

Universitätsklinikum Greifswald

Aus der Abteilung Neurologie

Leiterin: Univ.-Prof. Dr. Agnes Flöel

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

UNIVERSITÄT GREIFSWALD
Wissen lockt. Seit 1456



**Zusammenhang der Integrität des superioren Parietaltraktes mit der
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung bei
Multipler Sklerose**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von: Katharina Schirin Kohler geb. Jochem

geb. am: 09.03.1992

in: Aalen

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. med. Matthias Grothe

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Sergiu Groppa

Ort: Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum der Inneren Medizin A Nr. 7.0.15

Tag der Disputation: 11.04.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	9
1. Einleitung	10
1.1 Ziele der Arbeit	10
1.2 Multiple Sklerose	10
1.2.1 Ätiologie	12
1.2.2 Pathophysiologie	14
1.2.3 Symptome	18
1.2.4 Diagnose	21
1.2.5 Therapie	25
1.3 Kognitive Funktionen bei Multipler Sklerose	27
1.3.1 Prävalenz	27
1.3.2 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	28
1.4 Aktueller Forschungsstand	30
1.5 Fragestellung und Hypothesen	32
2. Methoden	34
2.1 Probanden	34
2.2 Neurologische und neuropsychologische Untersuchung	36
2.2.1 SDMT	36
2.2.2. EDSS	38
2.2.3 BDI-II	39
2.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI) bei Multipler Sklerose	39
2.4 Grundlagen der Rekonstruktion von Nervenfasern (Traktographie)	45

2.5 Durchführung der MRT-Untersuchung.....	47
2.6 Statistische Auswertung	50
2.7 Untersuchungsablauf.....	51
2.8 Ethik und Datenschutz.....	51
3. Ergebnisse.....	52
3.1. Gruppenmerkmale	52
3.2. BA7A Traktogramm	52
4. Diskussion	57
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	57
4.2 Bedeutung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	58
4.3 Stärken und Schwächen der Arbeit	68
4.4 Schlussfolgerung	70
5. Literatur References	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T2-gewichtetes transversales MRT-Bild mit periventrikulären Läsionen	17
Abbildung 2: The Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	19
Abbildung 3: Verlaufsform der schubförmig-remittierende MS	20
Abbildung 4: Verlaufsform der sekundär progredienten MS	20
Abbildung 5: Verlaufsform der primär progredienten MS.....	21
Abbildung 6: Prozentsatz der Patient*innen mit SPMS und RRMS mit Beeinträchtigungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses	29
Abbildung 7 Beispiel für den Symbol Digit Modalities Test.....	38
Abbildung 8: Diffusionsellipsoid	42
Abbildung 9: Diffusionskugel	43
Abbildung 10: A) DTI- Maske ausgehend von BA7A mit eingeblendeten Läsionen der weißen Substanz (gelb); B) DTI- Maske ausgehend von M1 mit eingeblendeten Läsionen der weißen Substanz (gelb)	50
Abbildung 11: Frontaler T1 Schnitt: BA7A Trakt der Patient*innenkohorte; blau = rechts, orange = links	53
Abbildung 12: A) Sagittaler Schnitt: Kreuzung der Fasern des linken BA 7A Traktes auf die kontralaterale Gehirnhälfte über das Splenium des Corpus callosum (dargestellt mit MRlcron) B) Darstellung des BA 7A Traktes in einem Glasgehirn; blau rechts; rot links	54
Abbildung 13: Anteriore Ansicht des BA 7A Traktes in einem Glasgehirn; blau rechts; rot links	54
Abbildung 14: Korrelation der SDMT-Daten mit dem gewichteten Mittelwert der FA des BA7A-Traktes der Patient*innen.....	55
Abbildung 15: Korrelation der SDMT-Daten mit dem gewichteten Mittelwert der FA des M1-Traktes der Patient*innen	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: McDonald Kriterien 2017	23
Tabelle 2: Demographische Merkmale und Ergebnisse der Patient*innen und der Kontrollgruppe	35

Abkürzungsverzeichnis

ADC	A pparent D iffusion C oefficient
ANT	A dvanced N euroimaging T ools
APC	A ntigen p resenting c ell
BA	B rodman A real
BDI	B eck d epression i nventry
CIS	C linical i solated S yndrom
DTI	D iffusion T ensor I maging
DTT	D iffusion t ensor t ractography
DWI	D iffusion w eighted i maging
EAE	E xperimental a utoimmun E nzephalomyelitis
EBV	E bstein- B arr V irus
EDSS	E xpanded D isability S tatus S cale
FA	F ractional A nisotropy
fMRT	F unktionelle M agnetresonanztomographie
FSMC	F atigue S kala für M otorik und C ognition
IPS	I nformation p rocessing s peed; I nformationsverarbeitungsgeschwindigkeit
IVIG	I ntravenöse I mmunglobuline
KIS	K linisch i soliertes S yndrom
MD	M ean D iffusivity
MDDW	M ulti D irectional D iffusion W eighting
MFSC	M ultiple S clerosis F unctional C omposite
MHC	M ajor h istocompatibility c omplex
MNI	M ontreal N eurological I nstitute
MRT	M agnetresonanztomographie

MS	M ultiple S klerose
NEDA	N o E vidence of D isease A ctivity
OKB	O ligoklonale B anden
PDF	P robability d ensity f unction
PPMS	P rimarily P rogressive M ultiple S clerosis
PRMS	P rogressive r emitting M ultiple S clerosis
ROI	R egion of I nterest
RRMS	R elapsing r emitting M ultiple S clerosis
SDMT	S ymbol D igit M odalities T est
SLF	S uperior longitudinal f asciculus; Faszikulus longitudinalis superior
SNR	S ignal-to- N oise- R atio
SPL	S uperiorer P arietallappen
SPMS	S econdary p rogressive M ultiple S clerosis
ZNS	Z entrales N ervensystem

Zusammenfassung

Kognitive Beeinträchtigungen treten bei 43-70 % der Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS) auf [1]. Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ist ein kognitiver Test, der ein empfindliches Maß für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist, und bei MS-Patient*innen häufig beeinträchtigt ist [2, 3]. In bildgebenden Studien wurden bereits die Bedeutung von Läsionen in der weißen Substanz, aber auch der grauen Substanz im Bereich des beidseitigen superioren Parietallappens (Brodmann Areal [BA] 7A) für die Durchführung des SDMT hervorgehoben [4–6]. Bislang liegen jedoch nur wenige Daten speziell zur Integrität der von BA 7A absteigenden Bahnen der weißen Substanz vor. Ein Zusammenhang zwischen der Integrität des BA 7A Traktes der weißen Substanz und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei Patient*innen mit Multipler Sklerose ist bisher noch unbekannt.

In dieser Studie untersuchten wir die Assoziation zwischen der Integrität des von BA 7A ausgehenden Traktes der weißen Substanz und der Leistung im SDMT in einer Gruppe von 101 MS-Erkrankten. Dazu verwendeten wir die Diffusionstensor Bildgebung (DTI), um diesen Trakt mit der probabilistischen Traktographie zu rekonstruieren. Anhand der quantifizierten mittleren fraktionalen Anisotropie (FA), ein Maß für die Abweichung von isotroper Diffusivität in allen Richtungen und der SDMT Leistung konnten wir mit und ohne Maskierung der zuvor festgestellten Läsionen der weißen Substanz mögliche Korrelationen berechnen. Dabei zeigte sich, dass die Werte der fraktionalen Anisotropie positiv mit den verminderten Ergebnissen des SDMT assoziiert waren. Für den kortikospinalen Trakt als Kontrolltrakt ergab sich diese Assoziation erwartungsgemäß nicht, da er mit motorischen und nicht mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht wird [7]. Der positive Zusammenhang blieb auch nach Maskierung der Läsionen innerhalb des BA 7A Traktes bestehen, was auf eine zusätzliche Schädigung der normal erscheinenden weißen Substanz schließen lässt.

Die Beziehung zwischen der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung bei Patient*innen mit Multipler Sklerose und der Integrität des BA 7A-Traktes der weißen Substanz wurde festgestellt. Durch diese Studie können weitere Erkenntnisse über die strukturelle Korrelation der weißen Substanz des Gehirns mit der kognitiven Leistung von MS-Erkrankten gewonnen werden. In der Zukunft ist eine Kombination aus strukturellen mit funktionellen Messungen sinnvoll.

1. Einleitung

1.1 Ziele der Arbeit

Die Multiple Sklerose ist eine autoimmune Erkrankung, die das zentrale Nervensystem schädigt. Es treten fokale Läsionen in der weißen- und grauen Substanz auf. Zusätzlich finden sich auch diffuse Veränderungen in der weißen Substanz [8]. Kognitive Veränderungen treten dabei häufig auf. Insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das Gedächtnis und die Aufmerksamkeit sind beeinträchtigt [9]. Unabhängig von den körperlichen Beschwerden der MS-Erkrankten können kognitive Beeinträchtigungen die Lebensqualität und die alltäglichen Aufgaben der Patient*innen stark einschränken [8].

In dieser Arbeit konzentrieren wir uns hauptsächlich auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, ein Bereich der Kognition. Da vor allem Läsionen in der weißen Substanz mit einer kognitiven Verschlechterung einhergehen, bestand das Ziel darin, kognitive Veränderungen mittels eines Testes zu quantifizieren und die Ergebnisse mit der Integrität eines festgelegten Traktes der weißen Substanz im Gehirn zu vergleichen [10]. Zu diesem Zweck wurde die probabilistische Traktographie eingesetzt, um die strukturelle Konnektivität der hinteren Region des suparioren Parietallappens darzustellen.

1.2 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose, auch Enzephalomyelitis disseminata genannt, ist eine chronisch-entzündliche, autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit einem sehr heterogenem klinischem Erscheinungsbild [11]. Der Begriff „disseminated sclerosis“ wurde erstmals von Seguin et al. in der amerikanischen Literatur im Jahre 1878 erwähnt [12].

Betrachtet man die Geschichte der Multiplen Sklerose, ist Jean Cruveilhier (1791 – 1874) erster Professor für anatomische Pathologie in Paris, der die Läsion der Multiplen Sklerose als Erster pathoanatomisch beschrieb. Er veröffentlichte seine Arbeit jedoch erst 1842 [13]. Zur gleichen Zeit stellte Robert Carlswell (1793 – 1857) im Jahre 1838 eine nahezu vollständige Beschreibung der Pathologie und der klinischen Merkmale der Multiplen Sklerose vor [14]. Er hatte den ersten Lehrstuhl für pathologische Anatomie am University College in London inne [13]. Der deutsche Arzt Friedrich Theodor von Frerichs diagnostizierte im Jahre 1849 die spinale Sklerose

bei einem lebenden Patienten. Einige Jahre später wurden weitere klinische Befunde von einem Schüler Frerichs nach der Autopsie desselben Patienten veröffentlicht. Jean-Martin Charcot (1825-1893) beschrieb die Symptomtrias Nystagmus, Intentionstremor und skandierende Sprache, die er zunächst auf die Erkrankung Tabes dorsalis zurückführte. Eine Autopsie zeigte dann multiple Sklerosebereiche im zentralen Nervensystem [15]. Rückblickend litt Heinrich Heine vermutlich an Multipler Sklerose. Er beobachtete 1837 eine plötzliche Lähmung seiner linken Hand und beschrieb, dass er Probleme mit seinen Augen hatte, die auftraten und wieder verschwanden. Zu seinen Lebzeiten war es schwierig, zwischen Symptomen der Neurosyphilis und der Multiplen Sklerose zu unterscheiden [16].

In einem Frühstadium der Erkrankung sind fokale Entzündungen, Demyelinisierung von Nervenfasern und beginnende axonale Schädigung vorherrschend. Mit fortschreitender Krankheitsdauer wird Mikroglia aktiviert, welches mit einer chronischen Neurodegeneration, Demyelinisierung und weiter fortschreitender axonaler Schädigung assoziiert ist. Dies kann klinisch zu neurologischen Ausfällen und zu körperlicher Beeinträchtigung führen. Interessanterweise ist die Multiple Sklerose die häufigste Ursache für eine Behinderung im jungen und mittleren Alter [17, 18].

Die Zahl der Erkrankten nimmt stetig zu. Weltweit stieg die Anzahl von 2,3 Millionen MS Patient*innen (Stand 2013) auf aktuell 2,8 Millionen erkrankte Menschen (Stand 2020). Die Zahl der MS-Betroffenen wird in Deutschland auf 250 000 Menschen geschätzt, was einer Prävalenz von 303 pro 100 000 Einwohnern entspricht [19].

Weltweit zeigen sich starke Unterschiede in der Prävalenz der Multiplen Sklerose. Während die höchste Prävalenz man in Europa und in Nord Amerika zu finden ist, ist sie in Südafrika am niedrigsten [19]. Die Prävalenz der MS unterscheidet sich erheblich zwischen den Kontinenten. In einer Metaanalyse wurde für Westeuropa und Nordamerika zusammengenommen nur ein moderater, leicht signifikanter Zusammenhang zwischen Breitengrad und der Prävalenz festgestellt. Für die Inzidenz existiert für Westeuropa kein Breitengrad-Effekt. Insgesamt nimmt die Prävalenz der Multiplen Sklerose jedoch zu, was höchstwahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass die Menschheit stetig älter wird [17]. Darüber hinaus muss abschließend geklärt werden, ob es sich bei der Zunahme der Erkrankung um eine tatsächliche Zunahme handelt oder auf neuen diagnostischen Kriterien beruht, die eine frühzeitigere Diagnose ermöglichen [20].

In Sardinien beispielsweise ist die Prävalenz im Vergleich zum italienischen Festland deutlich höher. Hierbei ist klar, dass weitere Faktoren, die mit der Pathogenese der Multiplen Sklerose in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise die genetische Disposition, in Betracht gezogen werden müssen. In beiden Gebieten herrschen weitestgehend die gleichen Umweltbedingungen [21, 22]. Der Häufigkeitsgipfel des Manifestationsalter liegt bei 20-40 Jahren [23].

1.2.1 Ätiologie

Die Multiple Sklerose ist ätiologisch multifaktoriell bedingt, die genaue Ursache ist jedoch unbekannt [24]. Frauen erkranken doppelt so häufig als Männer an der schubweisen Verlaufsform der Multiplen Sklerose, der sogenannten schubförmig-remittierende MS (engl.: relapsing-remitting Multiple Sclerosis; RRMS), aber ebenso häufig an der primär progredienten Verlaufsform (engl.: primary progressive Multiple Sclerosis; PPMS). Auf die verschiedenen Subtypen der Multiplen Sklerose wird an späterer Stelle näher eingegangen. Das wachsende Geschlechterverhältnis zuungunsten der Frauen ist auf Umwelteinflüsse zurückzuführen, die sich in den letzten Jahrzehnten eher in Bezug auf die Population als auf das Individuum verändert haben müssen [17, 25].

Eine familiäre Häufung deutet darauf hin, dass genetische Faktoren bei der Entstehung der Krankheit Einfluss nehmen. Ein Indiz dafür sind Häufungen der Erkrankung innerhalb der Familie. Verwandte ersten Grades einer betroffenen Person haben ein 20-fach erhöhtes Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken. Kinder einer erkrankten Person haben eine Prävalenz von 2 % und Geschwister eine Prävalenz von 5 % an MS zu erkranken, in Gegensatz zu 0,3 % der Gesamtbevölkerung. Bei eineiigen Zwillingen bricht die Multiple Sklerose mit einer Konkordanz von 30 % aus, dieses entspricht einem 300-fachen erhöhten Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken [26, 27]. Neuere skandinavische Daten aus dem Jahre 2005 wiesen auf eine bis zu 24 prozentige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen hin [28]. Die Konkordanzrate von 20-30 % bei eineiigen Zwillingen deutet jedoch zusätzlich auch auf nicht genetische Einflüsse bei der Krankheitsanfälligkeit hin [11]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte 43 monozygoten Zwillingspaare, die diskordant für die Diagnose einer Multiplen Sklerose waren. Interessant ist hier, dass dadurch die Heterogenität von Genetik und frühen Umwelteinflüssen wie Ernährung, Krankheiten

und Umgebung eliminiert werden. Der gesunde Zwilling hat tatsächlich ein stark erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Multiplen Sklerose zu erkranken und im Verlauf der Studie konnte bei mehreren klinisch gesunde Zwillingen magnetresonanztomografisch eine frühe präklinischen Neuroinflammation gesehen werden [29].

Darüber hinaus spielen Umweltfaktoren eine große Rolle, an einer Multiplen Sklerose zu erkranken. Um dies zu verdeutlichen: Kinder, die vor ihrem 15. Lebensjahr in ein anderes Land ziehen, nehmen das dort vorherrschende Risiko an MS zu erkranken an. Wenn sie nach dem 15. Lebensjahr auswandern, behalten sie das Risiko des Geburtslandes [20, 30].

Exogene Faktoren, die den Ausbruch der Multiplen Sklerose bei genetischer Disposition zusätzlich beeinflussen, werden diskutiert. Beispielhaft wird hier weiter auf das Rauchen und den Vitamin D Mangel eingegangen [31]. Vitamin D hat eine potenzielle Bedeutung, weil es die geografischen Besonderheiten in Bezug auf das Auftreten der MS unterstreicht. Eine höhere Prävalenz der MS zeigt sich bei geringerer Sonnenlichtexposition und daher niedrigerem Vitamin D Serumspiegel. Vorstufen des aktivierten Vitamin D werden neben der Aufnahme durch die Nahrung unter Einfluss von UV-Strahlung in der Haut gebildet. Die Bildung ist daher proportional zur Intensität des Sonnenlichts. Ebenso zeigt sich, dass hohe Vitamin D-Serumspiegel mit einem niedrigeren Risiko verknüpft sind, an einer Multipler Sklerose zu erkranken [32].

Das Tabakrauchen ist einer der führenden vermeidbaren Ursachen für Krankheit im Allgemeinen und führt zu einer chronischen Aktivierung des Immunsystems [11]. Die Raucherquote in Deutschland liegt derzeit bei 23,8 % [33]. Das relative Risiko, an MS zu erkranken, erhöht sich bei rauchenden Frauen um 1,8 und bei Männern um 1,4. Bei beiden Geschlechtern ist das Risiko annähernd gleich [34]. Nicht nur das Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken, wird negativ beeinflusst, sondern auch die Prognose. Es findet ein schnellerer Übergang vom klinisch isolierten Syndrom (engl.: clinical isolated syndrom; CIS) zu einer klinisch definierten Multiplen Sklerose statt (engl.: clinical definite Multiple Sclerosis; CDMS) und ebenfalls eine schnellere Konversion von einer schubförmig-remittierenden MS zu einer sekundär-progredienten MS (engl.: secondary-progressive Multiple Sclerosis; SPMS) [35].

Die genannten und auch weitere Umweltfaktoren können jedoch nicht allein und primär für den Ausbruch der MS verantwortlich gemacht werden. Es existieren zusätzliche Hinweise auf eine im Verlauf erworbene infektiöse Genese [17, 20]. Dabei handelt es

sich in erster Linie um eine Infektion mit dem Epstein-Barr Virus (EBV), das lebenslang latent in den B-Zellen persistiert [36]. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass das Risiko, an MS zu erkranken ohne eine vorherige Infektion mit dem Epstein-Barr Virus sehr gering ist. Das berechnete relative Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken ist bei einer stattgehabten EBV- Infektion um den Faktor 2,3 erhöht [37]. Eine aktuelle Studie aus diesem Jahre zeigt, dass das Risiko an einer MS zu erkranken, durch eine EBV-Infektion um das 32-fache erhöht wird. Das mittlere Zeitintervall zwischen Infektion und Manifestation der MS betrug 7,5 Jahre. Es ist davon auszugehen, dass eine EBV Infektion immer einer MS vorausgeht und nicht umgekehrt. MS-Patient*innen sind zu 99 % EBV- positive Träger [36]. Eine Hypothese besagt, dass eine chronische Virusinfektion zu einem Anstieg der T-Gedächtniszellen führt. Dies könnte die Expression der Multiplen Sklerose noch verstärken [38]. Wichtig zu unterscheiden ist, dass die MS selbst nicht infektiös ist. Dies wurde bereits 1993 von Poser festgestellt, der es für zweifelhaft hielt, dass ein spezifischer Organismus in der Pathogenese der MS nicht nachgewiesen werden konnte [39].

1.2.2 Pathophysiologie

Wesentliche Aspekte der Pathogenese und Pathophysiologie der MS sind trotz intensiver Forschung nach wie vor unklar. Insgesamt wird die MS als Autoimmunerkrankung mit Läsionsherden im zentralen Nervensystem angesehen. Die individuellen Manifestationen und Ausprägungen der Multiplen Sklerose lassen vermuten, dass unterschiedliche Mechanismen der Gewebeschädigung bestehen müssen. Komplexe Entzündungsreaktionen führen zu Inflammation, Demyelinisierung- und Remyelinisierung, Axonuntergang und Oligodendrozytenabbau. Diese führen zum Stadium des pathologischen Korrelats, die sklerotische Plaque [23].

Die meisten Autoren postulieren eine primär autoimmune Genese als Ursache der MS, doch bisher ist unklar, ob dies für alle Patient*innen gleichermaßen gilt [11]. Weiterhin stellt sich die Frage, ob die Erkrankung in der Peripherie oder im ZNS ausgelöst wird [38]. Das Verständnis der pathologischen Vorgänge wurden im hohen Maße von Erkenntnissen aus dem Tiermodell, wie zum Beispiel der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (engl.: experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) geprägt. Die EAE ist eine vergleichbare entzündliche

Erkrankung des zentralen Nervensystems mit Demyelinisierung im Tiermodell. Hierbei wurden die CD-4 positiven Effektor T-Zellen als Auslöser der Inflammation aufgedeckt. Die Erkrankung hat viel zum Verständnis der Entzündungsreaktion und der Autoimmunität beigetragen, obwohl sie nicht vollständig auf die Multiple Sklerose übertragbar ist [40].

Eine Hypothese des Tiermodells ist die der peripheren Aktivierung mit Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch autoreaktiven Lymphozyten. Die eingewanderten Lymphozyten gehören zur spezifischen Immunabwehr und können im Gehirn eine Immunantwort auslösen. Sie unterliegen nicht mehr den physiologischen Regulationsmechanismen [23]. Diese autoreaktiven T-Zellen, ein Subtyp der Lymphozyten, müssen vor ihrer Einwanderung in das zentrale Nervensystem aus dem Gefäßlumen peripher aktiviert bzw. „geprimed“ werden. Danach richten sie sich gegen ZNS-Antigene und eine Autoimmunreaktion kann ausgelöst werden [38, 41]. Bei MS ist nicht genau bekannt, an welchem Ort die autoreaktiven T-Zellen aktiviert werden [11].

In Tierstudien wurde als zweite Hypothese eine zentrale Aktivierung angenommen. Die Präsentation von infektiösen Antigenen aus dem ZNS, kann zu einer sekundären Einwanderung und Aktivierung von T-Lymphozyten führen [38]. Die Migration der Lymphozyten aus dem Gefäßlumen heraus in den perivaskulären Raum (Virchow-Robin-Raum) unterliegt einer Adhäsionskaskade, die durch Chemokine und Integrine ausgelöst wird [42]. Wird dem dort eingewanderten T-Lymphozyten nun ein spezifisches Antigen auf dem korrekten Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: major histocompatibility complex; MHC) präsentiert, beispielsweise durch Makrophagen oder B-Zellen, kann er nun in das eigentliche ZNS-Parenchym einwandern. Die Entzündungskaskade hat nun begonnen und wird durch die von den aktivierten T-Zellen produzierten Zytokinen aufrechterhalten. Der nächste Schritt ist die pathologische Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, die das Eindringen weiterer Blutbestandteile beispielsweise von Antikörpern und Komplementfaktoren ermöglicht [11]. Die fehlgeleitete Entzündungsreaktion, die nun durch aktivierte autoreaktive T-Lymphozyten und Mikrogliazellen ausgelöst wird, führt zu einer Demyelinisierung des Hirngewebes durch Schädigung der Myelinschichten der Oligodendrozyten [38, 40, 43]. Bisher war es nicht möglich, ein Zielantigen zu finden. In dem Tiermodell der EAE können oligoklonale Immunglobuline im Liquor und klonal vermehrte CD-8 positive T-Zellen in Läsionen des zentralen Nervensystems nicht

nachgewiesen werden [29]. Eine Entzündungsreaktion tritt in allen Stadien der Erkrankung auf, allerdings ist sie in der akuten Phase der Erkrankung am stärksten ausgeprägt. Makrophagen und Mikrogliazellen bleiben jedoch weiterhin in einem chronischen Aktivierungszustand [24].

Um die Pathophysiologie der MS zu verstehen, kann die Wirkungsweise der Medikamente, die auf einzelne Moleküle oder Signalwege des Immunsystems zielen, betrachtet werden. So verhindert beispielsweise Fingolimod die Emigration von Lymphozyten aus dem Lymphknoten und verringert dadurch die entzündliche Krankheitsaktivität der MS. In ähnlicher Weise kann der monoklonale Antikörper Natalizumab die Entzündungsaktivität im ZNS herunterfahren, indem die Einwanderung von Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn verhindert wird [11]. Der Verlust der neuronalen Myelinscheiden aufgrund herdförmiger, entzündlicher Prozesse wird auch als Läsion bezeichnet. Innerhalb älterer MS-Läsionen kann es zur teilweisen Remyelinisierung und zur Proliferation von Astrozyten kommen. Das Bild der namensgebenden "Sklerose" entsteht als Ergebnis des Prozesses der glialen Vernarbung. In fortgeschrittenen Stadien der MS tritt der Prozess der Remyelinisierung jedoch tendenziell weniger auf [40]. Die Entmarkungsherde finden sich hauptsächlich periventrikulär (siehe rote Markierung in der Abb. 1), am Hirnstamm, Kleinhirn und im Rückenmark und insbesondere im Zervikalmark [18].



Abbildung 1: T2-gewichtetes transversales MRT-Bild mit periventrikulären Läsionen [44]

Ebenso deuten Forschungsergebnisse darauf hin, dass B-Zellen, die in autoreaktive Antikörper bildende Plasmazellen im ZNS differenzieren, die Pathogenese der Multiplen Sklerose unterstützen. Auch der Nachweis oligoklonaler Banden beruht auf der intrathekalen Immunglobulinproduktion. Zusätzlich wurde klonale Vermehrung von B-Zellen sowie Plasmazellen in Läsionen und im Liquor nachgewiesen. Es deutet darauf hin, dass B-Zellen und auch Plasmazellen in das ZNS einwandern und dort verbleiben können [45]. Antigen-aktivierte B-Zellen können als Antigen-präsentierende Zellen (engl.: antigen presenting cell; APC) fungieren und T-Zellen aktivieren. Diese produzieren Zytokine, die weitere inflammatorische Zellen aktivieren und entzündungshemmende regulatorische Zellen hemmen können. Schlussendlich führt dies zum Fortschreiten der chronischen Autoimmunerkrankung.

Der Antikörper Ocrelizumab wird zur Therapie der RRMS und der PPMS eingesetzt und richtet sich gegen das Oberflächenmolekül CD-20. Dieses wird auf Vorläufer B-Zellen, nicht aber auf Plasmazellen exprimiert. Die nahezu vollständige Depletion der CD-20 positiven Zellen bei Gabe des Medikamentes reduziert die entzündliche

Krankheitsaktivität und deutet auf die zentrale Rolle der B-Zellen bei der Progression der Multiplen Sklerose hin [24]. Ein weiterer Pathomechanismus mit zunehmender Bedeutung sind pathologische Veränderungen, die nicht nur auf Läsionen beschränkt sind, sondern auch diffus in der weißen Substanz (engl.: normal appearing white matter, NAWM) auftreten [46].

1.2.3 Symptome

Die Multiple Sklerose wird auch als „die Krankheit der tausend Gesichter“ bezeichnet. Klinisch zeigen sich die Symptome bei den Erkrankten sehr heterogen und jedes funktionelle System kann betroffen sein. Frühsymptomatisch können Sehstörungen aufgrund einer Retrobulbärneuritis, Sensibilitätsstörungen und eine chronische Erschöpfbarkeit auftreten [23].

Die bekannteste und möglicherweise eine der ersten genaueren Darstellungen der Erkrankung steht im Tagebuch des Augustus Frederick d`Este (1794–1848), ein Enkel des britischen Königs Georg III. Er beschrieb von 1822 bis 1848 seine täglichen körperlichen Beschwerden, die im Rückblick und bei heutigem Wissen der MS zugeordnet werden können [13].

“ ... my eyes were so attacked that when fixed upon minute objects indistinctness of vision was the consequence (...) In 1825 I sometimes saw imagined spots floating before my eyes (...) every day I found gradually (by slow degrees) my strength leaving me (...) my strength of legs had quite left me, and twice in one day I fell down upon the floor (...) that sitting produces a numbness all down the back part of my Thighs and Legs, and gives me a curious numb sensation in the lower region of the Belly (...) When standing or walking I cannot keep my balance without a Stick.” [47]

Chronische Erschöpfbarkeit, auch Fatigue genannt, kann physisch oder geistig bedingt sein, entspricht dabei aber nicht der physiologischen Müdigkeit. Sie ist sehr subjektiv und scheint sich in der zweiten Tageshälfte und bei Hitze zu verschlimmern. In Ruhe sollte sie sich vollständig wieder auflösen. Für viele MS- Erkrankte ist die Fatigue das am stärksten beeinträchtigende Symptom [48]. Zu den fokalen neurologischen Symptomen, die durch akute oder chronische Entzündungen verursacht werden, gehören zusätzlich der Verlust und die Veränderung von motorischen Funktionen.

Diese können durch Schädigung der Hirnnerven, des ersten Motoneurons oder der Pyramidenbahn hervorgerufen werden und zentrale Paresen mit möglicher spastischer Tonuserhöhung verursachen. Die klinische Bewertung erfolgt durch die Expanded Disability Status Scale (EDSS), der im Methodenteil näher beschrieben wird [49].

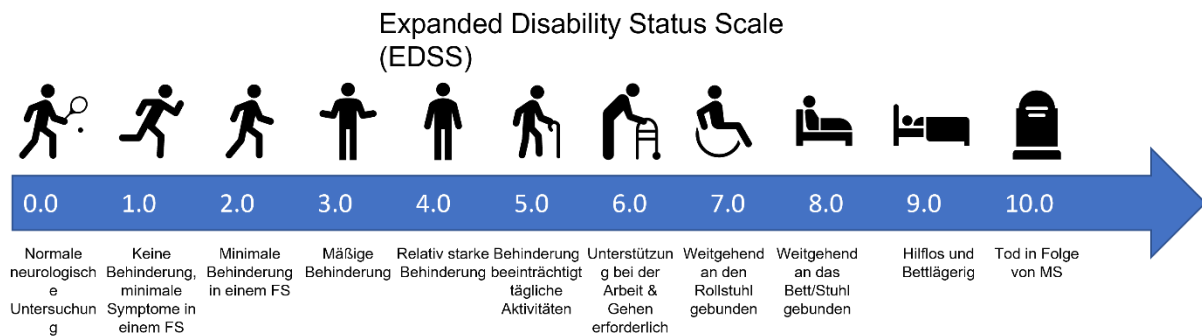


Abbildung 2: The Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983), in Anlehnung an <https://my-ms.org>

Außerdem können Störungen der konjugierten Augenbewegung, der Blasen- und Sexualfunktion und Koordinationsstörungen durch eine Schädigung des Zerebellums auftreten. Ebenso wichtig zu nennen sind kognitive Beeinträchtigungen und Depressionen [18]. Auf die neuropsychologischen Einschränkungen im Rahmen der MS soll später noch eingegangen werden.

Die Symptome treten zunächst schubförmig auf, klingen in der Regel nach Tagen bis Wochen wieder ab. Diese Verlaufsform ist die schubförmig-remittierende MS. Sie wird bestimmt durch klar definierte Schübe, d. h. eine Verschlechterung der neurologischen Funktion, von denen sich der Patient vollständig oder unvollständig erholen kann. Zwischen den Krankheitsschüben herrscht ein stabiler Verlauf, der Behinderungsgrad kann bei unvollständiger Remission zunehmen oder bei vollständiger Rückbildung der Symptome stabil bleiben.

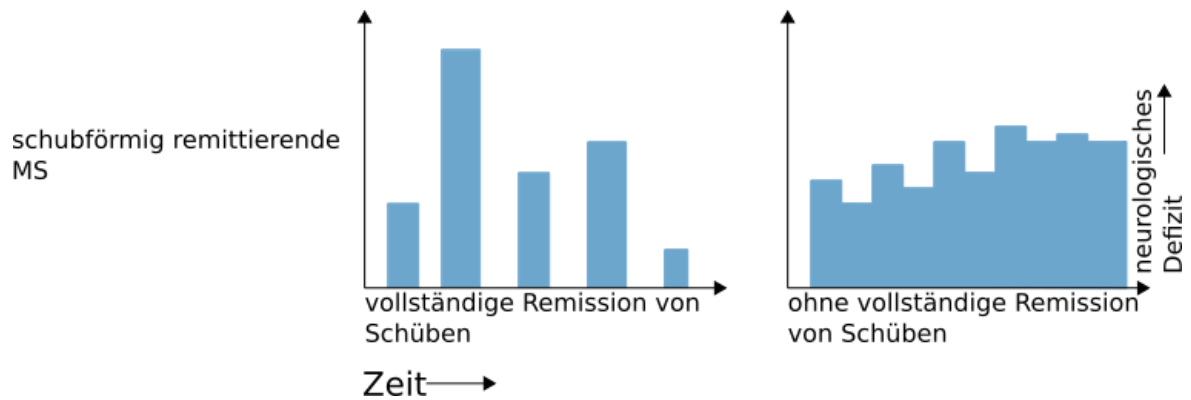


Abbildung 3: Verlaufsform der schubförmig-remittierende MS (RRMS); in Anlehnung an [50]

Eine stetige Zunahme der Behinderung nach vorangegangenen Schüben ist ebenfalls möglich. Diese Verlaufsform wird als sekundär progrediente Multiple Sklerose (engl.: secondary progressive Multiple Sclerosis; SPMS) bezeichnet und beschreibt per Definition eine progrediente Behinderungszunahme nach einem zuvor bestehenden schubförmigen Verlauf.

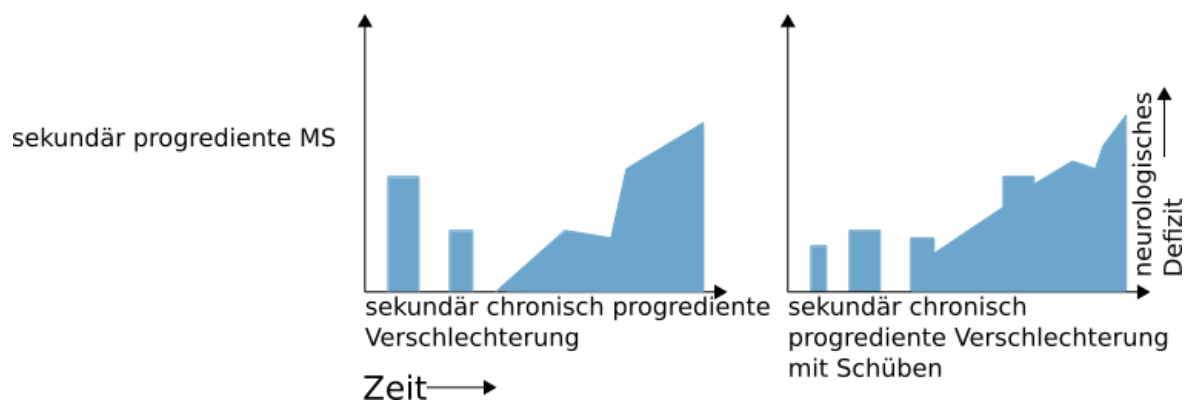


Abbildung 4: Verlaufsform der sekundär progredienten MS (RRMS); in Anlehnung an [50]

Bei der primär progredienten Verlaufsform nimmt der Grad der Behinderung von Beginn der Erkrankung an stetig zu. Vereinzelt Schübe können auftreten [51]. Nach Lublin et al. 2014 soll die PPMS ein eigenständiges Krankheitsbild bleiben, unterscheidet sich jedoch vermutlich in der Pathophysiologie nicht sehr von den sekundär progredienten Formern der MS [51, 52].

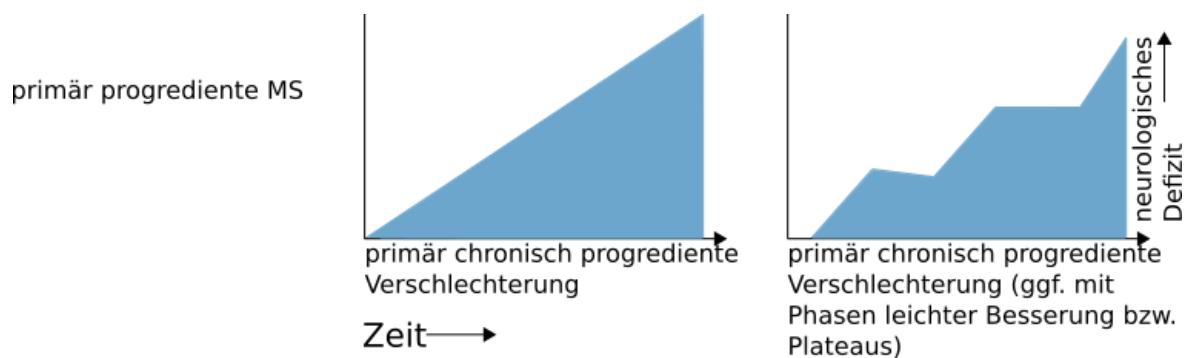


Abbildung 5: Verlaufsform der primär progredienten MS (RRMS); in Anlehnung an [50]

Das klinisch isolierte Syndrom (KIS) ist, wie der Name schon sagt, die erste klinische Manifestation der Multiplen Sklerose. Es ist gekennzeichnet durch eine Episode neurologischer Funktionsstörungen, die mit einer MS vereinbar sind und anschließender klinischer Erholung. Die Diagnose der Multiplen Sklerose kann noch nicht gestellt werden, da die zeitliche Dissemination nicht erfüllt ist. Die Verlaufsform der progredient schubförmigen MS (engl.: progredient remitting multiple Sclerosis; PRMS) wurde als Kategorie abgeschafft und zu den bestehenden Verlaufsformen die Beschreibung „Aktivität“ und „Progression“ hinzugefügt [52].

Ein Schub ist definiert als ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom, das mindestens 24 Stunden andauern muss und mindestens 30 Tage nach einem vorangegangenen Schub auftreten kann. Bevor klinisch ein Schub diagnostiziert werden kann, sollte anamnestisch eine erhöhte Körpertemperatur, eine Infektion und anderweitige organische oder physische Ursachen ausgeschlossen werden [53]. Ein Pseudoschub, auch Uthoff Phänomen genannt, ist eine vorübergehende klinische Verschlechterung in Verbindung mit erhöhten Körpertemperatur (Fieber, körperliche Betätigung, heißes Wetter oder heiße Bäder) [23].

1.2.4 Diagnose

Die Diagnose der Multiplen Sklerose folgt bestimmten Grundsätzen. Aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung ergibt sich der Verdacht auf eine entzündliche-demyelinisierende Erkrankung des ZNS. Differentialdiagnosen werden mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Labor- bzw. der

Liquordiagnostik ausgeschlossen. Weiterhin müssen der zeitliche Verlauf-, das heißt die Entwicklung von Läsionen im zeitlichen Verlauf und die örtliche Dissemination, das heißt das Auftreten von Läsionen in verschiedenen Regionen des ZNS, vorliegen. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der McDonald-Kriterien. Die Multiple Sklerose ist eine Ausschlussdiagnose, die nur gestellt werden kann, wenn sich keine alternative Ursache für die klinischen Beschwerden finden lässt [54].

Tabelle 1: McDonald Kriterien 2017 [54]

Schübe	Klinisch objektivierbare Läsion(en)	Erforderliche Zusatzbefunde	
≥ 2	≥ 2	Keine	Schubförmig-remittierende MS (RRMS)
	1	Nachweis der örtlichen Dissemination durch <ul style="list-style-type: none"> - Mind. 1 T2-hyperintense Läsion in mind. 2 von 4 Arealen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder - Schub eine andere Lokalisation betreffend 	
1	≥ 2	Nachweis der zeitlichen Dissemination durch <ul style="list-style-type: none"> - MRT mit KM- aufnehmender und nicht aufnehmender Läsionen bzw. Verlaufs-MRT mit einer neuen T2-hyperintensen und/oder KM- aufnehmender Läsion oder - Zweiter Schub oder - Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) 	
	1	Nachweis der örtlichen Dissemination durch <ul style="list-style-type: none"> - Mind. 1 T2-hyperintense Läsion in mind. 2 von 4 Arealen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) oder - Schub eine andere Lokalisation betreffend <p>UND Nachweis der zeitlichen Dissemination durch entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRT mit gleichzeitigem Nachweis von KM-aufnehmender und nicht aufnehmender Läsionen bzw. Verlaufs-MRT mit einer neuen T2- und oder KM-aufnehmender Läsion oder - Zweiter Schub oder - OKB 	
0		Klinische Progression > 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv) UND 2 von 3 Kriterien <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis der örtlichen zerebralen Dissemination: ≥ 1 zerebrale T2-hyperintense Läsion(en) in mind. einem der Areale (infratentoriell, kortikal/juxtakortikal, periventrikulär) - Nachweis der örtlichen Dissemination: ≥ 2 spinale T2- hyperintense Läsionen - OKB 	Primär progrediente MS (PPMS)

Zunächst sind vergangene neurologische Ereignisse im Hinblick auf Seh-, Sensibilitäts- und Gangstörungen abzufragen. Dann erfolgt die klinische Objektivierung neurologischer Defizite. Möglicherweise lässt sich bereits die örtliche und zeitliche Dissemination anhand der klinischen Untersuchung darstellen. Wesentlich für die Diagnosestellung und die Verlaufsbeurteilung ist die kranielle und spinale Magnetresonanztomographie. Hier können ovale und rundliche multilokuläre Läsionen gesehen werden. Charakteristisch für die Multiple Sklerose ist die Beteiligung von vier Bereichen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell und im Rückenmark). Die Entwicklung von Läsionen in verschiedenen Hirnregionen kann dazu führen, dass die Kriterien für die örtliche Dissemination erfüllt sind. Mindestens eine T2-hyperintense Läsion muss zumindest in zwei von vier läsionstypischen Regionen nachgewiesen werden können. Durch den gleichzeitigen Nachweis von kontrastmittelanreichernden und nicht anreichernden Läsionen oder durch die Durchführung einer Verlaufsmagnetresonanztomographie mit einer zuvor noch nicht dargestellten T2- und/oder kontrastmittelanreichernden Läsion ist die zeitliche Dissemination gegeben.

Die Untersuchung des Liquors, der mittels einer Lumbalpunktion gewonnen werden kann, liefert einen wichtigen paraklinischen Befund und wird von den deutschen Leitlinien zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen gefordert [55]. Die Liquordiagnostik kann den Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Genese stärken und hat einen prognostischen Wert. Bei Verdacht auf eine Multiple Sklerose ist die Liquordiagnostik obligat durchzuführen. Sie ist eine wertvolle Untersuchung, da sie durch den Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden (OKB) den MRT-basierte Nachweis einer zeitlichen Dissemination ersetzen kann [54]. Weiterhin unterstützt die Liquordiagnostik den Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese (IgG, IgA und IgM), die wiederum auf eine entzündliche Genese der Erkrankung hindeutet. Bei einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose treten bei mehr als 95 % der Patient*innen in der Elektrophorese oligoklonale Banden des Antikörpers IgG auf [56]. Es besteht eine hohe Sensitivität, aber eine geringe Spezifität, da OKBs auch bei anderen entzündlichen neurologischen Erkrankungen auftreten können. Darüber hinaus kann die Multiple Sklerose zu einer intrathekalen Antikörperbildung gegen neurotrope Viren wie Masern, Röteln und Varizella-Zoster Viren führen (MRZ-Reaktion). Diese Reaktion ist bei etwa 90 % der MS-Erkrankten positiv [57]. Zusätzlich sollten die Zytologie und die Albumin-Konzentration berücksichtigt werden. Anhand

des Albuminquotienten lassen sich die Störungen der Blut-Liquor Schranke nachweisen [58].

Generell sollten differentialdiagnostisch bakterielle- oder virale Infektionen, andere Autoimmunerkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, eine vaskuläre Genese oder Tumore ausgeschlossen werden. Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden sowie die Blut- und Urindiagnostik sind Zusatzdiagnostik und können ebenfalls für die Differentialdiagnostik erwogen werden. Hierbei können die Funktionssysteme (akustisch, somatosensibel, motorisch und visuell) aufgrund einer Latenzverlängerung bei Demyelinisierung überprüft werden [55]. Nach Ausschluss der Differentialdiagnosen und dem Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination der Läsionen ermöglichen die McDonald Kriterien in der überarbeiteten Fassung von 2017 die Diagnose einer Multiplen Sklerose [54].

1.2.5 Therapie

Derzeit kann die Multiple Sklerose nicht geheilt werden. Die erste Basistherapie mit Interferonen zur Behandlung der Multiplen Sklerose wurde in Deutschland im Jahre 1993 eingeführt. Aktuell basiert die Therapie der Multiplen Sklerose auf drei Säulen: die Schubtherapie, die Basistherapie und die symptomatische Therapie [59].

Ein MS Schub kann entweder mittels Glukokortikoiden oder einer Plasmapherese bzw. Immunadsorption therapiert werden und verfolgt das Ziel der schnellen Symptomrückbildung. Die intravenöse Kortisonstoßtherapie erfolgt mit Methylprednisolon 500-1000 mg intravenös über drei bis fünf Tage. Bei sich unzureichender klinisch bessernder Schubsymptomatik kann eine erneut Kortisonstoßtherapie mit bis zu 200 mg erfolgen, alternativ eine Plasmapherese bzw. Immunadsorption zur Therapieeskalation durchgeführt werden [60]. Die Basistherapie zielt darauf ab, die Krankheitsaktivität, Krankheitsprogression und die Schubfrequenz zu reduzieren. Die Therapie und die Wahl der Therapeutika richten sich je nach Verlaufsform der Multiplen Sklerose und deren Ausprägung. Dabei ist ein zeitnahe Beginn der Immuntherapie nach Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose oder eines klinisch isolierten Syndroms entscheidend für den Behandlungserfolg [55]. Mit in die Entscheidung einzubeziehen sind klinische Befunde wie die Liquordiagnostik, Ausprägung des ersten Schubes mit Rückbildung, die Anzahl der Schübe oder die MRT-Parameter wie die Aktivität und Läsionslast [59]. Seit Mai 2021 gibt es eine

aktualisierte und erweiterte S2k-Leitlinie für die Diagnostik und die Therapie der Multiplen Sklerose. Sie stellt die verschiedenen verlaufsmodifizierenden Therapien vergleichend dar, um eine Orientierungshilfe bei der Auswahl zu geben.

Anhand dieser Leitlinie wird die immunmodulatorische Therapie in drei Wirksamkeitskategorien unterteilt, die sich an der Reduktion der Schubrate orientiert. Kategorie eins ist definiert durch die relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zum Placebo von 30-50 %, Kategorie zwei von 50-60 % und Kategorie drei um mehr als 60 %. Die Kategorie eins beinhaltet die Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameramide und Teriflunomid. Zur Kategorie zwei gehören Cladribin, Fingolimod und Ozanimod und in der Kategorie drei befinden sich Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab und Natalizumab. Azathioprin, das der ersten Wirksamkeitskategorie zuzuordnen ist und Mitoxantron, das eine hohe Toxizität aufweist, sollten aufgrund der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen und als Reservemedikament zum Einsatz kommen. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) sollen nicht mehr zur verlaufsmodifizierenden Therapie eingesetzt werden [55].

Bei der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose ist nach der aktuellen Leitlinie Interferon, Glatirameracetat, Teriflunomid und Dimethylfumarat die Therapien der ersten Wahl bei milden bis moderaten Verlauf. Eine Immuntherapie sollte so früh wie möglich begonnen werden, spätestens jedoch nach einem klinisch objektivierbaren Schub oder bei MRT Aktivität in zwei vorausgegangenen Jahren.

Bei Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose sollte in eine aktive und eine nicht aktive Form unterteilt werden. Die aktive Form wird durch neue nachgewiesene Läsionen in der MRT und durch Schubereignisse definiert. Zur Behandlung der aktiven sekundären progredienten Multiplen Sklerose wurden bisher nur die Interferon- und die Mitoxantrontherapie untersucht. Zusätzlich kann bei der aktiven Form Siponimod eingesetzt werden. Cladribin und CD-20- Antikörper sind formal nur für die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose zugelassen [55].

Zur Behandlung der primär progredienten Multiplen Sklerose stehen nur CD-20 Antikörper wie Ocrelizumab und Rituximab (off label) zur Verfügung [59]. Bei einem Vergleich zwischen der Therapie mit Ocrelizumab und einem Placebo bei PPMS- Patient*innen, war Ocrelizumab eindeutig wirksam bei der Verringerung des Risiko einer Behinderungsprogression. Ebenso wurde die Wirksamkeit von Ocrelizumab in Bezug auf das Volumen hyperintenser Läsionen auf T2-gewichteten

Bildern und die Veränderung des Hirnvolumens nach 120 Wochen Nachbeobachtung nachgewiesen [61].

Die symptomatische Therapie ist die dritte Therapiesäule und ist bei der Betreuung von MS-Erkrankten unerlässlich. Das Ziel ist dabei, die Verbesserung funktioneller Fähigkeiten und eine Verschlechterung zu verlangsamen. Dabei stehen medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren wie Physio-, Ergo-, Logo-, Psycho- und neuropsychologische Therapie im Vordergrund. Außerdem ist es wichtig, die Betroffenen mit Hilfsmitteln bei zunehmender körperlicher Beeinträchtigung zu versorgen und sie psychosozial zu unterstützen. Weitere Symptome, die eine symptomatische Behandlung benötigen, sind Spastizität, Gehfähigkeit, Blasenfunktionsstörung, Störungen der sexuellen Dysfunktion und Fatigue [62].

1.3 Kognitive Funktionen bei Multipler Sklerose

Charcot identifizierte bereits 1877 eine eingeschränkte kognitive Verarbeitung als Kernsymptom der Multiplen Sklerose. Er beobachtete vor allem eine Verlangsamung des Denkens [63]. In den letzten beiden Jahrzehnten wurden Defizite der Kognition zunehmend untersucht und als ein Hauptsymptom der Multiplen Sklerose anerkannt. Kognitive Beeinträchtigungen können in allen Stadien und Subtypen der Multiplen Sklerose auftreten [1]. Die Symptome der Multiplen Sklerose sind sehr heterogen und präsentieren sich bei jedem Betroffenen unterschiedlich. Trotzdem wird versucht, ein Muster von zentralen neuropsychologischen Veränderungen mit der MS in Verbindung zu bringen [64]. Bei MS-Erkrankten können vor allem die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (engl.: Information processing speed; IPS), die Aufmerksamkeit, das Arbeits- und das Langzeitgedächtnis beeinträchtigt sein [4, 65]. Die Ausprägungen dieser Symptome sind sehr unterschiedlich und können nur indirekt quantifiziert werden. Hierzu wurden mehrere neuropsychologische Testbatterien entwickelt, um kognitive Schwachstellen mit einer hohen Sensitivität detektieren zu können [66].

1.3.1 Prävalenz

Veränderungen bzw. Beeinträchtigungen der Kognition treten bei 43-70 % der MS-Erkrankten auf [1]. Diese können in allen Stadien der Krankheit festgestellt werden und

neigen dazu, sich mit der Zeit zu verschlimmern [67–69]. Wie ausgeprägt der Grad der Behinderung im Verlauf der Erkrankung ist, variiert deutlich von Betroffenen zu Betroffenen [70]. Daher wird empfohlen, jährlich eine neuropsychologische Beurteilung durchzuführen, um kognitive Beeinträchtigungen und Verschlechterung so früh wie möglich zu detektieren. Auf diese Weise kann die medikamentöse Therapie angepasst und eine mögliche Verschlechterung der Symptome verhindert werden [67].

1.3.2 Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist Teil der allgemeinen Intelligenz und eine grundlegende kognitive Funktion, die für weitere Prozesse wie das Lernen, Gedächtnis und exekutive Funktionen benötigt wird und diese beeinflusst. Daher haben Defizite in der Informationsverarbeitung weitreichende Auswirkungen in der Multiplen Sklerose [2]. Für sie gibt es kein einzelnes makroskopisches Korrelat im Gehirn, dem die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zugeordnet werden kann. Vielmehr wird sie durch axonale Projektionen beeinflusst, die ein Konnektivitätsmuster zwischen den verschiedenen Arealen bilden [4]. Leistungsunterschiede in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit spiegeln sich in funktionellen und strukturellen Veränderungen des gesamten Gehirnes wieder, da dieser Bereich der Kognition von einer Interaktion weit entfernter Hirnregionen abhängig ist [71]. Ebenso hat sich gezeigt, dass Aufgaben, die Anforderungen an die Schnelligkeit der Ausführung stellen, am ehesten Beeinträchtigungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit feststellen [2, 64]. Die Studien zeigen übereinstimmend, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit die am stärksten betroffenen Domäne der Kognition der Erkrankten mit Multipler Sklerose ist und das Hauptdefizit ist, das der gesamten kognitiven Dysfunktion zugrunde liegt [72, 73].

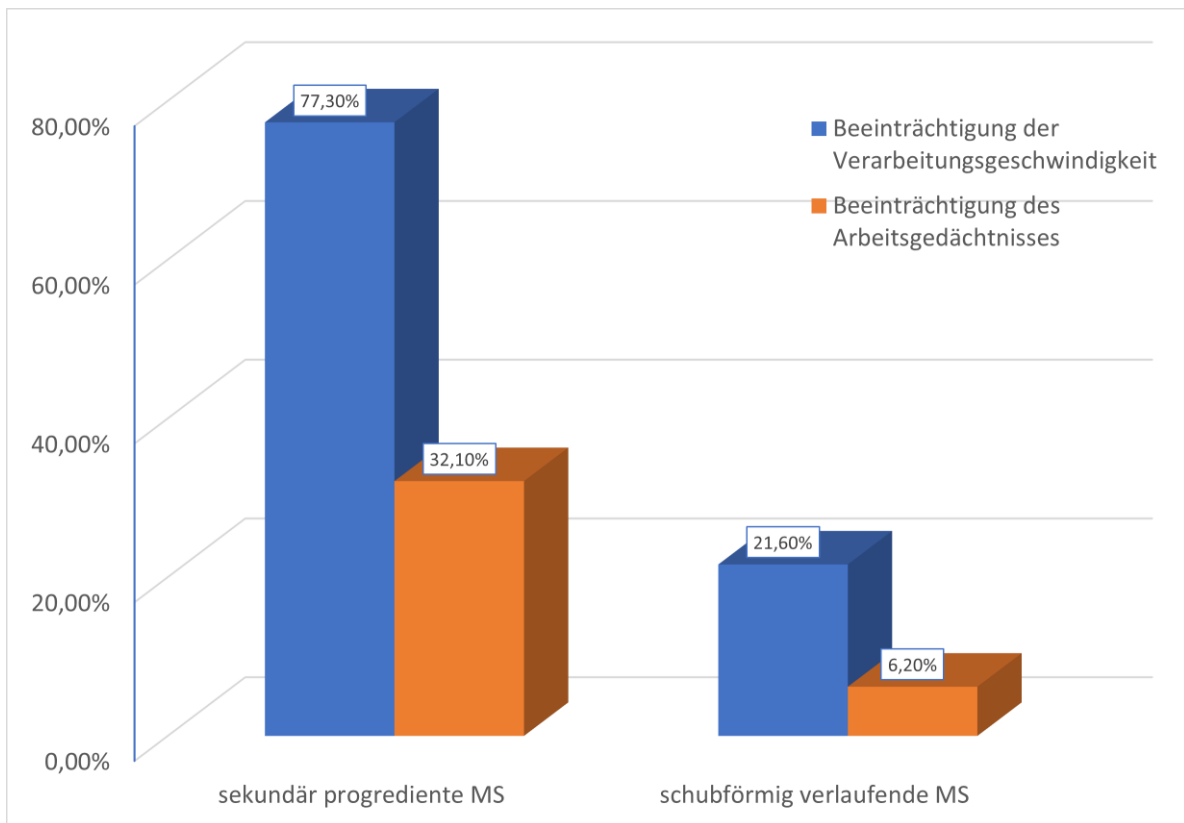


Abbildung 6: Prozentsatz der Patient*innen mit SPMS und RRMS mit Beeinträchtigungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses. Modifizierte Abbildung [73]

In einer Gruppe von 215 MS-Erkrankten wiesen (siehe Abbildung 6) deutlich mehr Patient*innen eine Beeinträchtigung der Verarbeitungsgeschwindigkeit als des Arbeitsgedächtnisses, insbesondere bei Patient*innen mit einem sekundär progredienten Verlauf der Multiplen Sklerose auf. Generell zeigen Patient*innen mit einer RRMS eine bessere Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung als Patient*innen mit einer SPMS. Darüber hinaus werden Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit gleichzeitig mit anderen kognitiven Defiziten wie das Arbeits- und das Langzeitgedächtnis beobachtet. Hier wurde das Ausmaß der Gedächtnisbeeinträchtigung positiv mit dem Defizit der Verarbeitungsgeschwindigkeit korreliert [73]. Kognitive Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und der Informationsverarbeitung beeinflussen sich gegenseitig. Je höher die Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis sind, desto stärker zeigen sich Beeinträchtigungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit [1].

Es wurde herausgearbeitet, dass sowohl ein verringertes Gesamtvolumen der grauen Substanz als auch vermehrte Läsionen der grauen- und weißen Substanz mit einer schlechten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert sind [10]. Bisher war es noch nicht möglich, die Ursache einer Verschlechterung der IPS darzustellen. Für die Therapie des Symptoms wäre dies von großer Bedeutung, um passende Behandlungskonzepte zu entwickeln, die auf die Ursache abzielen [2].

Aus früheren Studien konnte ein Drei-Faktoren-Modell der IPS-Beeinträchtigung entwickelt werden. Dabei beinhaltet die IPS, wie schnell eine kognitive Aufgabe ausgeführt werden kann. Dazu müssen Teilschritte absolviert werden. Zunächst müssen Informationen in das sensorische System aufgenommen werden, dann erfolgt die kognitive Verarbeitung der Informationen mit dem Ziel der Ausführung. Zuletzt erfolgt die Ausführung einer motorischen Leistung. Jeder dieser Schritte muss ablaufen und kann durch eine Pathologie des Gehirns beeinflusst werden [2].

1.4 Aktueller Forschungsstand

Sowohl Veränderungen der grauen [66, 74] als auch der weißen Substanz [75] tragen zur Verschlechterung der Kognition bei. Eine strukturelle MRT-Studie zeigte, dass das Läsionsvolumen der weißen Substanz signifikant die SDMT Leistung vorhersagen kann. Dies legt eine Assoziation zwischen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der strukturellen Schädigung der weißen Substanz durch Läsionen nahe [10]. Interessanterweise ist es nicht die Gesamtheit der Läsionen, die die kognitive Leistung der Erkrankten verschlechtert, sondern vielmehr die Lokalisierung der Läsionen, die präzisieren, wie stark und welche kognitiven Funktionen beeinträchtigt sind [65]. Weitere Studien zu Läsionen der weißen Substanz, die mit kognitiven Beeinträchtigungen bei MS assoziiert sind, haben sich auf die Integrität der weißen Substanz im gesamten Gehirn konzentriert, wobei mehrere Faserbahnen wie der Fornix, das Corpus callosum [76], die Thalamustrahlung und der Fasciculus longitudinalis superior (SLF) [77] mit kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wurden [72, 78].

Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ist ein Test, um die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu untersuchen. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist die am häufigsten betroffene kognitive

Domäne bei Betroffenen mit Multipler Sklerose. Darüber hinaus ist der SDMT ein Test, der am sensitivsten Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit aufzeigen kann [2, 3].

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie können die vom SDMT angesprochenen neuronalen Strukturen und ihr Netzwerk herausgearbeitet werden. Nur wenige Studien untersuchten dies bei MS-Erkrankten. In einer Metaanalyse zeigte sich, dass Adaptationen, aber auch die orale Form des SDMT, ein Netzwerk aktivieren. Dieses besteht aus dem beidseitigen occipitalen Kortex (Brodmann-Areal (BA) 17), dem mittleren frontalen Kortex mit einem Überwiegen der linken Seite (BA 6,9), dem Precuneus (BA 7), der medialen hinteren Kleinhirnregion (Declive) und den superioren Parietallappen (BA 7) [4, 5]. Läsionen scheinen in diesen Bereichen in Zusammenhang mit der Aufgabenleistung des SDMT und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu stehen [1].

In unserer Studie legten wir das Hauptaugenmerk auf den superioren Parietallappen, ein Teil des Parietallappens, das aus dem somatosensorischen Assoziationskortex besteht. Er spielt eine zentrale Rolle bei der somatosensorischen und visuomotorischen Verarbeitung (zum Beispiel beim Erreichen eines Objektes) [79]. Der Zusammenhang zwischen funktioneller Aktivität und struktureller Verbindung ist grundlegend für das Verständnis der Informationsverarbeitung und der zugrunde liegenden Plastizität des Gehirns [2].

Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, die mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und der mündlichen Version des SDMT die Bedeutung des superioren Parietallappens zeigte. In Bezug auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist in dieser Studie besonders das Brodmann Areal (BA) 7A hervorzuheben [6]. Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist eine Variante der MRT, die neuronale Aktivierungen auf der Grundlage von Stoffwechseleränderungen zur Darstellung bringt. Eine erhöhte neuronale Aktivität geht zur gleichen Zeit mit einem gesteigerten Stoffwechsel und Energiebedarf einher. Die Durchblutung wird verstärkt und somit ist auch vermehrt oxygeniertes Hämoglobin nachweisbar, der entscheidende Aspekt der Signalgebung. Man bedient sich hierbei der Gesetzmäßigkeit, dass desoxygeniertes und oxygeniertes Hämoglobin voneinander abweichende magnetische Eigenschaften

verfügen. Die Grundlage der fMRT ist der sogenannte BOLD-Effekt (blood-oxygenation-level-dependent) [80].

Den suprioren Parietallappen teilt man in einen vorderen und hinteren Abschnitt. Der posteriore Teil kann in drei weitere Regionen, hiP3, 7A und 7P unterteilt werden [81]. Generell werden diese mit der Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis und dem logischen Denken in Verbindung gebracht. Im speziellen das Brodman Areal 7A ist an der visuellen Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis und dem logischen Denken beteiligt. Das Brodman Areal 7P wiederum steht mit dem Bewegungssehen, dem räumlichen Sehen, dem motorischen Lernen und der Handlungsausführung im Zusammenhang [81]. Bei der Durchführung des SDMT konnte vor allem in den posterioren Bereichen des suprioren Parietallappens eine funktionelle Aktivierung nachgewiesen werden [6]. Konnektivitätsanalysen ergaben, dass das BA 7A mit frontalen (Netzwerk für visuell-räumliche Aufmerksamkeit), okzipitalen und zerebellären Arealen in Verbindung steht, das vergleichbar mit dem Netzwerk ist, das auch bei Durchführung des SDMT aktiviert wird [5].

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Mit der strukturellen Bildgebung des Diffusion Tensor Imaging lassen sich indirekt Rekonstruktionen großer Faserbündel in der weißen Substanz und den Verlauf neurologischer Bahnen mit ihren Verbindungen zu anderen Regionen des Gehirns nicht-invasiv darstellen [82–85]. In den letzten Jahren wurde die DTI eingesetzt, um die klinische Relevanz von Läsionen der weißen Substanz und der grauen Substanz des Gehirns in vivo zu ermitteln [86]. Im Allgemeinen haben kognitiv beeinträchtigte MS-Erkrankte für das gesamte Gehirn verringerte mittlere FA-Werte im Vergleich zu unbeeinträchtigten MS-Erkrankten und gesunden Kontrollen [71]. Es wurde bereits gezeigt, dass eine verringerte FA der supratentoriellen Bahnen in der weißen Substanz und auch infratentoriell gelegene Bahnen, einschließlich der Kleinhirnstiele mit einer geringeren Leistung im SDMT korreliert. Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit der strukturellen Integrität der weißen Substanz für kognitive Funktionen bei der Multiplen Sklerose [78]. Aufgrund dieser zentralen funktionellen Rolle des BA 7A bei Absolvierung des SDMT, stellt sich erstens die Frage nach der strukturellen Konnektivität dieses Areals mit der Hypothese, dass es keine funktionelle Konnektivität ohne eine strukturelle Verbindung geben kann. Zweitens ist von Interesse, ob die

Integrität von Bahnen der weißen Substanz, welche von BA 7A starten, mit der Geschwindigkeit Information zu verarbeiten, assoziiert sind. Mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) kann neuronale Aktivität dargestellt werden [80]. Aufbauend auf die Vorstudie, die die Bedeutung dieser Region in der Aktivierung während der Aufgabe herausstellte, soll nun nachfolgend die strukturelle Konnektivität, ausgehend von BA 7A, mittels der Traktographie, untersucht werden.

Ziel der Arbeit ist es somit, zu prüfen, ob die Integrität von Bahnen der weißen Substanz, die von BA 7A absteigen, mit der SDMT Leistung der Erkrankten assoziiert ist. Im Gegenzug dazu sollte dies bei Referenzbahnen, die nicht an der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beteiligt sind, nicht der Fall sein. Für diesen Fall ist der kortikospinale Trakt interessant, da er bei MS-Betroffenen im Vergleich zu Gesunden ebenfalls eine reduzierte FA aufweisen kann, aber dies nur mit motorischen Beeinträchtigungen assoziiert ist [7]. Hierzu verwendeten wir die mittlere fraktionale Anisotropie der traktographisch rekonstruierten Faserbahnen ausgehend von BA 7A und vergleichen diese mit der Pyramidenbahn.

Die kraniale Magnetresonanztomographie kann dem Untersuchenden zunehmende Läsionslast und Krankheitsaktivität in Form von hyper- oder hypointense multilokuläre Läsionen zeigen. Das ist im Falle der Multiplen Sklerose nicht ausreichend, da das nur moderat mit dem Grad der Behinderung, den klinischen und den neuropsychologischen Beeinträchtigungen korreliert. Studien zeigten bereits, dass auch in der sogenannten „Normal Appearing White Matter“ und der „Normal Appearing Grey Matter (NAGM)“, also außerhalb von magnetresonanztomographisch sichtbaren Läsionen, Veränderungen und Auffälligkeiten wie zum Beispiel geschädigte Axone, pathologische Anwesenheit von Immunabwehrzellen oder eine generalisierte Aktivierung von Mikrogliazellen gefunden werden können [40]. Diese Bereiche erscheinen in der MRT isointens und können dadurch für den Untersucher nicht sichtbar gemacht werden [87, 88].

Aus diesem Sachverhalt stellt sich die zusätzliche Frage, ob auch nach Maskierung der Läsionen in den übrig bleibenden Traktanteilen der NAWM, eine Assoziation zwischen der Traktintegrität und dem SDMT Ergebnis besteht.

2. Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 101 MS-Patient*innen in die Studie eingeschlossen (70 weiblich, 31 männlich, mittleres Alter 44,3 Jahre, medianer EDSS 2.0). Die erhobenen Parameter können der Tabelle 2 entnommen werden. Alle MS-Erkrankten erfüllen die Kriterien der Multiplen Sklerose nach den McDonald-Kriterien 2017 [54]. Bei 85 Patient*innen wurde eine schubförmig-verlaufende, bei 14 Patient*innen eine sekundär-progrediente und bei zwei Patient*innen eine primär progrediente Multiple Sklerose diagnostiziert. Bei den Messungen und den folgenden Berechnungen erfolgten zwischen den verschiedenen Subtypen der Multiplen Sklerose keine Unterscheidungen. Die Teilnahme an dieser Studie war freiwillig. Die MS-Erkrankten wurden im Rahmen der jährlich durchgeführten Sprechstunde akquiriert und getestet. Ausschlusskriterien waren radiologisch gesehene Krankheitsaktivität durch Kontrastmittelaufnahme, ein akutes klinisches Schubereignis innerhalb der letzten drei Monate, das Einnehmen von Kortikosteroiden oder eine andere zentrale neurologische Erkrankung. 20 gesunde Kontrollpersonen (engl.: health control; HC) wurden als Kontrollgruppe hinzugefügt, die hinsichtlich Alter und Geschlecht übereingestimmt wurden. Die demografischen Merkmale sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Demographische Merkmale und Ergebnisse der Patient*innen und der Kontrollgruppe

	PATIENT*INNENGRUPPE		KONTROLLGRUPPE	TEST-STATISTIK
N	101		20	
ALTER (JAHRE)¹	44.3 ± 12.5		40.6 ± 12.1	t=1.2; p=0.22
GESCHLECHT (MÄNNLICH/WEIBLICH)	31/70		10/10	χ ² =2.8; p=0.12
KRANKHEITSDAUER (JAHRE)¹	7.1 ± 4.9			
AUSBILDUNGSJAHRE¹	14.5 ± 1.8		14.9 ± 2.2	t=0.7; p=0.42
EDSS²	2.0 (0-7)			
SDMT¹	49.7 ± 13.6		54.4 ± 11.9	t=1.6; p=0.12
FSMC¹	54.8 ± 23.9			
BDI¹	9.7 ± 10.0			
INTRAKRANIELLES GESAMTVOLUMEN (CM³)¹	1461.36 ± 144.32		1502.61 ± 156.39	t=2.0; p=0.049
VOLUMEN DER GRAUEN SUBSTANZ (CM³)¹	614.43 ± 71.97		649.78 ± 77.41	t=3.2; p=0.002
VOLUMEN DER WEIßEN SUBSTANZ (CM³)¹	495.18 ± 68.42		548.38 ± 66.28	t=2.2; p=0.03
LIQUOR CEREBROSPINALIS (CM³)¹	345.84 ± 82.42		302.75 ± 67.71	t=6.7; p<0.001
LÄSIONSVOLUMEN (CM³)¹	9.32 ± 10.09		1.94 ± 1.30	t=7.3; p<0.001
FA BA7A-TRAKT¹	0.427 ± 0.04		0.441 ± 0.03	t=2.1; p=0.04
FA BA7A-TRAKT¹ OHNE LÄSIONEN	0.425 ± 0.03			t=4.95, p<0.001
FA KORTIKOSPINALE BAHN¹	0.451 ± 0.02		0.467 ± 0.02	t=3.2; p=0.002

¹Mittelwerte \pm Standardabweichungen; ²Median

2.2 Neurologische und neuropsychologische Untersuchung

Um den Schweregrad der Behinderung bei der MS zu beurteilen, wurde jeder Betroffene klinisch und neuropsychologisch untersucht. Unter anderem verwendeten wir hierzu den Expanded Disability Status Scale [49]. Wir objektivierten psychopathologische Symptome wie eine Depression, mit dem Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II) [89]. Zur Evaluation der Müdigkeit wendeten wir die Fatigue Skala für motorische und kognitive Funktionen (FSMC) [90] an und zur Testung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit führten wir den SDMT durch. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls klinisch auf die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung mittels dem SDMT getestet. Alle klinischen Erhebungen und die Durchführung der diffusionsgewichteten Bildgebung erfolgten innerhalb von maximal zwei Wochen im Rahmen der jährlichen immunologischen Termine der Multiple Sklerose Sprechstunde in Greifswald.

2.2.1 SDMT

Der Symbol Digit Modalities Test gehört zu den neuropsychologischen Tests und ist eine Möglichkeit, neuropsychologischen Fähigkeiten zu beurteilen. Insbesondere eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Aufmerksamkeit kann hierbei gemessen werden [4, 91]. Weiterhin wurde eine Assoziation zwischen dem Fortschreiten der MS und dem Testergebnis beobachtet, das den Test als Verlaufsbeurteilung qualifiziert [68, 91].

Entwickelt wurde der SDMT 1982 durch Smith [92]. In der Literatur ist der SDMT zur Messung MS-assoziierten kognitiven Beeinträchtigung bereits etabliert [67]. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass der erhaltene SDMT-Punktwert gut mit den magnetresonanztomographischen Messungen der Krankheitslast [68], der Atrophie, der Läsionslast und der mikrostrukturellen Pathologie korreliert [3].

Besonders für die Bewertung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit hat sich der SDMT in den letzten fünf Jahren bewährt [2]. Es handelt sich um eine einfache und patient*innenfreundliche Aufgabe, die nur minimal von anderen Prozessen mit hohen kognitiven Anforderungen beeinflusst wird. Weiterhin kann die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit besser isoliert werden, indem die Ausführung der Aufgabe nicht durch individuelle Anwendung von unterschiedlichen Strategien beeinflusst werden kann [5, 91]. Darüber hinaus zeigt der SDMT eine hohe Sensitivität, um kognitiv beeinträchtigte Personen von nicht beeinträchtigten und gesunden Kontrollen zu unterscheiden. Vorteilhaft hier ist die kurze Testungsdauer, sie beträgt ca. fünf Minuten. Der SDMT weist eine starke Korrelation zwischen Dysfunktionen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und MRT-Messgrößen auf. Diese spiegeln die zugrunde liegende Hirnpathologie wie die Atrophie und das Läsionsvolumen wider [93].

Der SDMT ist eine einfache Papier- und Stiftaufgabe, bestehend aus einer Legende mit neun Symbolen, die jeweils einer Zahl zugeordnet sind, siehe unten in Abbildung 7. Auf der restlichen Seite folgt eine zufällige Abfolge der verschiedenen Symbole. Nachdem die Proband*in unter Anleitung die ersten zehn Symbole bearbeitet hat, sollte er innerhalb von neunzig Sekunden so vielen Symbolen wie möglich die passende Zahl zugeordnet haben. Dies kann schriftlich oder mündlich erfolgen. Nach abgelaufener Zeit zählen die passenden Paare [67]. In unserer Studie führten wir die Originalform des Testes durch. Um ein kognitives Defizit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit am besten zu detektieren, ist die zeitabhängige Abfrage der Lösungen und die Durchführung der Aufgabe unter Zeitdruck erforderlich [2, 64].



Abbildung 7: Beispiel für den Symbol Digit Modalities Test

Bei nur jährlicher Durchführung des SDMTs kann ein Lerneffekt der Legende weitestgehend ausgeschlossen werden. Ebenfalls ist die Durchführung des Testes unabhängig von mathematischen Fähigkeiten oder emotionaler Belastung [2]. Der Test wurde einmal während des Sprechstundentermins angewendet.

2.2.2. EDSS

Die Expanded Disability Status Scale wurde 1955 von J.F. Kurtzke entwickelt, um Beeinträchtigungen und den Schweregrad der Behinderung durch die MS zu evaluieren. Diese Einteilung erfolgt in Bezug auf die Gehstrecke und in acht Funktionssystemen. Diese beinhalten zum Beispiel die Funktionen der Pyramidenbahn, des Kleinhirns und des Hirnstammes. Außerdem zerebrale, sensorische, Blasen- und Darm, visuelle und andere Funktionen. Die EDSS besteht aus einer Skala mit Werten zwischen null und zehn. Dabei bestehen bei Wert null keinerlei neurologische Defizite und bei Wert zehn ist der Tod infolge der Multiplen Sklerose eingetreten. Bis Wert 3,5 besteht die volle Gehfähigkeit, bei 4,0 bis 6,5 ist die Gehfähigkeit eingeschränkt und nur mit Hilfsmitteln möglich, ab Wert 7,0 besteht die Immobilität mit Rollstuhlbindung [49]. Dieses Scoring Instrument legt den Schwerpunkt auf die Gehfähigkeit. Die Kognition, Fatigue oder die Armfunktion werden unzulänglich wiedergegeben.

2.2.3 BDI-II

Der Beck-Depressions-Inventar-II ist eine im Jahre 1996 weiterentwickelte Form des BDI Testverfahren, der zur Evaluation der Schwere einer depressiven Symptomatik genutzt wird. Dieser beinhaltet einen Selbstbefragungsbogen mit 21 Fragen und jeweils vier Antworten, die an Intensität zunehmen. Anhand der Summenwerte der einzelnen angekreuzten Antworten der Erkrankten kann eine Einstufung von minimaler bis schwerer Depression erfolgen. Ab einem Wert von neun besteht eine minimale Depression [89].

2.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI) bei Multipler Sklerose

In der Diagnostik der Multiplen Sklerose ist die Magnetresonanztomographie (MRT) als Standardmessverfahren nicht mehr wegzudenken. Das MRT zeigt in mehr als 95 % der Fälle eine Veränderung der weißen Substanz im zentralen Nervensystem der untersuchten Patient*innen [23]. Diese konventionelle Bildgebung zeigt mit hoher Sensitivität Krankheitsaktivität im Sinne von zunehmender Läsionslast, Kontrastmittelaufnahme oder Volumenverminderung. Sie ist wichtig, um die Wirksamkeit einer Therapie bei einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose zu ermitteln und gegebenenfalls ein Endpunkt bei fehlender Krankheitsaktivität (NEDA; engl.: No Evidence of Disease Activity) festzulegen. Die Definition von NEDA-3 umfasst das Fehlen klinischer Schübe, Verschlechterung der Behinderung in den letzten 6 Monaten und das fehlende Auftreten neuer oder vergrößerter T2- Läsionen. NEDA-4 umfasst zusätzlich den Verlust des Gesamthirnvolumens. Die Autoren, die NEDA-4 definierten, schlossen schließlich Kontrastmittel anreichernde Läsionen aus, da sie diese in nahezu jedem MRT-Scan mit neuen oder größer werdenden T2- Läsionen gefunden haben. Neu im Vergleich zu NEDA-3 sind Bewertungskriterien für Kognition und der Grad des Gehirnvolumenverlustes. [94] Sie ist ein fester Bestandteil der jährlichen Routinekontrollen der MS-Erkrankten in der neuroimmunologischen Sprechstunde in Greifswald. Sie korreliert aber nur moderat mit dem Grad der Behinderung und der folgenden klinischen Manifestationen der Erkrankung [70, 87, 88].

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (engl.: diffusion weighted imaging; DWI) ist eine radiologische Diagnostik, um die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe hier im speziellen des zentralen Nervensystems darzustellen. Im Allgemeinen ist sie ein

bildgebendes Verfahren, das sensitiv gegenüber pathologischen Prozessen ist, die die Integrität des Gewebes verändern. Sie kommt dem Ziel näher, strukturelle Konnektivität zu definieren und damit eine Aussage über die funktionelle Bedeutung von Läsionen zu untersuchen.

Diffusion ist im Allgemeinen durch thermische Energie ausgelöste Bewegung von Molekülen nach dem Brown'schen Gesetz. Die Bewegungsrichtung ist in freier Flüssigkeit zufällig und abhängig von Temperatur, Viskosität und Molekülgröße [95]. Wenn Wassermoleküle uneingeschränkt diffundieren können, wie beispielsweise im Liquor, erfolgt dies ungerichtet isotrop und folgt einer Gauß'schen Normalverteilung.

Da sich die Wassermoleküle im menschlichen Körper zu großen Teilen innerhalb eines Gewebes bewegen, hier im speziellen, in der grauen- bzw. weißen Substanz, können sie auf verschiedene Einschränkungen und Hindernisse stoßen, wie Zellmembranen, Zellorganellen oder Axone. Daher betrachten wir in diesem Fall eine anisotrope Diffusion, die keiner Gauß'schen Normalverteilung folgt.

In stark gerichteten Geweben (Nervenfasern) ist die Diffusion richtungsabhängig und wird daher auch als scheinbare Diffusion gezeichnet. Sie bewegt sich freier entlang der Axone [96, 97]. Eine kleine Veränderung der Diffusionsbarrieren, wie beispielsweise durch die Änderung der Membranpermeabilität, Myelinscheiden oder durch Verlust von Hirngewebe, führt zu einer Erhöhung der Diffusionsfähigkeit und somit zu einer Veränderung des diffusionsgewichteten Signals. So erlauben die Bewegung der Wassermoleküle in einem Volumenelement auch Voxel genannt, und die daraus errechneten Parameter direkte Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des Hirngewebes und im speziellen auf die Integrität der weißen Substanz [70, 87, 96]. Das ermöglicht eine breite klinische Anwendung, wie beispielsweise in der Frühdiagnostik des akuten Schlaganfalls spielt dieses MR-Verfahren eine bedeutende Rolle. Mit der Erweiterung der Schlaganfalldiagnostik durch die DWI konnte die Präzision verbessert werden, eine ischämische Läsion im Gehirn zu registrieren [98].

Eine Variante der bereits etablierten DWI, besteht durch die komplexere sogenannte Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl., diffusion tensor imaging; DTI), die eine spezielle Sequenz in der Magnetresonanztomographie darstellt. Hierbei wird die Richtungsabhängigkeit der Diffusion im dreidimensionalen Raum mit dem Diffusionstensormodell wiedergegeben. Der dreidimensionale Diffusionstensor D ist symmetrisch und besitzt im anisotropen Medium sechs Freiheitsgrade D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} ,

D_{xy} , D_{xz} , und D_{yz} . Zur mathematischen Berechnung des Diffusionstensors sind daher sechs diffusionsgewichtete Messungen erforderlich. Er quantifiziert und repräsentiert hierbei die vorherrschende Richtung und die Stärke der Diffusion für jedes einzelne Volumenelement. Um die Ausrichtung der zu untersuchenden Struktur zu schätzen, wird der Prozess der Tensordiagonalisierung genutzt. Dabei wird der Tensor D durch 3 Koeffizienten (λ_1 , λ_2 , λ_3) entsprechend der drei Hauptrichtungen definiert, die auch Eigenwerte genannt werden.

Die Eigenwerte repräsentieren die Stärke der Diffusion in die Richtung des jeweiligen Eigenvektors. Jedem dieser Eigenwerte ist ein Eigenvektor (ε_1 , ε_2 , ε_3) zugeordnet, die orthogonal zueinanderstehen.

Diese enthalten die Richtungsinformation der anisotropen Diffusion. Die Hauptrichtung der Diffusion und somit auch die stärkste in einem Voxel zu einem bestimmten Zeitpunkt wird durch den Eigenvektor ε_1 beschrieben [82, 84, 96]. Bildlich entsteht durch diese bestimmte Diffusionsrichtung, definiert durch die Eigenvektoren des Tensors, in einem anisotropen Medium die Form eines Ellipsoids, das Diffusionsellipsoid. Ein Beispiel für ein Diffusionsellipsoid ist in Abbildung 8 gezeigt. Die Ausrichtung der Längsachse entspricht der Hauptdiffusionsrichtung. Um die Größe, die Ausrichtung und die Form des Messellipsoides zu bestimmen, müssen Diffusionsgradienten in mindestens sechs verschiedenen (nicht kollinearen) Richtungen angelegt werden, damit alle unabhängigen Tensoren geschätzt werden können.

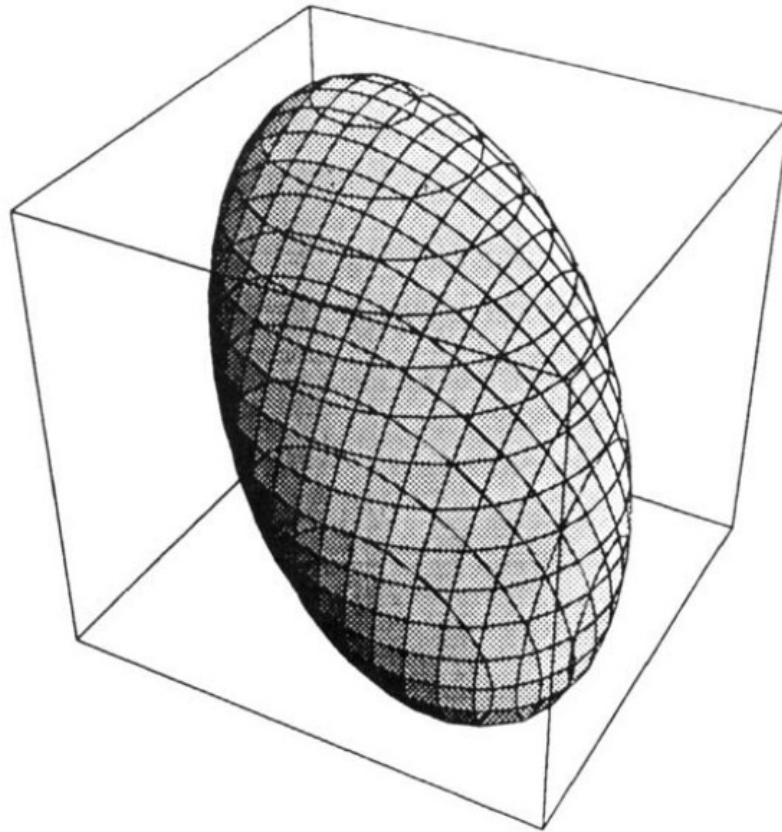


Abbildung 8: Diffusionsellipsoid, das man in einem anisotropen Medium erwarten würde. [83]

In einem isotropen Medium beispielsweise sind die diagonalen Vektoren der Diffusion alle gleich $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$, das heißt, die Wassermoleküle streuen gleichmäßig in alle Richtungen und das Ellipsoid nimmt die Form einer Kugel an. Ein Beispiel für eine Diffusionskugel ist in Abbildung 9 gezeigt. Als Beispiel sind hier der Liquor und annähernd die graue Substanz zu nennen, in beiden Medien gibt es nahezu keine strukturelle Organisation, die Hindernisse oder Barrieren darstellen könnten [83, 96].

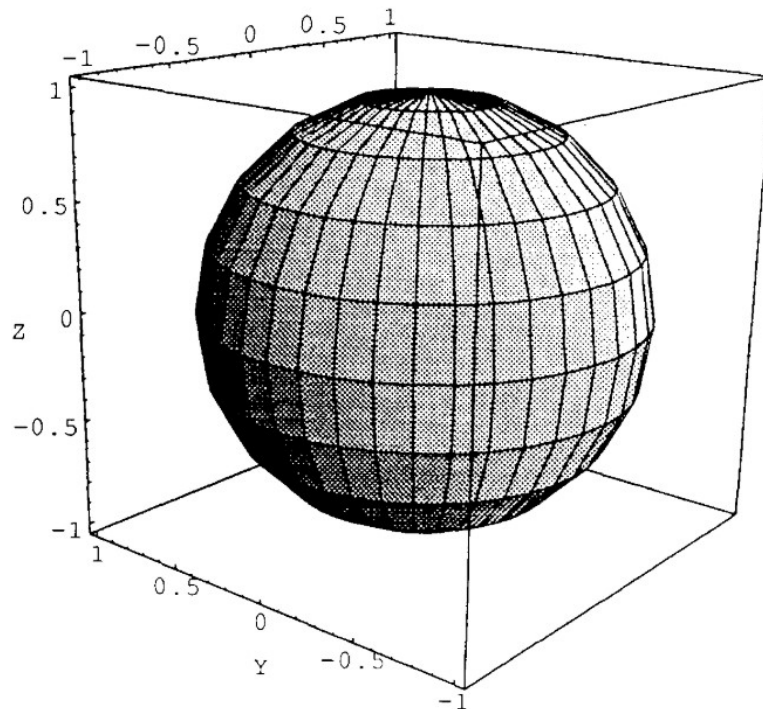


Abbildung 9: Diffusionskugel, die man in einem isotropen Medium erwarten würde [83]

Für die Visualisierung der diffusionsgewichteten Daten benötigt man Maßzahlen unter der Verwendung der zugrunde liegenden Eigenvektoren. Für jedes Volumenelement in der MRT können sogenannte „scheinbare Diffusionskoeffizienten“ (engl.: Apparent-diffusion-coefficient; ADC) errechnet werden, ein quantitatives Maß der Diffusion. Diese erhält man bei Anwendungen von Diffusionsgradienten entlang der x-, y- und z- Achse und entspricht den Diagonalelementen der Diffusionstensoren D_{xx} , D_{yy} und D_{zz} [83, 97].

Die mittlere Diffusivität (engl.: Mean Diffusivity; MD) und die fraktionale Anisotropie (engl.: Fractional Anisotropy; FA) werden am häufigsten verwendet. MD ist der Mittelwert aller drei Eigenwerte und ist richtungsunabhängig.

Sie stellt somit den Mittelwert des Diffusionskoeffizienten in einem Voxel dar [99].

$$MD = \frac{D}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad [99]$$

D – Diffusionstensor (symmetrische 3x3 Matrix)

λ – Eigenwert

Die fraktionale Anisotropie (FA) ist die Standardabweichung der Eigenwerte, geteilt durch den Mittelwert der Eigenwertquadrate.

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{2} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad [96]$$

Sie ist eine skalare Größe und kann Werte im Bereich von null isotrop bis eins anisotrop annehmen und beschreibt den Grad und das Ausmaß der Anisotropie eines Gewebes [99]. Je einheitlicher die Fasern in einem Voxel ausgerichtet sind, desto höher ist auch die FA und strebt somit gegen eins [97]. Zusammengefasst beschreibt sie, wie stark die Diffusion in einem Fasertrakt gerichtet ist. Die FA erlaubt den Vergleich zwischen Probanden, da sie voxelweise berechnet werden kann und ein Einzelwert ist, der unabhängig von der lokalen Faserorientierung ist [84, 100].

So ist sie im Allgemeinen in Faserbündeln der weißen Substanz hoch. Im Gegensatz hierzu ist die fraktionale Anisotropie in der grauen Substanz oder in Bereichen der weißen Substanz mit beschädigten Axonen niedrig. [96, 97] Die fraktionale Anisotropie und der Diffusionskoeffizient sind die beiden wichtigsten DTI Parameter. Von diesen Messgrößen wird angenommen, dass sie mit der axonalen Intaktheit und der Schäden des Axons in jedem Voxel zusammenhängen [85].

Insbesondere die fraktionale Anisotropie wurde ausgiebig verwendet, um die Integrität der Bahnen in der weißen Substanz bei MS zu quantifizieren; eine Verringerung dieses Maßes deutet auf eine Pathologie der weißen Substanz hin wie Demyelinisierung und axonalen Verlust. Hierbei scheint die FA sensitiver für axonalen Schaden zu sein [70, 72]. Dies unterstützt ein Tiermodell mit Mäusen, das die FA von gesunden Mäusen mit denen von Mäusen mit Demyelinisierungsherden verglichen hat. Hierbei wurde eine Reduktion der FA um 20 % festgestellt, die eine axonale Demyelinisierung zeigten [101].

2.4 Grundlagen der Rekonstruktion von Nervenfasern (Traktographie)

Zusätzlich ist noch die Diffusionstensor-Traktographie (engl.: diffusion tensor tractography; DTT) zu nennen, die die dreidimensionale Rekonstruktion von Faserbündeln der weißen Substanz im Gehirn mit der Diffusions-Tensor Bildgebung ermöglicht. Dies geschieht durch das Darstellen mathematischer Zusammenhänge zwischen zwei Voxel durch die Zuordnung von Eigenwert- und Eigenvektordinformationen. Durch die Wahl des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert, der die Hauptdiffusionsrichtung anzeigt, können die x-, y- und z-Komponenten des Haupteigenvektors ϵ_1 farblich codiert werden. Die unterschiedlichen Farben zeigen die Richtungen der Diffusion an, beispielsweise blau für den Wert z grün für den Wert y und rot für den Wert x [82].

Einzelne Axone können aufgrund ihrer geringen Größe nicht ermittelt werden, sodass Axone, die ein ähnliches Ziel haben, zu Fasertrakten zusammengefasst werden. Ausschlaggebend ist hierbei die stärkste axiale Diffusion parallel zur Faserbahnrichtung. Über verschiedene Algorithmen kann ein Nervenfaserkonstrukt des Gehirnes erstellt werden. Dazu benutzt man den ersten Eigenvektor des Diffusionstensors, der auch in den diffusionsgewichteten MRT-Daten erhoben wird. Es wurden mehrere Methoden entwickelt, um die strukturelle Verbindung zwischen Geweben in anliegenden Bildgebungsvoxeln abzuleiten. Das klassische Modell ist die deterministische Traktographie. Sie basiert auf einem Stromlinienalgorithmus, der von einem Startpunkt (engl.: seed) aus entlang der an einem Messpunkt geschätzten Faserorientierung durch direkte Information aus dem Diffusionstensor eines Voxels fortschreitet. Durch Abbruchkriterien wird das Tracking beendet. Diese können aus der fraktionalen Anisotropie in einem Voxel oder dem Winkel zwischen den Richtungen aufeinanderfolgender Schritte der Traktographie bestehen [102].

Im Gegenzug leiten probabilistische Algorithmen die Faserorientierungsinformation aus einer diffusionsgewichteten Bildgebung durch ein Diffusionsmodell mit einer Rekonstruktion des Fasertraktes über lokale Wahrscheinlichkeitsverteilungen (engl.: probability density functions; PDFs) ab, anstatt einer einzelnen Schätzung, wie es bei der deterministischen Traktographie der Fall ist [96]. Hierbei wird versucht, die wahrscheinliche anatomische Konnektivität von einem gegebenen Startpunkt oder einer Region aus räumlich und interregional zwischen entfernten Hirnarealen zu

ermitteln. Weiterhin kann dieses Verfahren auch einen Hinweis auf Unterbrechungen oder Läsionen solcher Faserverbindungen geben [97, 103]. Diese Wahrscheinlichkeitsverteilungen benötigt man, um das wirkliche Vorhandensein eines rekonstruierten Fasertraktes abzuschätzen. Dabei repräsentieren die von den Algorithmen erzeugten Wahrscheinlichkeitswerte nicht den Grad der anatomischen Konnektivität (z. B. Anzahl der Axone) der gemessenen Bahnen der weißen Substanz, sondern spiegeln die „Präzision“ wider, mit der die gesuchte Verbindung rekonstruiert werden kann [96].

Ausgehend von einem Startpunkt des Algorithmus wird eine große Anzahl von probabilistischen Spuren erstellt. Die Anzahl dieser Spuren durch jedes Voxel erzeugen diese Wahrscheinlichkeitswerte, die eine bessere Analyse und Vergleichbarkeit ermöglichen. Hirnregionen mit einer höheren Dichte dieser Wahrscheinlichkeitsverteilungen sind auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit dem Startpunkt verbunden. Probabilistische Methoden sind dabei nicht genauer als die deterministischen, da sie auf dem gleichen Modell basieren und leiden somit auch unter den gleichen Einschränkungen [102].

2.5 Durchführung der MRT-Untersuchung

Die MRT Messungen wurden in einem 3 Tesla Scanner (Magnetom Verio SIEMENS Erlangen) mit einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Das Standardprotokoll der Bildgebung umfasste bei allen Patient*innen eine

- sagittale T1-gewichtete 3D-MPRAGE-Sequenz (TR: 1690 ms; TE: 2.52 ms; TI: 900 ms; Flipwinkel: 9°; Matrix: 256×256; Anzahl der Schichtbilder:176; Voxelgröße 0.98*0.98*1 mm)
- 3D-T2 FLAIR Sequenz (TR: 5000 ms; TE: 388 ms; TI: 1800 ms; matrix: 512x512 (k-Raum Interpolation)); Anzahl der Schichtbilder: 160; Voxelgröße 0.49*0.49*1 mm
- Siemens-MDDW (Multi Directional Diffusion Weighting) diffusionsgewichtete Sequenz (TR: 10900 ms; TE: 107 ms; Flipwinkel: 90°; Matrix: 128x128; Voxelgröße: 1.8x1.8x2 mm; Anzahl der Schichtbilder: 70) Diese Sequenz bestand aus 64 diffusionsgewichteten Gradienten mit einem b-Wert von 1000 s/mm² und sechs Bildern mit einem b-Wert von 0 s/mm², die zu einem ungewichteten Bild zusammengefügt wurden.

Der b-Wert ist ein Parameter der Diffusionsbildgebung, der die Größe, die Orientierungen und die Anzahl der geringsten diffusionsgewichteten Bilder angibt. Eine Aufnahme ohne einen Diffusionsgradienten ist $b=0$. Wir verwendeten einen b-Wert von 1000 s/mm², das zu einer Signalreduktion um 30-50 % führt. Die Festlegung des optimalen b-Wertes wird durch mehrere Variable beeinflusst. Die Erhöhung des b-Wertes reduziert das Signal-Rausch-Verhältnis (engl.: signal-to-noise ratio; SNR) und erhöht den Winkelkontrast, was für die Traktographie von Vorteil sein kann. Ein stärkerer Winkelkontrast kann die Unsicherheit bei der Schätzung der Faserorientierung verringern und die Unterscheidungsfähigkeit von Fasern erhöhen, die sich in spitzen Winkel kreuzen [104]. Im Gegensatz hierzu steht die Echolaufzeit, also das Zeitintervall zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Hier gilt, je kleiner der b-Wert, desto kürzer die mögliche Echolaufzeit. Zusammengefasst generieren kleine b-Werte weniger Artefakte. Je höher der b-Wert, desto stärker kann ein Kontrast bei unterschiedlicher Diffusivität dargestellt werden [102].

Segmentierung der Läsionen

Anhand der T2-gewichteten Bilder konnte für jeden Probanden eine Läsionskarte erstellt werden, um Aussagen über die Gesamtläsionslast und die Verteilung dieser in der weißen Substanz machen zu können. Die Segmentierung der Läsionen erfolgte mit dem Algorithmus zur Läsionsvorhersage. Diesen findet man in der LST-Toolbox Version 3.0.0 (www.statistical-modelling.de/lst.html) für SPM (Statistical parametric mapping; Wellcome Centre, London, UK) [105]. Die 3D-T2-FLAIR-Sequenz ist als Quelle für die Läsionssegmentierung bei Verwendung des Vorhersagealgorithmus ausreichend. Die Läsionen wurden nachträglich als Ausschlussmasken für die spätere Extraktion der fraktionalen Anisotropie sowie zur Verbesserung der räumlichen Erfassung und Normalisierung verwendet.

Auswertung der diffusionsgewichteten Signale

Die Rohdaten wurden nach den MRT-Messungen mit der Software *dcm2nii-Tools* (MRICron) vom nativen DICOM-Format in das NIFTI-Format umgewandelt. Danach wurde mit den Programmen des FSL- Softwarepaketes (Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) der Befehl „*eddy-correct*“ ausgeführt. Dieser Befehl korrigiert Abweichungen durch bewegungsabhängige- und „*eddy currents*“ Artefakte. Wirbelströme (engl.: eddy currents) verursachen räumliche Bildverzerrungen, die durch das schnelle Umschalten der Gradientenimpulse und dadurch verursachte Änderungen des Magnetfeldes entstehen. Aufgrund der zunehmenden Hardwarequalität und Wirbelstromkompensationsschemata (engl.: eddy correct) sind diese Verzerrungen weniger problematisch [102]. Weiterhin entsteht durch Umrechnung eine .txt.-Datei, die die Information der Gradientenvektoren enthält. Diese benötigt man zur Berechnung der Diffusionstensoren in einem Voxel.

Danach erfolgt die entsprechende Korrektur der Diffusionsgradienten-Vektortabelle. Anschließend wird mit dem FSL-Befehl *dtifit* der Diffusionstensor und die fraktionale Anisotropie berechnet. Die Bilddaten der FLAIR Sequenz werden durch das Programm ANT (engl.: Advanced Neuroimaging Tools) von allen Daten gesäubert, die nicht das Gehirn darstellen (brain extraction). Dieses verbessert die bestmögliche räumliche Kongruenz zweier Datensätze. Hier geht es um die Berechnung einer nicht-linearen Bildregistrierung zwischen dem entsprechenden Diffusionsdatensatz und dem B0-

Bild [106]. Diese Registrierung wurde verwendet, um die Läsionsdarstellung in den DWI-Raum zu transformieren.

Anschließend erfolgte die qualitative Transformation der Daten in den MNI-(Montreal Neurological Institute, Montreal, Kanada) Raum (MNI 152 ICBM 6. Gen.). Zur Normalisierung des Datensatzes wurde eine zusammengefasste Transformationsschrift zwischen dem B0-Bild und einer hochauflösenden MNI-B0-Vorlage berechnet. Danach erfolgte die Maskierung der zuvor segmentierten Läsionen. Die zuvor zusammengefasste Transformationsschrift wurde invertiert, um die ausgewählten interessierenden Regionen (engl.: Regions of Interest; ROI) aus dem „Juelicher histologischen Atlasdatensatz“ (SPL, BA 7A, linke und rechte Hemisphäre) [107] und dem Brainnetome Atlasdatensatz (Primärer motorischer Kortex, M1, linke und rechte Hemisphäre) [108] in das individuelle Koordinatensystem des jeweiligen Probanden zu transformieren.

ROIs sind Gehirnregionen, die hier als Startpunkt (Saatpunkt; engl.: seedpoint) für die Traktographie dienen und in der grauen Substanz liegen. Man geht davon aus, dass die Fasertrakte, die in der weißen Substanz liegen, beim Austritt aus den ROIs miterfasst werden, da die ROIs etwas in die weiße Substanz hineinreichen. Anschließend wurde mittels der probabilistischen Traktographie für jede ROI und Hemisphäre die strukturelle Konnektivität berechnet. Von großer Bedeutung ist hier die genaue Charakterisierung der Faserorientierungs-PDF [102]. Zu diesem Zweck verwendeten wir erneut das FSL Softwarepaket mit der „*bedspostx*“ [104] Anwendung, um die Faserorientierungsdichtefunktion aus den diffusionsgewichteten Bilddaten abzuleiten.

Nachfolgend setzten wir FSLs „*probtrackx*“ [109] ein, das wiederholt die Verteilungen der posterioren Hauptdiffusionsrichtungen abtastet und sich dadurch entlang der gleichen Richtung bewegt. Für jedes Voxel werden die Anzahl der gültigen Stromlinien, die durch das Voxel verlaufen, gezählt, um daraus eine Häufigkeitskarte für die strukturelle Konnektivität zu erstellen. Durch mehrfache Wiederholung der Algorithmen, ausgehend von einer ROI, entstehen dadurch eine Vielzahl von probabilistischen Traktogrammen, die die Faserbahnverteilung schätzen [102]. Von jedem entstandenen Traktogramm wurden die Dichtewerte numerisch auf eins normalisiert, indem man jeden Voxelwert durch den höchsten gemessenen Wert eines gemessenen Traktogrammes dividiert. Dadurch kann die mittlere FA für jedes

Traktogramm berechnet werden, sodass der FA-Wert jedes Voxels mit dem normierten Frequenzwert entsprechend skaliert wurde.

Mittels der Mittelwerte der zuvor berechneten FA kann die strukturelle Integrität des BA 7A Traktes zwischen Patient*innen und Kontrollen verglichen werden. Zur Visualisierung transformierten wir jedes Traktogramm in den MNI-Raum, um alle Traktogramme, die zur gleichen ROI gehören, zu mitteln. Dasselbe wandten wir auf die einzelnen Läsionskarten an, um eine gemittelte Läsionskarte im MNI-Raum zu erhalten. Die segmentierten Läsionskarten wurden verwendet, um läsierte Bereiche zu maskieren. In Abbildung 10 A zeigt sich ein Schnittbild in der koronaren Ebene, das Gruppendaten von BA 7A absteigender weißen Substanz in Abhängigkeit der Läsionen demonstriert. In Abbildung 10 B werden Gruppendaten von der primär motorischen Rinde (M1; BA 4a und BA 4p) ausgehenden weißen Substanz in Abhängigkeit der Läsionen gezeigt.

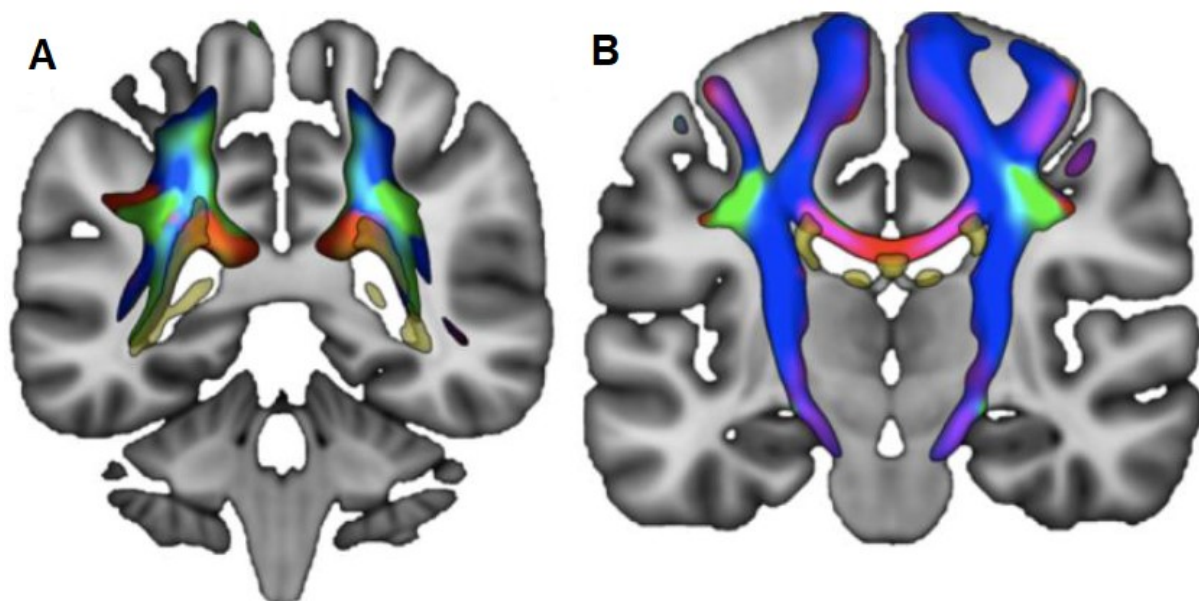


Abbildung 10: A) DTI- Maske ausgehend von BA 7A mit eingeblendeten Läsionen der weißen Substanz (gelb); B) DTI- Maske ausgehend von M1 mit eingeblendeten Läsionen der weißen Substanz (gelb)

2.6 Statistische Auswertung

Wir führten die statistischen Analysen durch, um einen signifikanten Unterschied zwischen der strukturellen Konnektivität ausgehend vom BA 7A von MS-Erkrankten und den Kontrollen zu finden und dem klinisch durchgeführten SDMT zu entdecken.

Dies erfolgte mithilfe des Programmes IBM SPSS Statistics Version 25 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA). Die deskriptive Statistik erfolgte anhand des Mittelwertes mit Standardabweichung oder des Medians. Die Prüfung der Normalverteilung führten wir visuell und mit dem Shapiro-Wilk Test durch. Dieser Test ist für die Testung der Normalverteilung der leistungsfähigste [110]. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen Patient*innen- und der Kontrollgruppe bewerteten wir mittels t-test oder Mann-Whitney-U-Test. Um nun bei MS-Erkrankten zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen den klinischen Daten (SDMT) und der fraktionalen Anisotropie (BA7A und kortikospinale Bahn) besteht, berechneten wir Pearson und Spearman Korrelation in Abhängigkeit der Normalverteilung der Daten. Für die Korrelationsanalyse verwendeten wir die mittelten FA-Werte beider BA 7A Trakte. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($p = 0.05$) festgelegt.

2.7 Untersuchungsablauf

Die MS- Patient*innen wurden jährlich in die immunologische Sprechstunde in der Universität Greifswald im Fachbereich Neurologie einbestellt. Dort erfolgte zunächst ein ärztliches Gespräch, indem die aktuelle Situation des Betroffenen besprochen wurde. Anschließend wurde die aktuelle Medikation evaluiert, besprochen und der Patient ärztlich klinisch neurologisch untersucht. Daraufhin erfolgten neuropsychologische Testungen, unter anderem der FSMC (Fatigue Skala für Motorik und Kognition), der BDI, der MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) und hier im speziellen der SDMT. Anschließend erfolgte eine MRT des Kopfes. Bei unserer Studie lagen die Durchführung des SDMT und das MRT nicht mehr als zwei Wochen auseinander.

2.8 Ethik und Datenschutz

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Greifswald genehmigt (BB028/13), und alle Teilnehmer gaben ihre informierte Zustimmung.

3. Ergebnisse

3.1. Gruppenmerkmale

In der eingeschlossenen MS Patient*innengruppe betrug das mittlere Alter 44,3 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer 7,1 Jahre, der mediane EDSS 2,0 (minimale Behinderung) mit einem mittleren SDMT Ergebnis von 49,7 ($z=0,4$), einem mittleren FSMC von 54,8 (mittelgradige Fatigue) und einem mittleren BDI von 9,7 (minimal depressiv). 11,8 % der Patient*innen nahmen keine Medikamente ein. 62,3 % der Patient*innen wurden mit immunmodulatorischen Medikamenten der ersten Wahl und 25,7 % der zweiten Wahl behandelt. Im Vergleich hierzu schnitt die gesunde Kontrollgruppe bei der Aufgabe zur Verarbeitungsgeschwindigkeit besser ab (mittlerer SDMT 54,4; $z=0,2$), obwohl diese Gruppenunterschiede keine Signifikanz erreichten ($t=1,6$, $p=0,12$). Die Gruppenmerkmale der MS-Erkrankten und der Kontrollgruppe sind in der Tabelle zwei zusammengefasst.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der MS-Erkrankten und der Kontrollgruppe für Alter ($p=0,22$), Geschlecht ($p=0,12$), Ausbildungsdauer ($p=0,42$) und den Ergebnissen des SDMTs ($p=0,12$). Die strukturellen Daten zeigten bei MS-Erkrankten ein reduziertes intrakranielles Gesamthirnvolumen, Volumen der grauen- und weißen Substanz und ein erhöhtes Volumen des Liquor cerebrospinalis. Diese Unterschiede erwiesen sich als signifikant (siehe Tabelle 2).

3.2. BA7A Traktogramm

Der Trakt der weißen Substanz, der mittels der probabilistischen Traktographie ermittelt werden konnte, nimmt seinen Ausgang in Brodman Areal 7A und verläuft zum Hirnstamm und Corpus callosum mit teilweiser Kreuzung zur kontralateralen Gehirnhälfte (siehe Abbildungen 10 A, 11, 12 und 13). Die probabilistische Traktographie zeigte einen Trakt, der mit Anteilen der Corona radiata und dem Faszikulus longitudinalis superior (SLF I) folgt. Dieser kreuzte im Corpus callosum, hauptsächlich im Splenium auf die kontralaterale Gehirnhälfte, wie in Abbildung 11 sichtbar. Ebenso steigt er ipsilateral mit dem retrolentikulärem und im geringeren Maß als Crus posterius der Capsula interna weiter ab.

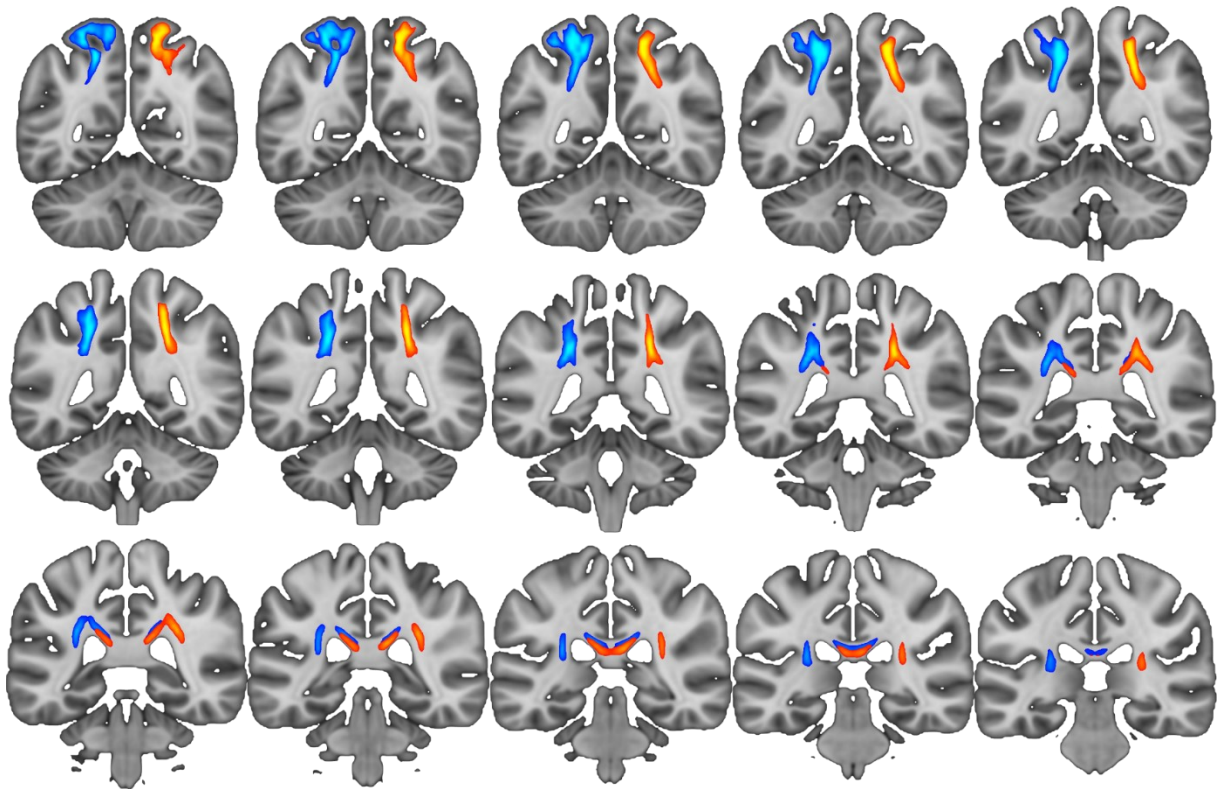


Abbildung 11: Frontaler T1 Schnitt: BA7A Trakt der Patient*innenkohorte; blau = rechts, orange = links

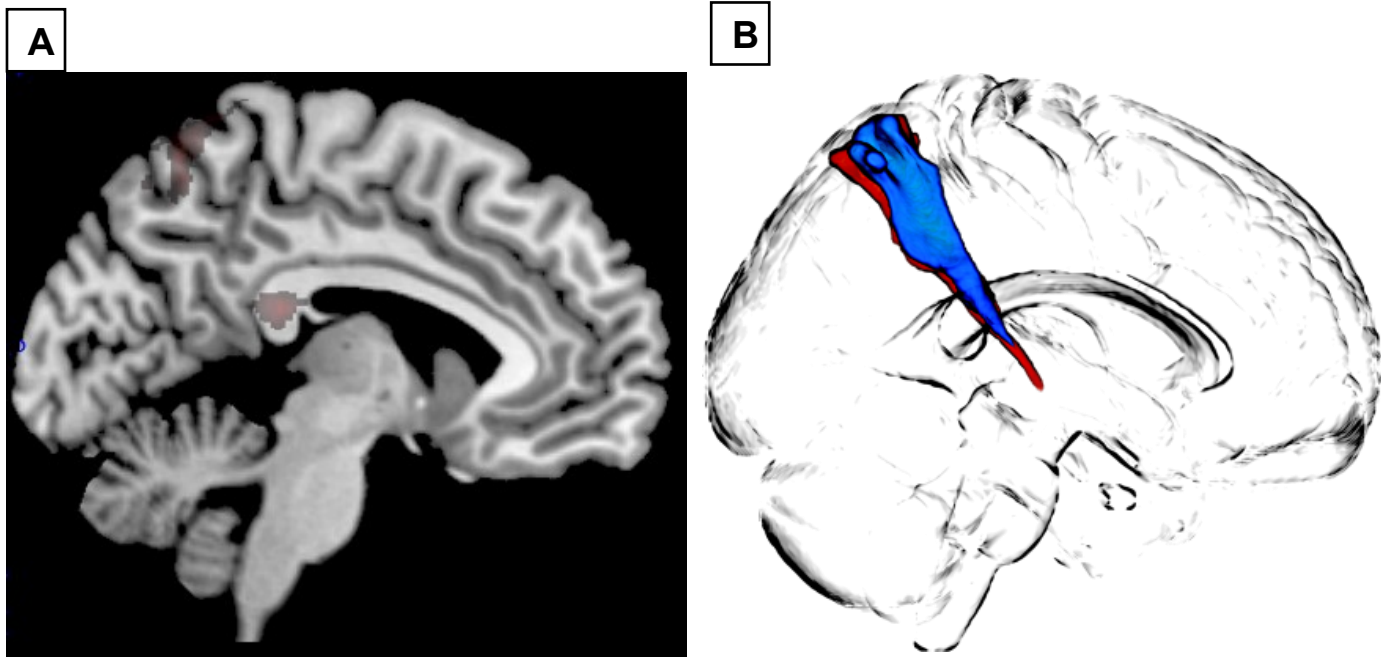


Abbildung 12: A) Sagittaler Schnitt: Kreuzung der Fasern des linken BA 7A Traktes auf die kontralaterale Gehirnhälfte über das Splenium des Corpus callosum (dargestellt mit MRlcron) B) Darstellung des BA 7A Traktes in einem Glasgehirn; blau rechts; rot links

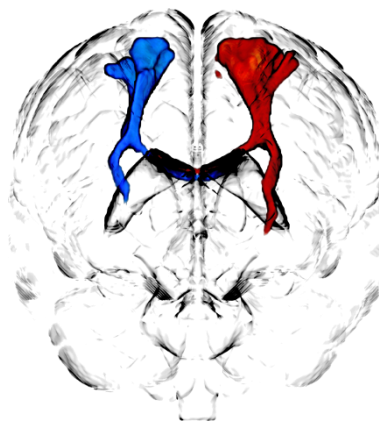


Abbildung 13: Anteriore Ansicht des BA 7A Traktes in einem Glasgehirn; blau rechts; rot links

Visuell sowie mittels des Shapiro-Wilk Testes kann die Normalverteilung für den SDMT ($p=0,98$), die FA des BA7A-Traktes ($p=0,30$) und die FA des BA 7A-Traktes mit maskierten Läsionen ($p=0,31$) nachgewiesen werden. Bei einem typischen

Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ können wir bei diesen berechneten p-Werten ($p > 0,05$) davon ausgehen, dass die Daten nicht signifikant von einer Normalverteilung abweichen. Dies gilt wiederum in diesem Fall nicht für die FA des kortispinalen Traktes ($p = 0,003$) bei den MS-Erkrankten, hier weichen die Daten signifikant von der Normalverteilung ab.

In Abbildung 14 ist die Verteilung der mittleren FA-Werte bei MS-Erkrankten mit dem zugehörigen SDMT-Ergebnis zu sehen. Hierbei zeigt sich, dass bei steigenden erreichten Punktwerten des SDMTs auch die fraktionale Anisotropie steigt. Die Frage nach einer positiven Korrelation lässt sich mit der Pearson Korrelation und dem Korrelationskoeffizienten r berechnen. Bei einem Korrelationskoeffizienten > 0 besteht eine positive lineare Korrelation. In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigt sich zwischen den gemessenen Punktwerten des SDMTs bei MS-Erkrankten und der mittleren fraktionalen Anisotropie des BA7A-Traktes wie von uns angenommen mit ($r = 0,25$; $p = 0,013$) und ohne maskierte Läsionen ($r = 0,26$; $p = 0,008$; siehe Abbildung 14) eine signifikante Korrelation der Daten auf dem Niveau $p < 0,05$.

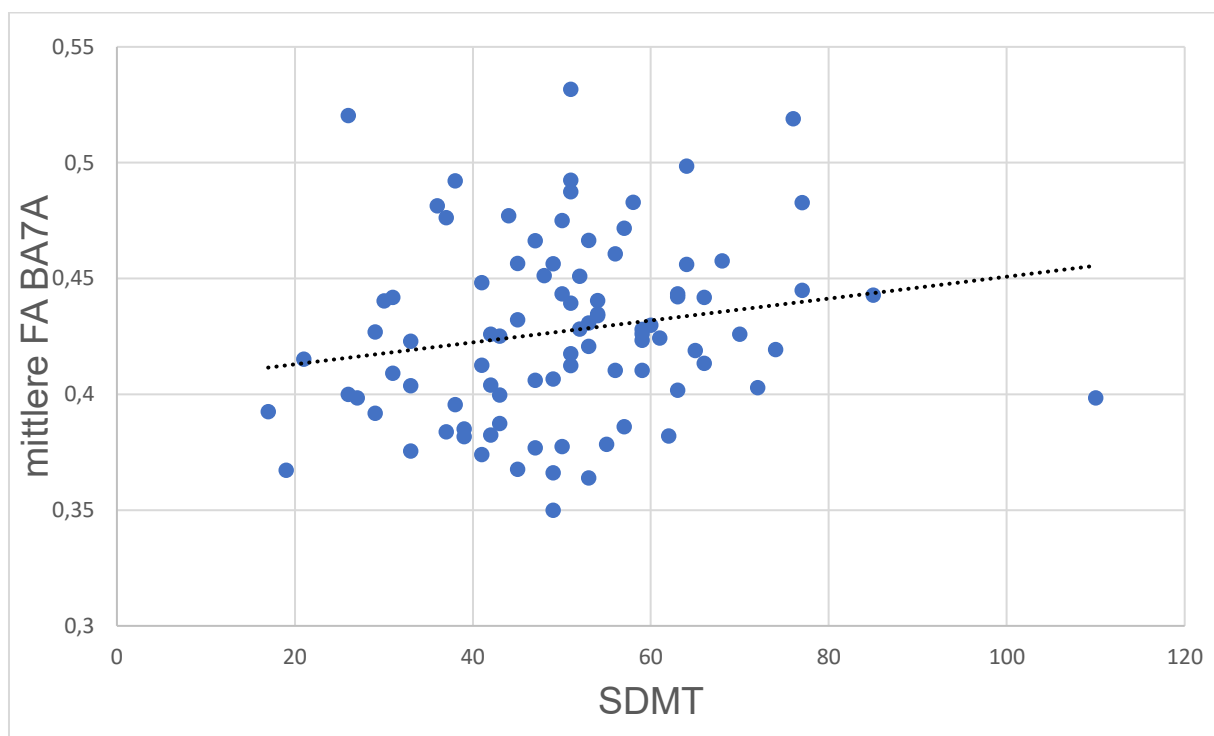


Abbildung 14: Korrelation der SDMT-Daten mit dem gewichteten Mittelwert der FA des BA 7A-Traktes der Patient*innen

Im Gegensatz hierzu erweisen sich bei der Spearman-Korrelation zwischen den gemessenen Punktwerten des SDMT und der mittleren fraktionalen Anisotropie des kortikospinalen Traktes keine signifikanten Zusammenhänge ($r=0,006$; $p=0,96$; siehe Abbildung 15). In der Abbildung 10B ist in einem frontalen Schnitt der aufgezeichnete M1-Trakt abgebildet.

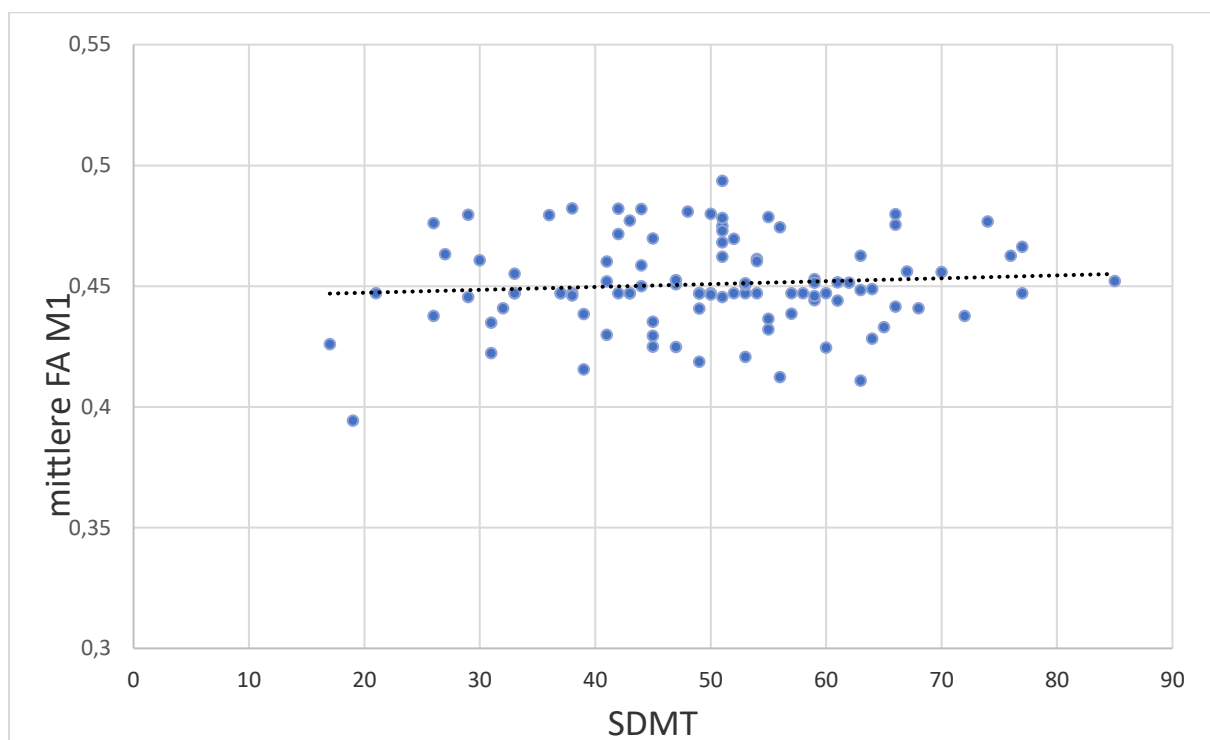


Abbildung 15: Korrelation der SDMT-Daten mit dem gewichteten Mittelwert der FA des M1-Traktes der Patient*innen

Weiterhin zeigt sich eine signifikante Verringerung der mittleren fraktionalen Anisotropie des rekonstruierten BA 7A Traktes auf 0,427 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe 0,441 ($p=0,04$). Auch nach Maskierung der Läsionen innerhalb des Traktes zeigt sich die FA reduziert auf 0,425. Ebenfalls bildet sich die mittlere fraktionale Anisotropie des kortikospinalen Traktes der MS-Erkrankten 0,451 signifikant verringert im Vergleich zur Kontrollgruppe 0,467 ab ($p=0,002$) (siehe Tabelle 2). Wir wählten die kortikospinale Bahn als Vergleichstrakt, da man davon ausgehen muss, dass diese nicht bei der Kompetenz der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit involviert ist.

Nach Transformation aller individueller Faserbahnen jedes MS-Erkrankten in den MNI-Raum ergeben sich ebenfalls mittels der Pearson-Korrelation mit den Werten des SDMTs und dem BA 7A-Trakt ohne maskierte Läsionen ein p-Wert von 0,04 und mit maskierten Läsionen von $< 0,001$. Somit bleibt die Korrelation signifikant, auch nachdem die individuelle Läsionen innerhalb des Traktes maskiert wurden.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurde der SDMT bei 101 leicht beeinträchtigten MS-Erkrankten durchgeführt. Außerdem erhoben wir diffusionsgewichtete MRTs, um einen Trakt ausgehend von BA 7A zu rekonstruieren. Um einen Hinweis auf Veränderungen in der strukturellen Konnektivität und somit des zugrunde liegenden Gewebes zu erhalten, verwendeten wir die fraktionale Anisotropie, ein Diffusionsparameter in der Diffusions-Tensor-Bildgebung. Die FA-Werte der Voxel des BA 7A-Traktes wurden gemittelt, um Vergleiche zwischen MS-Erkrankten und gesunden Kontrollen vorzunehmen. Wir wiesen eine signifikant positive Korrelation zwischen der durch den SDMT quantifizierten Leistung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS-Erkrankten und der mittleren fraktionalen Anisotropie des BA 7A-Traktes nach (siehe Abb. 14). Somit besteht eine positive Assoziation zwischen der IPS und der Integrität der weißen Substanz, die von BA 7A ausgeht.

Die signifikanten Ergebnisse ergaben eine Verringerung der mittleren fraktionalen Anisotropie des von BA 7A absteigenden Traktes in unserer Kohorte von MS-Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine reduzierte fraktionale Anisotropie war auch nach Maskierung der Läsionen der weißen Substanz innerhalb des Traktes vorhanden. Als Kontrollbahn wählten wir den kortikospinalen Trakt, einer gut definierten anatomischen Bahn. Sie ist die größte Efferenz des Motokortex, der die alpha Motoneuronen im Rückenmark innerviert [111].

In unserer Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die hier durch die Punktwerte des SDMT repräsentiert wird und der mittleren fraktionalen Anisotropie des kortikospinalen Traktes festgestellt. Mittels der probabilistischen Traktographie konnte ein Trakt der weißen Substanz ausgehend von Brodman Areal 7A durch eine festgelegte ROI

abgebildet werden. Dieser verläuft zum Hirnstamm und Corpus callosum und kreuzt teilweise im Corpus callosum, hauptsächlich im Splenium zur kontralateralen Gehirnhemisphäre (siehe Abb. 11 und 12). Der Trakt folgt weiterhin Teilen der Corona radiata und des Faszikulus longitudinalis superior. Ebenso stieg er ipsilateral mit dem retrolentikulärem und im geringeren Maß als Crus posterius der Capsula interna weiter ab.

4.2 Bedeutung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Im Jahre 2018 zeigte eine funktionellen MRT Metaanalyse, dass ein Netzwerk bestehend aus frontalen (BA 6,9), parietalen (BA 7), okzipitalen Hirnrindenregionen (BA 17) sowie medialen posterioren Kleinhirnregionen während der Durchführung des SDMTs aktiviert wird und mit der Aufgabenleistung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in Verbindung steht [5]. Dieses Aktivierungsmuster wurde kürzlich von Grothe et al. bestätigt und zeigte die funktionale Repräsentation des klinisch durchgeführten SDMTs u.a. bilateral im Bereich des BA 7A [6]. Das funktionelle Aktivitätsmuster umfasst ein großes Netzwerk an grauer Substanz. Für die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung scheint eine intakte Konnektivität eines großen Netzwerkes aus frontalen und parietalen Arealen von großer Bedeutung zu sein. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen und MS-Erkrankten ohne kognitive Beeinträchtigungen unterscheiden sich MS-Erkrankte mit nachgewiesener kognitiver Beeinträchtigung in ihrem Konnektivitätsmuster [112].

Läsionen schädigen die Konnektivität von strategischen Bahnen in der weißen Substanz. Je nach Lage der Läsionen kann diese mit einer Verschlechterung der Kognition assoziiert sein. Bei kognitiv beeinträchtigtem Patient*innen treten im Vergleich zu kognitiv gesunden Patient*innen, doppelt so häufig Läsionen im posterioren Anteil (Forceps major) und im Splenium des Corpus callosum auf. Darüber hinaus wurde bereits eine Korrelation von Läsionen in diesen Bereichen mit einem niedrigen SDMT Ergebnis erstellt. Ebenso erfolgte dies im Forceps minor, ein Trakt, der die Frontallappen miteinander verbindet, indem er durch das Genu des Corpus callosum verläuft [75].

Eine beeinträchtigte Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde ebenfalls mit einer abnormen fraktionalen Anisotropie im Corpus callosum in Verbindung gebracht [113]. Unsere Studie stützt diese Behauptung, da der dargestellte Trakt wie angenommen

durch das Splenium verläuft. Wir haben eine reduzierte mittlere fraktionale Anisotropie im BA 7A Trakt im Vergleich zu den gesunden Kontrollen gemessen. Die gemessenen FA-Werte korrelierten mit dem SDMT-Ergebnis der MS-Erkrankten. Je höher das SDMT Ergebnis, desto höher die gemessene fraktionale Anisotropie. Als Kontrollbahn wählten wir den kortikospinalen Trakt, der mit motorischen, aber nicht mit kognitiven Beeinträchtigungen bei der Multiplen Sklerose in Verbindung gebracht wird [7]. Wie erwartet konnte kein Zusammenhang zwischen der Integrität des Traktes und der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung in der Kohorte mit leichter körperlicher Beeinträchtigungen hergestellt werden (Abb. 15).

Bei der Durchführung des SDMTs werden frontale, temporale und okzipitale kortikale Regionen aktiviert [114]. Zusätzlich zeigte eine Meta-Analyse eine Aktivierung von parietalen- und der medialen posterioren Kleinhirnregion [5]. Ebenso ist eine intakte Konnektivität zwischen dem parietalen und frontalen Kortex für die erfolgreiche Absolvierung des SDMTs erforderlich [112]. Der in unserer Studie dargestellte BA 7A-Trakt folgt mit Teilen dem Faszikulus longitudinalis superior, wodurch die notwendige strukturelle Konnektivität zwischen parietalen und frontalen Arealen bestätigt wurde.

Der Faszikulus longitudinalis superior (SLF) ist ein Faserbündel der weißen Substanz einer Großhirnhemisphäre, das den Parietal- und den Temporallappen mit dem ipsilateralen Frontallappen verbindet [18]. Es existieren fünf Teile des Faszikulus, die zwar zusammen verlaufen, aber funktionell getrennt sind. Die superiores horizontalen Fasern, die vom superioren parietalen Kortex (Brodmann Areal 7) entspringen, sind SLF I zusammengefasst. Er erstreckt sich entlang der Gyri cinguli in der oberen parietalen und frontalen weißen Substanz (BA 7, 5 und 4) rostral zum superioren frontalen Gyrus der weißen Substanz und endet im dorsalen und medialen Kortex des Frontallappens (BA 6,8 und 9) [103]. Die Fasern, die den SLF I bilden, liegen paracingulär oder supracingulär auf der dorsalen Seite der Hauptfasern des Cingulums. Somit hat der SLF I eine sehr enge räumliche Beziehung zum Cingulum [115]. Seine Integrität hängt mit der Leistung der Informationsverarbeitung zusammen [72]. Die Nähe des traktographisch dargestellten BA 7A-Traktes zum Gyrus cinguli ist zu erwarten, da diese Region des Kortex bei MS-Erkrankten an der Informationsverarbeitung beteiligt ist [71] und cinguläre Anteile somit mögliche Schädigungspunkte der Konnektivität darstellen [6].

Wie bereits beschrieben und in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ist die intakte strukturelle Konnektivität ausgehend vom superioren parietalen Lappen (BA 7) für die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung bedeutsam. Insbesondere die Aktivierung in den posterioren Bereichen des superioren parietalen Lappens (BA 7A) konnte als Unterschied bei der Durchführung des SDMTs im Vergleich zu einer Kontrollaufgabe hervorgehoben werden [6]. Das Brodman Areal 7A ist mit einem Netzwerk aus frontalen, temporalen und zerebellären Regionen verbunden und beeinflusst die räumliche Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und das logische Denken [81]. Der in dieser Studie gezeigte Traktverlauf unterstreicht die bedeutende Rolle des BA 7A bei der Verbindung verschiedener Hirnregionen innerhalb eines großen strukturellen Netzwerkes. Darüber hinaus unterstreichen unsere Ergebnisse die Bedeutung der Integrität dieser Bahn für die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung.

Auffallend war, dass der positive Zusammenhang zwischen der Integrität des BA 7A-Traktes und der SDMT-Leistung auch nach Maskieren der Läsionen der weißen Substanz erhalten blieb. Eine Verbesserung der fraktionalen Anisotropie wäre nach rechnerischem Ausblenden der Läsionen zu erwarten gewesen. Diese Ergebnisse suggerieren, dass bei MS-Erkrankten im Bereich der Nervenfasern, die ihren Ursprung im Bereich von BA 7A haben, in Läsionsbereiche und NAWM, im Vergleich zur Kontrollgruppe veränderte Diffusionseigenschaften vorliegen. Dies deutet hin, dass möglicherweise nicht nur Läsionen den Bereich der veränderten Anisotropie und somit der strukturellen Schädigung in der weißen Substanz beinhalten, sondern auch die normal erscheinende weiße Substanz, die im MRT als normal definiert wurde, histopathologische Veränderungen aufweisen muss [77, 116].

Der Krankheitsprozess erstreckt sich bei der Multiplen Sklerose nachweislich über die Grenzen der Plaques in die makroskopisch normal erscheinende weiße Substanz hinein. Es werden drei hauptsächliche Prozesse beobachtet. Es kommt zur Gliose mit Proliferation von Astrozyten und einer Aktivierung der Mikroglia. Außerdem zeigt sich ein axonaler Verlust. Des Weiteren gibt es entzündliche Veränderungen wie perivaskuläre Infiltrationen durch Lymphozyten und Makrophagen. Auffallend ist, dass keine demyelinisierten Axone in der normal erscheinenden weißen Substanz zu finden sind [116]. Darüber hinaus wurde in der normal erscheinenden weißen Substanz von MS-Erkrankten bereits eine signifikante Abnahme des N-Acetylaspartat-Spiegels und

des N-Acetylaspartat-zu-Kreatin-Verhältnisses, die Marker für neuronale oder axonale Schäden sind, beobachtet [117].

Die klinische Relevanz dieser Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz wird durch das vermehrte Auftreten bei kognitiver Dysfunktion und Behinderung betont. Die Ursache der Veränderungen in der NAWM ist bisher noch unklar. Diskutiert werden primäre Veränderungen der Axone oder eine sekundäre Waller-Degeneration aufgrund einer Schädigung der Axone in den Läsionen [118]. Mithilfe der Diffusionstraktographie kann eine Relation zwischen dem Ort der Läsion und der Degeneration eines Traktes der weißen Substanz hergestellt werden [116].

Bammer et al. zeigte, dass der Bereich der pathologischen Anisotropie größer ist als die Plaques im T2 gewichteten MR-Bild. Des Weiteren wurde hier gezeigt, dass die Verringerung der fraktionalen Anisotropie beispielsweise im Bereich der Capsula interna ohne eine Signalauffälligkeit aufgetreten kann [119].

Es ist anzunehmen, dass sich pathophysiologische Prozesse in der normal erscheinenden weißen Substanz teilweise auf klinische Störungen auswirken, da neurologische Defizite und Behinderung nur mäßig mit den sichtbaren Läsionen im MRT korrelieren. Komplexe kognitive Funktionen wie die Informationsverarbeitung hängen von einem effizienten Zusammenspiel eines funktionierenden Netzwerkes von zerebraler weißer Substanz ab. Dieses scheint empfindlicher auf zufällige Schädigung zu reagieren. Aus diesem Grund kann dieser Bereich der Kognition so früh im Krankheitsverlauf betroffen sein [1].

Histopathologische Studien vermitteln einen umfassenderen Einblick. Da die kraniale Magnetresonanztomographie nicht in der Lage ist, histopathologische Veränderungen in der weißen Substanz darzustellen, ist die Korrelation mit dem Grad der Behinderung bei Multipler Sklerose begrenzt [120]. Die pathologische Untersuchung der weißen Substanz ist der „Goldstandard“, kann jedoch in den meisten Fällen erst in späten Krankheitsstadien durch eine post mortale Autopsie oder durch Biopsien durchgeführt werden. In einer Studie mit 54 Probanden zeigten nur 27,8 % der MS-Patient*innen bei makroskopisch unauffälliger weißer Substanz auch ein histologisch unauffälliges Bild [46].

DTI-Studien [8, 117, 118, 121] und unsere Studie zeigten eine reduzierte fraktionale Anisotropie sowohl innerhalb als auch außerhalb von Läsionen in der weißen Substanz bei Multipler Sklerose. Verminderte FA-Werte basierend auf der definierten ROI,

deuten auf einen strukturellen Konnektivitätsverlust hin, geben jedoch keine Hinweis über den Grad des Verlustes. Darüber hinaus wurden signifikante Unterschiede zwischen der fraktionalen Anisotropie der normal erscheinenden weißen Substanz bei Patient*innen im Vergleich zur weißen Substanz der Kontrollpersonen festgestellt [117].

In der Literatur werden histopathologische Untersuchung an postmortal entnommenen Gehirnproben von MS-Erkrankten bezüglich des Myelingehtes, der Axon Anzahl, der Gliose und der fraktionalen Anisotropie beschrieben. Dabei ergab sich eine hohe Korrelation der fraktionalen Anisotropie mit dem Myelin- und Axongehalten bei chronischer MS. Schmierer et al. geben zu bedenken, dass die Reduktion der fraktionale Anisotropie in erster Linie durch den Verlust des Myelins verursacht wird und ausreicht, um signifikante Veränderungen der fraktionalen Anisotropie hervorzurufen. Unklar ist, ob zeitgleich ein axonaler Verlust vorherrscht [120]. Die fraktionale Anisotropie ist das DTI Maß, das kognitive Veränderungen in der weißen Substanz bei MS-Erkrankten aufgrund von Veränderungen in der weißen Substanz am besten vorhersagt [122]. Außerdem steht das Gesamtläsionsvolumen der weißen Substanz nur in geringem Zusammenhang mit dem Schweregrad der kognitiven Defizite. Dies deutet darauf hin, dass pathologische Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz vorhanden sind und wie die Atrophie stärker mit der Kognition korrelieren [122]. Daher müssen Veränderungen der grauen- und weißen Substanz in die Erklärungsmodelle bei der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung mit einbezogen werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Volumen der grauen- und der weißen Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert ist. Außerdem ist das Volumen der weißen Substanz stärker von einer Atrophie betroffen als das Volumen der grauen Substanz. Das Volumen und die Anzahl der Läsionen, die auf T2 gewichteten MRT-Bilder zu sehen sind, stehen in Zusammenhang mit dem Ausmaß des auftretenden Volumenverlustes des Gehirns. Wichtiger für die zerebrale Atrophie scheinen Veränderungen in der normal erscheinenden weißen und grauen Substanz zu sein [86]. Insgesamt ist das Gehirnvolumen durch Läsionen der weißen Substanz, der grauen Substanz und diffusen Schäden in der normal erscheinenden weißen und grauen Substanz bedingt [94].

In unserer Patient*innenkohorte betrug die mittlere Krankheitsdauer bei Studienbeginn sieben Jahre. Dies lässt darauf schließen, dass nicht nur Läsionen, sondern bereits

die voranschreitende Hirnatrophie Auswirkung auf die kognitive Leistung hat. Der Krankheitstyp ist ebenfalls ein Parameter, um künftigen kognitiven Abbau vorherzusagen. Bei progressivem Krankheitsverlauf ist die Rate des kognitiven Abbaus wesentlich höher als bei einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose [2].

Es wird angenommen, dass ein kognitiver Leistungsabfall bei der frühen schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose durch die Schädigung der Integrität der weißen- und der tiefen grauen Substanz und bei der spät schubförmig verlaufenden und primär progredienten MS durch die kortikale Atrophie beeinflusst wird. Der Unterschied zwischen der früh- und spät schubförmig verlaufenden Multipler Sklerose betrug in dieser Studie zehn Jahre Symptombdauer [77]. In Studien aus den Jahren 2003 und 2007 wurden die neokortikale Atrophie bereits in den frühen Stadien der schubförmig verlaufenden [123] und der primär progredienten Multiplen Sklerose detektiert [124]. Die Prädiktoren für den kognitiven Abbau scheinen sich im Querschnitt und im Längsschnitt zu unterscheiden. Eine Atrophie der tiefen grauen Substanz bei früher schubförmig verlaufender MS war im Querschnitt am besten mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Im Längsschnitt nach fünf Jahren erwies sich für die Prognose von zukünftigem kognitivem Abbau bei der spät schubförmig verlaufenden und progressiven Formen der MS die Atrophie der kortikalen grauen Substanz als entscheidend. Modelle, die sich im Allgemeinen auf die regionale kortikale Atrophie konzentrieren, scheinen die kognitive Verschlechterung besser vorherzusagen als diejenigen, die sich nur auf die generalisierte Atrophie der tiefen grauen Substanz, der Schädigung der Integrität oder das Läsionsvolumen der weißen Substanz beziehen [77]. Eine weitere Longitudinalstudie mit einem Follow up nach 2,5 Jahre stellte fest, dass eine Veränderung des Volumens der tiefen grauen Substanz nicht signifikant mit der Verschlechterung der Kognition assoziiert war, jedoch eine fortschreitende Atrophie des neokortikalen Volumens bei der frühen schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose. Außerdem scheint diese unabhängig von der Ausbreitung der Läsionen in der weißen Substanz zu sein [123].

Die Reihenfolge der Schädigung der Integrität der weißen Substanz, der Atrophie der tiefen grauen und der kortikalen Substanz ist in der Literatur umstritten [77]. Es scheint schwierig zu sein, eine Prognose über den kognitiven Zerfall zu geben, da die zugrunde liegenden Faktoren nicht vollständig verstanden sind und es zu großen

Unterschieden in der Ausprägung der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den MS-Erkrankten kommt.

Die Multiple Sklerose ist eine heterogene Erkrankung. Die Läsionen können an einer Vielzahl von Orten im Gehirn auftreten. In unserer Studie wies die Gruppe der MS-Patient*innengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stark erhöhte Läsionslast in der weißen Substanz auf. Strukturelle MRT-Studien belegen, dass das Läsionsvolumen der weißen Substanz wesentlich zur Entwicklung kognitiver Dysfunktionen beiträgt, nachgewiesen durch den SDMT [10, 75].

Künftige Studien könnten die Lage der Läsionen innerhalb des Traktes und die Unterscheidung zwischen der Größe der Läsionen weiter untersuchen und in Interpretationen miteinbeziehen. Eine Überlegung hierzu ist, dass große Läsionen in der Mitte des Traktes eine größere Auswirkung auf die SDMT Leistung und auf die gerichtete Anisotropie haben als mehrere kleine Läsionen am Rande des Traktes. Eine weitere Überlegung für künftige Untersuchung wäre, dass eine große Läsion am Beginn des Traktes oder eine regionale Atrophie der grauen Substanz zu einer Schädigung der damit verbundenen Bahn der weißen Substanz führen müsste. Des Weiteren ist die Schädigung der Bahn möglicherweise aufgrund einer axonalen Durchtrennung mit einhergehender Waller-Degeneration zurückzuführen [77, 118].

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann die IPS mit einem Drei-Faktoren-Modell beschrieben werden. Der SDMT erfordert die korrekte Verarbeitung der Informationen auf allen drei Ebenen (sensorisch, kognitiv und motorisch) und kann daher sehr empfindlich Beeinträchtigungen erkennen. Es ist nicht anzunehmen, dass nur kognitiv beeinträchtigte MS-Erkrankte einen verringerten Punktwert erreichen. Andere neurologische Erkrankungen, das Alter oder systemische Entzündungsreaktionen könnten ebenfalls Auswirkungen auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit haben. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Lokalisation der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nicht auf ein einziges Areal im Gehirn beschränkt ist, sondern von einem funktionierenden Zusammenspiel weit entfernter Hirnregionen abhängt und dass diese empfindlich auf Schädigungen reagieren [71].

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit scheint sich bei zerebraler Dysfunktion generell sensibel zu verändern. Eine Funktionsstörung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde unter anderem bei traumatischen

Hirnverletzungen, der Alzheimer- und der Huntington Erkrankung festgestellt [73]. Um dies zu untersuchen, könnten kognitiv beeinträchtigte MS-Erkrankte in der Patient*innenkohorte definiert werden und von nicht kognitiv beeinträchtigten Patient*innen separiert werden. Ebenfalls ist anzunehmen, dass kognitiv beeinträchtigte Patient*innen bereits zu Beginn unserer Studie schwere strukturelle Schäden aufwiesen, ohne dass es Unterschiede in den kognitiven Leistungen gab [77].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden 330 MS-Patienten mittels des SDMTs in zwei Gruppen aufgeteilt. Entweder mit erhaltener oder verschlechterter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Zusätzlich wurden der Integritätsverlust der weißen Substanz und der Schweregrad der Veränderungen der funktionellen Konnektivität bestimmt. Die Messung diente dem Vergleich beider Gruppen. Schwere strukturelle Veränderungen waren mit einer schlechteren Leistung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert als bei Erkrankten, die nur schwer funktionell beeinträchtigt waren. MS-Erkrankte mit schwerer funktioneller und struktureller Schädigung lieferten die schlechtesten Ergebnisse. Eine zusätzliche funktionelle Schädigung zur strukturellen Schädigung des Netzwerkes schien die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zusätzlich zu verschlechtern. Ein ähnliches Ausmaß der Schädigung der weißen Substanz kann sowohl mit leichten als auch mit schweren Beeinträchtigungen des funktionellen Netzwerkes einhergehen. In dieser Studie wurde die funktionelle Konnektivität des gesamten Gehirns betrachtet. Fokale strukturelle und funktionelle Veränderungen könnten die Ergebnisse beeinflussen [64].

Im Vergleich dazu konzentriert sich unsere Studie auf einen spezifischen Trakt, anstatt das Gesamthirn zu betrachten. Des Weiteren haben wir ausschließlich volumetrische Messungen durchgeführt, um strukturelle Schädigung zu erkennen. Zukünftige Arbeiten könnten prüfen, ob sich Patient*innen, die nur mäßig bis leicht in ihrer Leistung der Informationsverarbeitung beeinträchtigt sind, sich in ihrer funktionellen Konnektivität unterscheiden.

In unserer Studie zeigten die MS-Erkrankten eine milde kognitive Beeinträchtigung mit einem durchschnittlichen SDMT-Punktwert von 49,7. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der SDMT Leistung der MS-Patient*innengruppe und der Kontrollgruppe. Dies könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass sowohl die Kontrollgruppe als auch die MS-Patient*innengruppe mehr als 14 Ausbildungsjahre aufwiesen. Im Jahre 1975 wies Centofani bei gesunden Probanden im Alter von 35-44

Jahren ein durchschnittliches SDMT-Ergebnis von 51,1 Punkten in der schriftlichen Form des SDMT nach [125]. Die Kontrollgruppe in unserer Studie lag mit 54,4 darüber. In einer aktuelleren Studie wurden Normwerte für die schriftliche Form des SDMT von 53 bei Männern und 54 bei Frauen mit mehr als zwölf Bildungsjahren ermittelt. Außerdem wurde die Auswirkungen von Alter, Bildung, Geschlecht und das Einkommensniveau auf den SDMT untersucht. Ein Einfluss des Alters (hier nur bis 49 Jahre untersucht), Geschlecht und Einkommen auf den SDMT kann ausgeschlossen werden. Der SDMT erwies sich somit als robust gegenüber demographischen Einflussfaktoren [126]. Zunehmendes Alter wiederum ist als Einflussfaktor auf den kognitiven Abbau nicht zu vernachlässigen [127]. Außerdem zeigt sich eine Parallele zwischen dem normalen Altern und der kognitiven Verlangsamung. [128] Ebenso ist das Bildungsniveau eng mit der Kognition verbunden [77, 122].

Ein höherer Schweregrad der Behinderung bei Personen mit Multipler Sklerose geht mit einer höheren Prävalenz von kognitiven Beeinträchtigungen einher [127]. Da der Grad der Behinderung in unserer Patient*innenkohorte gering (median EDSS = 2,0) war, kann dieser Fakt als Störfaktor weitestgehend ausgeschlossen werden. Dennoch scheinen ein höherer Grad der körperlichen Behinderung und das Alter der Patient*innen einen größeren Einfluss auf die gesamte Kognition zu haben als Krankheitsdauer oder die Subtypen der Multiplen Sklerose [127]. Diese Beziehung könnte ein Effekt des Fortschreitens der Erkrankung mit zunehmenden pathologischen Veränderungen sein, wie beispielsweise eine zunehmende Gesamtläsionslast im Gehirn, Atrophie und diffuse Veränderungen in der weißen- und grauen Substanz [129].

Es ist bekannt, dass die Depression und Müdigkeit die kognitiven Leistungen bei Multipler Sklerose negativ beeinträchtigen können [9]. Besonders mäßig bis schwere Depressionen korrelieren mit kognitiven Funktionsstörungen, insbesondere mit Defiziten bei der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, dem Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen. Ebenso ist es schwierig, die Depression von der Fatigue zu trennen, da diese ein häufiges Symptom einer Depression sein kann und beide im Rahmen einer Multiplen Sklerose auftreten können. Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit können jedoch nicht nur durch zusätzliche Variablen wie die Müdigkeit oder die Depression erklärt werden [128].

Die Fatigue ist ein multidimensionales Symptom und kann sowohl als geistige oder körperliche Müdigkeit auftreten [130]. Sie ist ein Symptom, das die Patient*innen mit am stärksten beeinträchtigen kann und wird auch mit dem Fortschreiten der Krankheit verbunden ist. Es besteht eine Assoziation zwischen der neuronalen Degeneration des Gehirns und der Müdigkeit [48]. In unserer Studie sind die MS-Erkrankten minimal depressiv und leiden an einer mittelgradigen Fatigue. Wir berücksichtigten die Fatigue als beeinflussenden Faktor auf die Leistung der Informationsverarbeitung nicht. Obwohl diese wahrscheinlich einen erheblichen Einfluss auf die Leistung von Aufgaben mit längeren Aufmerksamkeitsspannen hat.

Durch diese Studie wurden weitere Einblicke in die strukturelle Korrelation der weißen Substanz des Gehirns mit der kognitiven Leistung von MS-Erkrankten gewonnen. Die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung ist eine grundlegende kognitive Funktion, die für viele weiteren Prozesse im Gehirn erforderlich ist. Bei weiteren kognitiven Prozessen wie Lernen, Gedächtnis und exekutiven Funktionen kann eine beeinträchtigte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit möglicherweise der Hauptgrund für eine schlechtere Leistung sein. MS-Erkrankte mit Gedächtnisproblemen oder Lernschwierigkeiten ohne eine beeinträchtigte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit können ihre Leistungen womöglich durch ein Gedächtnistraining eher verbessern als Patient*innen, deren IPS eingeschränkt ist. Dennoch sollten beide beschriebenen Gruppen versuchen, durch Training eine Verbesserung zu erreichen. Durch Dokumentation der Ergebnisse, beispielsweise des SDMTs kann eine Verlaufsbeurteilung erfolgen und es besteht die Möglichkeit, im Falle einer akuten Verschlechterung zu reagieren [3].

Unsere Studie konnte zeigen, dass eine Korrelation zwischen der Leistung der Informationsverarbeitung und der Traktintegrität der weißen Substanz besteht. Dies hat klinische Relevanz, da die Verschlechterung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit detektiert werden muss, um die Behandlung der Erkrankung zu adaptieren.

4.3 Stärken und Schwächen der Arbeit

In unserer Studie wählten wir nur einen Seed als Startpunkt für die DTI Traktographie. Wie bereits beschrieben hängt die kognitive Geschwindigkeit von einem interagierenden neuronalen Netzwerk ab und ist nicht beschränkt auf das BA 7A. Der von uns definierte BA 7A-Trakt zeigte einen Einfluss auf die Aufgabenleistung.

Des Weiteren korrelierten wir das Netzwerk weißer Substanz ausgehend von BA 7A mit kognitiver Verschlechterung. Es ist anzunehmen, dass eine verringerte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ebenso bei Läsionen in einem anderen Bereich des SDMT Netzwerkes auftritt.

In einer Vorstudie wurde beispielsweise die Aktivierung im medialen posterioren Kleinhirn zusätzlich zur Aktivierung des superioren parietalen Kortex nachgewiesen. Die umfangreiche Konnektivität des Kleinhirns zum superioren Parietallappen und zu frontalen Regionen unterstreicht die Bedeutung dieser Region für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei visuell-räumlicher Anforderung [6, 78].

Eine Störung des Netzwerkes an dieser Stelle durch eine Läsion könnte auch zu einer Verschlechterung des SDMTs führen. Der in dieser Studie traktographisch rekonstruierte Trakt der weißen Substanz zeigte keinerlei Verbindung zum Kleinhirn.

In zukünftigen Studien könnten funktionelle und strukturelle Konnektivitätsmessungen in Kombination betrachtet werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Es hat sich gezeigt, dass die Einbeziehung des funktionellen Netzwerkes der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit eine Unterscheidung zwischen Patient*innen mit ähnlichen strukturellen Schäden ermöglicht. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass Patient*innen mit einem widerstandsfähigeren funktionellen Netzwerk die Auswirkungen auf die Kognition begrenzen können [71]. Um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, könnte in Zukunft ein Ziel-Seed hinzugefügt werden, der zuvor mittels funktioneller Magnetresonanztomographie festgelegt wurde. Durch eine genauere Voxelauswahl mit gezielter Verbindung zum Ziel-Seed kann der Trakt noch genauer rekonstruiert werden. Bei zwei Seedregionen kann der Entfernungseffekt verringert werden, da Voxel, die sich in der Nähe der Seedregion befinden, mit größerer Wahrscheinlichkeit vom Algorithmus erreicht werden als Voxel, die weiter entfernt liegen. Außerdem muss die Seed Region über den Kortex hinaus in die angrenzende weiße Substanz ausgedehnt werden, um eine ausreichend hohe Anisotropie für den Traktographie Algorithmus zu gewährleisten. Erschwert wird dies

durch die komplexen axonalen Strukturen an der Schnittstelle zwischen Kortex und weißer Substanz. Die Verwendung von Aktivierungsregionen in der funktionellen Magnetresonanztomographie hat dennoch das Potenzial, aussagekräftige Traktographieergebnisse zu liefern [102]. In unseren Berechnungen haben wir alle Voxel gleich gewichtet. Vermutlich sollten Voxel, die am Rande des Traktes liegen weniger gewichtet werden, da weniger Nervenfasern des Traktes diese durchkreuzen. Viele Studien zeigen, dass Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Gehirnen bezüglich der Größe des Gehirns, der Hirnstruktur und der Netzwerktopologie bestehen [131]. Zusätzlich zeigen sich mikrostrukturelle Geschlechtsunterschiede im Thalamus, Cingulum und im Corpus callosum, die auf Unterschiede in der Myelinisierung und in der Morphologie der Gliazellen schließen lassen [131]. Geschlechtsspezifische Unterschiede lassen sich auch bei Messung der fraktionalen Anisotropie feststellen [122]. In unserer Studie erfolgte keine geschlechtsspezifische Unterscheidung. Insgesamt deuten die Daten auf eine schlechtere Prognose für männliche Patienten in Bezug auf Kognition [9], dem klinischen Verlauf und der Atrophie der grauen Substanz hin. Wenn die allgemeinen Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht berücksichtigt werden, können krankheitsspezifische Ergebnisse verfälscht werden [122].

Eine weitere Limitation bestand darin, dass wir in unserer Studie nur eine Domäne der Kognition mit der Durchführung des SDMTs prüften. Das Profil der kognitiven Beeinträchtigung besteht hauptsächlich aus der komplexen Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, dem episodischen Gedächtnis und exekutiver Funktionen. Darüber hinaus beeinflussen sich Defizite der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses gegenseitig. Im Gegensatz dazu ist die IPS die am häufigsten betroffenen Domäne der Kognition.

Ebenso könnten in Zukunft die verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose mit einbezogen werden, da besonders bei den progressiven Formen der Multiplen Sklerose mehr Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit auftreten [73]. Es wäre interessant, die Messung mit derselben Patient*innenkohorte nach beispielsweise fünf Jahren zu wiederholen, um kognitive Veränderungen im Laufe der Zeit zu detektieren und die Hypothese zu prüfen.

4.4 Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass die strukturelle Integrität der Bahnen der weißen Substanz, die von BA 7A ausgehen, entscheidend an der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beteiligt ist und mit dieser in Verbindung steht. Darüber hinaus besteht trotz Maskierung der Läsionen innerhalb des gemessenen BA 7A-Traktes eine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen mittleren fraktionalen Anisotropie und der SDMT-Leistung. Dies unterstützt die Hypothese, dass pathophysiologische Prozesse innerhalb der normal erscheinenden Substanz von klinischer Bedeutung sind. Die regelmäßige Durchführung des SDMT und die Dokumentation der Ergebnisse ermöglichen eine Verlaufsbeurteilung und bei einer enormen Verschlechterung der Werte kann eine Anpassung der Medikation oder sogar ein Wechsel vorgenommen werden.

Die Auswirkung von Läsionsgröße und -ort auf die strukturelle Konnektivität innerhalb des gemessenen Traktes wird Teil weiterer Studien sein.

5. Literatur References

1. Chiaravalloti ND and DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;12:1139–51.
2. Costa SL, Genova HM, et al. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler.* 2017;23:772–89.
3. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23:721–733.
4. Forn C, Belenguer A, et al. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33:42–50.
5. Silva PHR, Spedo CT, et al. Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:136–43.
6. Grothe M, Domin M, et al. Functional representation of the symbol digit modalities test in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020:102159.
7. Kern KC, Sarcona J, et al. Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a TBSS and tractography study. *Neuroimage.* 2011;55:1169–77.
8. Filippi M, Rocca MA, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2012;11:349–60.
9. Amato MP, Zipoli V, et al. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci.* 2006;245:41–6.
10. Papadopoulou A, Müller-Lenke N, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:1290–6.
11. Hemmer B, Kerschensteiner M, et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2015;14:406–19.
12. Seguin EC, Shaw JC, et al. A Contribution to the pathological Anatomy of disseminated cerebro-spinal sclerosis. *Journal of Nervous & Mental Disease.* 1878:281–92.
13. Pearce JMS. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2005;54:49–53.
14. Carswell R. *Pathological anatomy: Illustrations of the Elementary Forms of Diseases*;1838.

15. Fredrikson S, Kam-Hansen S. The 150-year anniversary of multiple sclerosis: does its early history give an etiological clue? *Perspect Biol Med.* 1989;32:237–43.
16. Jellinek EH. Heine's illness: the case for multiple sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine : JRSM.* 1990;83:516–9.
17. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology.* 2010;9:520–32.
18. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis.* 6th ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
19. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2021: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. Stand: 2021. Abgerufen am: 04.08.2021.
20. Kurtzke JF. Epidemiologic Evidence for Multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:382–427.
21. Rosati G, Pinna L, et al. The distribution of multiple sclerosis in Sardinia. *Riv Patol Nerv Ment.* 1977;98:46–64.
22. Rosati G, Aiello I, et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Northwestern Sardinia: Further Evidence for Higher Frequency in Sardinians Compared to Other Italians. *NED.* 1996;15:10–9.
23. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372:1502–17.
24. Arnetz BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019;16:128.
25. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: Stand Oktober 2013.
26. Sadovnick A D, Armstrong H, et al. A Population-Based Study of Multiple Sclerosis in Twins: Update. *Ann Neurol.* 1993 Mar;33(3):281-5.
27. Ebers GC, Sadovnick AD, et al. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature.* 1995;377:150–1.
28. Hansen T, Skytthe A, et al. Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study. *Mult Scler.* 2005;11:504–10.
29. Gerdes LA, Janoschka C, et al. Immune signatures of prodromal multiple sclerosis in monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:21546–56.
30. Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *BMJ.* 1967;2:724–30.
31. Amtage F. *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis : 23 Abbildungen.* 7th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017.

32. Munger KL, Levin LI, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–8.
33. RKI. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
34. Riise T, Nortvedt MW, et al. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61:1122–4.
35. Sundström P, Nyström L. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:1031–5.
36. Bjornevik K, Cortese M, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375:296–301.
37. Thacker EL, Mirzaei F, et al. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006;59:499–503.
38. Dendrou CA, Fugger L, et al. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:545–58.
39. Poser CM. The pathogenesis of multiple sclerosis. Additional considerations. *J Neurol Sci*. 1993;115 Suppl:S3-15.
40. Lassmann H, Brück W, et al. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17:210–8.
41. Gran B, Hemmer B, et al. Molecular mimicry and multiple sclerosis: Degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity. *Ann Neurol*. 1999:559–67.
42. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2005;26:485–95.
43. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004;61:1613–5.
44. Lukas C, Sailer M. Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung. [Relevance of Magnet Resonance Tomography in the Diagnosis and Assessment of Course of Disease in Patients with Multiple Sclerosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015;83:522-32; quiz 533-4.
45. Krumbholz M, Theil D, et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain*. 2006;129:200–11.
46. McKeown SR, Allen IV. A histological, histochemical and biochemical Study of the macroscopically normal white matter in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 1979:81–91.
47. Firth D. The Case of Augustus d'Este (1794–1848): The First Account of Disseminated Sclerosis.

48. Induruwa I, Constantinescu CS, et al. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci.* 2012;323:9–15.
49. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52.
50. Schmidt RM, Köhler W, Hoffmann F, Faiss JH, editors. *Multiple Sklerose.* 6th ed. s.l.: Urban Fischer Verlag - Fachbücher; 2015.
51. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46:907–11.
52. Lublin FD, Reingold SC, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278–86.
53. Polman CH, Reingold SC, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302.
54. Thompson AJ, Banwell B, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* 2018;17:162–73.
55. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: S2k-Leitlinie, 2021. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien. (abgerufen am 09.08.2021).
56. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of Bcells in multiple sclerosis. *Neurology;*2012:823–32.
57. Brettschneider J, Tumani H, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One.* 2009;4:e7638.
58. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;897–902.
59. Montalban X, Gold R, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.
60. Wiendl H, Toyka KV, et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255:1449–63.
61. Montalban X, Hauser SL, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209–20.
62. Henze T, Feneberg W, et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. [What is new in

- symptomatic MS treatment: Part 1-introduction and methodical approach, ataxia and tremor]. *Nervenarzt*. 2017;88:1421–7.
63. Charcot JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. London: New Sydenham Society. 1877.
 64. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological Aspects of Multiple Sclerosis A quantitative Review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19:810–24.
 65. Reuter F, Zaaraoui W, et al. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011;755–8.
 66. Benedict RHB, Bruce JM, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:1301–6.
 67. Benedict RHB, Fischer JS, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002;16:381–97.
 68. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, et al. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2007;13:52–7.
 69. Amato MP, Zipoli V, et al. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:1585–96.
 70. Pokryszko-Dragan A, Banaszek A, et al. Diffusion tensor imaging findings in the multiple sclerosis patients and their relationships to various aspects of disability. *J Neurol Sci*. 2018;391:127–33.
 71. Meijer KA, van Geest Q, et al. Is impaired information processing speed a matter of structural or functional damage in MS? *Neuroimage Clin*. 2018;20:844–50.
 72. Genova HM., DeLuca J, et al. The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013:631–41.
 73. DeLuca J, Chelune GJ, et al. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26:550–62.
 74. Amato MP, Bartolozzi ML, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63:89–93.
 75. Rossi F, Giorgio A, et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7:e44826.
 76. Bodini B, Cercignani M, et al. Corpus callosum damage predicts disability progression and cognitive dysfunction in primary-progressive MS after five years. *Hum Brain Mapp*. 2013;34:1163–72.

77. Eijlers AJC, van Geest Q, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain*. 2018;141:2605–18.
78. Riccitelli GC, Pagani E, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis.
79. Culham JC, Valyear KF. Human parietal cortex in action. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;205–12.
80. Logothetis NK, Pauls J, Auguth M. Neurophysiological Investigation of the Basis of the fMRT Signal. *Nature*. 2001:150–7.
81. Wang J, Yang Y, et al. Convergent functional architecture of the superior parietal lobule unraveled with multimodal neuroimaging approaches. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:238–57.
82. Sundgren PC, Dong Q, et al. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*. 2004;46:339–50.
83. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*. 1995;8:333–44.
84. Basser PJ, Mattiello J, et al. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*. 1994;66:259–67.
85. O'Donnell LJ, Kubicki M, et al. A Method for Clustering White Matter Fiber Tracts. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1032–6.
86. Bakshi R, Thompson AJ, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *The Lancet Neurology*. 2008;7:615–25.
87. Rovaris M, Gallo A, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI. *Neuroimage*. 2005;24:1139–46.
88. Filippi M, Absinta M, et al. Future MRI tools in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;331:14–8.
89. Beck AT, Steer RA and Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory- II. In: San Antonio: The Psychological Cooperation Inc.,1996.
90. Penner IK, Raselli C, et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 2009;15:1509–17.
91. Strober L, DeLuca J, et al. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019:1781–90.
92. Smith A. Symbol Digit Modalities Test: Manual.

93. Rao SM, Martin AL, et al. Correlations between MRI and Information Processing Speed in MS: A Meta-Analysis. *Mult Scler Int.* 2014;2014:975803.
94. Kappos L, Stefano N de. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22:1297–305.
95. Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik.* 1905:549–60.
96. Parker GJM. Analysis of MR diffusion weighted images. *Br J Radiol.* 2004;77 Spec No 2:S176-85.
97. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med.* 1996;36:893–906.
98. Lansberg MG, Norbash AM, et al. Advantages of Adding Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging to Conventional Magnetic Resonance Imaging for Evaluating Acute Stroke. *Arch Neurol* 2000.
99. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B.* 1996;111:209–19.
100. Smith SM, Jenkinson M, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31:1487–505.
101. Song S, Sun S-W, et al. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *Neuroimage.* 2002;17:1429–36.
102. Tournier J-D, Mori S, et al. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med.* 2011;65:1532–56.
103. Kamali A, Flanders AE, et al. Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Struct Funct.* 2014;219:269–81.
104. Jbabdi S, Sotiropoulos SN, et al. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: how to get over fitting problems. *Magn Reson Med.* 2012;68:1846–55.
105. Schmidt P. Bayesian inference for structured additive regression models for large-scale problems with applications to medical imaging. 2017.
106. Avants BB, Tustison NJ, et al. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage.* 2011;54:2033–44.

107. Eickhoff SB, Paus T, et al. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage*. 2007;36:511–21.
108. Fan L, Li H, et al. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb Cortex*. 2016;26:3508–26.
109. Behrens TEJ, Woolrich MW, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*. 2003;50:1077–88.
110. Razali NM, Wah YB. Power comparison of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modelling and Analytics*. 2011:21–33.
111. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 7th ed. München: Elsevier; 2017.
112. Dobryakova E, Costa SL, et al. Altered Effective Connectivity during a Processing Speed Task in Individuals with Multiple Sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22:216–24.
113. Roosendaal SD, Geurts JJ, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*. 2009;44:1397–403.
114. Forn C, Belloch V, et al. A symbol digit modalities test version suitable for functional MRI studies. *Neurosci Lett*. 2009;456:11–4.
115. Wang X, Pathak S, et al. Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Struct Funct*. 2016;221:2075–92.
116. Miller DH, Thompson AJ, et al. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003;250:1407–19.
117. Guo AC, MacFall JR, et al. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology*. 2002;222:729–36.
118. Ciccarelli O, Werring DJ, et al. A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging--evidence of Wallerian degeneration. *J Neurol*. 2003;250:287–92.
119. Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, Seifert T, Kapeller P, Stollberger R, Ebner F, Hartung H P, Fazekas F. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*. 2000:583–591.
120. Schmierer K, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage*. 2007;35:467–77.

121. Kolasa M, Hakulinen U, et al. Diffusion tensor imaging and disability progression in multiple sclerosis: A 4-year follow-up study. *Brain Behav.* 2019;9:e01194.
122. Schoonheim MM, Vigeveno RM, et al. Sex-specific extent and severity of white matter damage in multiple sclerosis: implications for cognitive decline. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:2348–58.
123. Amato MP, Portaccio E, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007;64:1157–61.
124. De Stefano N, Matthews PM, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology.* 2003;60:1157–62.
125. Centofani CC. Selected somatosensory and cognitive test performances as a function of age and education in normal and neurologically abnormal adults: Unpublished doctoral dissertation; 1975.
126. Sheridan LK, Fitzgerald HE, et al. Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21:23–8.
127. Ruano L, Portaccio E, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes.
128. Denney DR, Lynch SG, et al. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Mostly a matter of speed: 10. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2004:948–56.
129. Rocca MA, Amato MP, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2015;14:302–17.
130. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:469–75.
131. Menzler K, Belke M, et al. Men and women are different: diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *Neuroimage.* 2011;54:2557–62.