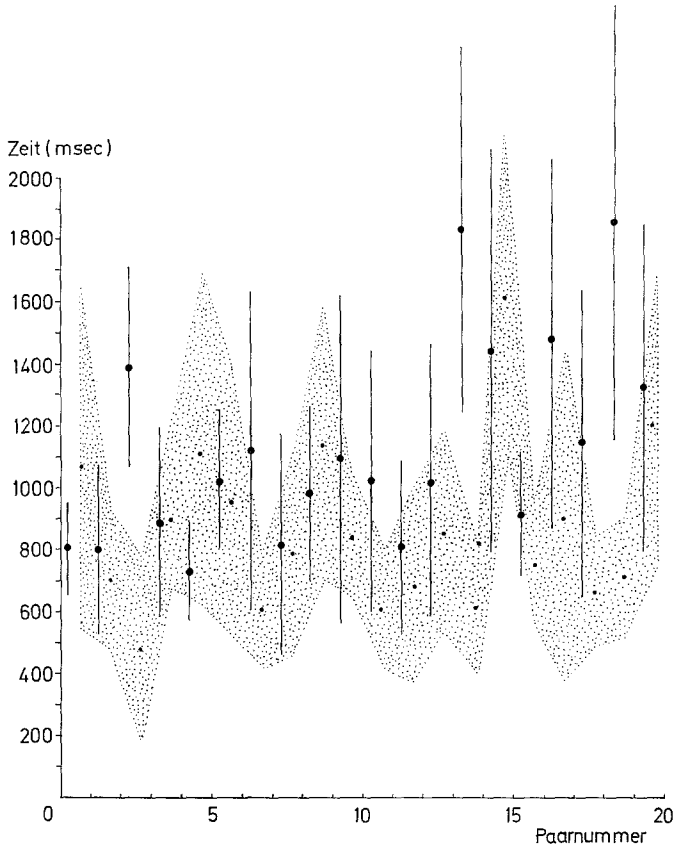


Abb. 2. Mittelwert und Standardabweichung der Wahlreaktion auf optische Signale bei 20 MS-Patienten und 20 Kontrollpersonen

Die Höhe der Differenz zwischen Reaktionszeit und Wahlreaktionszeit fiel bei den Kranken mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% größer aus als bei den Gesunden. Sie beträgt bei den Gesunden im Mittel 90msec ($s = \pm 196\text{msec}$) und bei den Kranken 237msec¹ ($s = \pm 655\text{msec}$).

4. Da die Reizreaktionsversuche im optischen Bereich vorgenommen wurden, war zu prüfen, ob sich bei den MS-Kranken mit einer temporalen Abblassung ($m, N = 12$) gegenüber den Kranken ohne temporale Ab-

1 Bei diesem Gruppenvergleich wurden die Mittelwerte der Differenzen nicht durch Differenzbildung der bereits aus dem 1. und 2. Gruppenvergleich zur Verfügung stehenden Mittelwerten gebildet. Sie wurden vielmehr durch Aufsummieren von Einzeldifferenzen zwischen Meßwertpaaren gebildet. Dabei können einzelne Meßwerte verlorengehen, weil entweder ein Meßwert A oder ein Meßwert B für eine Differenz A-B nicht vorhanden ist. Daraus erklären sich geringe Unterschiede zwischen a) der Differenz der Mittelwerte und b) dem Mittelwert der Differenzen.

blassung ($n, N = 8$) unterschiedliche Reaktions- und Wahlreaktionszeiten ergaben. Ein Gruppenvergleich zeigte, daß bei den Reaktionsversuchen das Patientenkollektiv RPo ($M = 470$ msec, $s = \pm 241$ msec) signifikant langsamer reagierte als das Patientenkollektiv RPs ($M = 366$ msec, $s = \pm 133$ msec).

Ein weiterer Gruppenvergleich zeigte, daß bei den Wahlreaktionsversuchen das Patientenkollektiv WPo mit $M = 1204$ msec ($s = \pm 572$ msec) signifikant langsamer reagierte als das Patientenkollektiv WPs ($M = 1035$ msec, $s = \pm 463$ msec).

5. Schließlich wurden die Patientenkollektive mit und ohne temporale Abblassung mit den zugehörigen gesunden Kontrollpersonen verglichen. Dabei zeigte sich, daß bei dem Reaktionsversuch das Patientenkollektiv RPs ($M = 366$ msec, $s = \pm 133$ msec) signifikant langsamer reagierte als das gesunde Kontrollkollektiv RKs ($M = 331$ msec, $s = \pm 129$ msec). Das Patientenkollektiv RPo ($M = 470$ msec, $s = \pm 241$ msec) reagierte ebenfalls signifikant langsamer als das Kontrollpersonenkollektiv RKo ($M = 298$ msec, $s = \pm 81$ msec).

Bei den Wahlreaktionsversuchen reagierte das Patientenkollektiv WPs ($M = 1035$ msec, $s = \pm 463$ msec) signifikant langsamer als das zugehörige Kontrollpersonenkollektiv WKs ($M = 888$ msec, $s = \pm 417$ msec). Das Patientenkollektiv WPo ($M = 1204$ msec, $s = \pm 572$ msec) reagierte ebenfalls signifikant langsamer als das Kontrollpersonenkollektiv WKo ($M = 817$ msec, $s = \pm 443$ msec).

6. Die Differenz der mittleren Reaktionszeit von Patienten mit und ohne temporale Abblassung beträgt 104 msec. Die Differenz der Wahlreaktionen ist 169 msec. Diese Differenzen RPo—RPs und WPo—WPs sind signifikant voneinander verschieden. Die Verzögerung der Reaktionen bei Patienten mit und ohne temporale Abblassung ist daher anderer Genese als die Verzögerung der Wahlreaktionen.

7. Die Fehlersumme von allen Patienten bei den Reaktionsversuchen betrug 3 (Fehlerquote 0,5 bei 600 Reaktionen). Die Summe der von allen Gesunden gemachten Fehler betrug 2 (Fehlerquote 0,3 bei 600 Reaktionen).

Die Summe der von den Patienten bei den Wahlreaktionen gemachten Fehler betrug 103 (Fehlerquote 17,1 bei 600 Reaktionen). Die Summe der von den Gesunden gemachten Fehler betrug dagegen nur 75 (Fehlerquote 12,5 bei 600 Reaktionen), d.h. die Kranken machten bei der Wahlreaktion etwa 30% mehr Fehler als die Gesunden.

Die Fehlerzahl der Patienten ohne temporale Abblassung beträgt bei den Reaktionsversuchen 3 (Fehlerquote 1,2 bei 240 Versuchen), bei den Wahlreaktionen 48 (Fehlerquote 20,2 bei 240 Versuchen).

Die Fehlerzahl der Patienten mit temporaler Abblassung ist bei den Reaktionsversuchen = 0 (Fehlerquote 0 bei 360 Versuchen), bei den Wahlreaktionen = 55 (Fehlerquote 15,3 bei 360 Versuchen).

Diskussion

Bei 20 Patienten mit multipler Sklerose war die Reaktionszeit auf einfarbige optische Signale und die Wahlreaktionszeit bei Darbietung verschiedenfarbiger optischer Signale am Bettendorffschen Reaktionsgerät T 296 signifikant länger als bei einer Kontrollgruppe (matched pairs und Gruppenvergleich). Die Verlängerung bei Wahlreaktionen übertraf beträchtlich die bei einfachen Reaktionen. Die Fehlerquote der Patienten und Kontrollpersonen unterschied sich bei einfachen Reaktionen nur unwesentlich. Dagegen war bei Wahlreaktionen die Fehlerquote bei den Patienten deutlich höher als bei gesunden Versuchspersonen. Die Untersuchungen bestätigen damit die mit einer anderen Methode erhobenen Befunde von Lehmann u. Gloeckner (1972). Die Inhomogenität der Ergebnisse von Reaktions- und Wahlreaktionsversuchen läßt darauf schließen, daß die Änderungen von Reaktions- und Wahlreaktionsverhalten nicht identischer Genese sind.

Störungen afferenter und efferenter Bahnsysteme sind nicht die Ursache der beobachteten Abweichungen. Die Untersuchungen von Lehmann u. Gloeckner (1972) hatten bereits gezeigt, daß die Verzögerung der Reaktions- und Wahlreaktionszeit nicht allein auf Störung *efferenter* Bahnen beruhen kann. Für optische und akustische Wahlreaktionen wurde die gleiche Technik der Signalbeantwortung benutzt. Dennoch waren die Resultate im optischen und akustischen Bereich ganz unterschiedlich.

Unsere hier vorgelegten Befunde zeigen, daß Störungen zentraler Assoziationssysteme bei MS-Patienten auch unabhängig von der Beteiligung spezifischer *afferenter* Bahnen nachzuweisen sind.

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang der Vergleich von Patienten mit und ohne temporale Abblassung. Richey, Kooi u. Tourtellotte hatten 1971 durch optische Reize evozierte Potentiale bei MS-Patienten mit und ohne Beteiligung des optischen Systems untersucht. Bei einem Gesamtkollektiv von 50 Patienten waren die Latenzzeiten von 7 untersuchten Komponenten der visuellen evozierten Potentiale mit Ausnahme der ersten Komponente signifikant verlängert. Ein Unterschied zwischen Patienten mit (18 Personen) und ohne Störungen im visuellen System wurde nicht gefunden. 17 der Patienten hatte nur klinische Symptome seitens des Rückenmarkes, dennoch waren die visuellen evozierten Potentiale bei 8 dieser Patienten verändert. Das Fehlen einer Latenzzeitveränderung des ersten Teils der primären Antwort bei signifikanter Veränderung späterer Entladungen wird von Richey u. Mitarb. in Anlehnung an Cigánek (1961) dahingehend gedeutet, daß nicht Läsionen der spezifischen afferenten Bahnen, sondern Defekte in den nicht-primären zentralen Bahnen für die beobachtete Veränderung maßgebend seien. Hierfür spreche auch die identische Reaktion von

Patienten mit und ohne klinische Schädigung des visuellen Systems. Diese Interpretation steht in befriedigender Übereinstimmung mit unseren Befunden:

Mit Veränderungen in den spezifischen afferenten Bahnen lassen sich die signifikanten Unterschiede in der Verlängerung der Reaktions- und Wahlreaktionszeit bei unseren Patienten nicht erklären. Der Annahme einer Störung in den spezifischen afferenten Bahnen als Ursache für die gefundenen Veränderungen widerspricht insbesondere die Feststellung, daß unsere Patienten *ohne* temporale Abblassung sowohl im Reaktionsverhalten als auch im Wahlreaktionsverhalten signifikant *schlechtere* Resultate erzielten als unsere Patienten *mit* temporaler Abblassung.

Das zunächst überraschende Resultat eines schlechteren Abschneidens von Patienten ohne temporale Abblassung entspricht den Befunden von Richey u. Mitarb. (1971), die evozierte visuelle Potentiale bei MS-Patienten mit intaktem visuellem System ebenso verändert fanden wie bei Patienten mit Störungen dieses Systems. Eine Verlängerung von Reaktions- und Wahlreaktionszeiten bei MS-Patienten mit und ohne temporale Abblassung ist nach den vorliegenden Befunden und den Ergebnissen von Lehmann u. Gloeckner (1972) gesichert. Ob allerdings die etwas kürzeren Reaktions- und Wahlreaktionszeiten bei Patienten mit temporaler Abblassung Resultat einer bei noch kleinen Zahlen möglichen Zufallsgruppierung sind, muß vorläufig offen bleiben.

Störungen zentraler Assoziationssysteme führen bei MS-Patienten unabhängig von der Beteiligung spezifischer afferenter und efferenter Bahnen zu Verlängerungen der Reaktionszeit. Wahlreaktionen erfordern die Zuschaltung weiterer corticaler bzw. subcorticaler Zentren und damit u.a. eine Verlängerung der vulnerablen, für Assoziationsaufgaben benötigten subcorticalen Leitungstrecken. Die Wahlreaktionszeiten sind bei unseren MS-Patienten signifikant stärker verlängert als die Reaktionszeiten. Die subcorticale Disconnexion manifestiert sich mithin in den Wahlreaktionsversuchen erwartungsgemäß stärker als in den Reaktionsversuchen.

Literatur

- Cigánék, G.: The EEG-response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 165–172 (1961).
 Lehmann, H. J., Gloeckner, R. J.: Cerebral disconnexion in multiple sclerosis. *Europ. Neurol.* **8**, 257–269 (1972).
 Richey, E. T., Kooi, K. A., Tourtellotte, W. W.: Visually evoked responses in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 275–280 (1971).

Prof. Dr. H. J. Lehmann
 Neurologische Universitätsklinik der
 Gesamthochschule Essen
 D-4300 Essen
 Bundesrepublik Deutschland