

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
(Direktorin Prof. Dr. med. Agnes Flöel)
der Medizinischen Fakultät Universität Greifswald

Thema: Funktionelle Repräsentation des Symbol Digit Modalities Test in Multipler Sklerose

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von:

Kai Hoffeld: ,

geb. am: 12.07.1990

in: Kamen

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter: Frau Prof. Dr. Agnes Flöel
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Christoph Heesen

Ort, Raum: Videokonferenz
Tag der Disputation: 09.11.2021

Inhaltverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Multiple Sklerose.....	8
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Manifestationsformen.....	9
1.1.3	Pathophysiologie und Ätiologie	12
1.1.4	Symptome.....	15
1.1.5	Diagnose.....	17
1.1.6	Differentialdiagnosen	29
1.1.7	Therapie.....	30
1.1.8	Neuropsychologische Beeinträchtigung.....	34
1.2	Eigene Fragestellung	41
2	Material und Methoden.....	46
2.1	Studienteilnehmer	46
2.1.1	Patienten-/ Probandenpopulation	46
2.1.2	Einschlusskriterien	46
2.1.3	Ausschlusskriterien	47
2.2	Versuchsaufbau	47
2.3	Bildakquirierung und MRT-Sequenzen.....	50
2.4	Berechnung der Power.....	50
2.5	Strukturelle Auswertung	51
2.6	Funktionelle Auswertung	51
3	Ergebnisse	54
3.1	Klinisch.....	54
3.1.1	Deskription	54
3.1.2	Klinische Tests	54
3.2	Struktureller Gruppenvergleich	54
3.3	Funktionell.....	56
3.4	Korrelation.....	61
4	Diskussion.....	63

5 Zusammenfassung.....	72
Literaturverzeichnis.....	73
Eidesstattliche Erklärung.....	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 MS Verlaufsformen.....	9
Abbildung 2 Hämodynamische Antwortfunktion	24
Abbildung 3 Revidierte McDonald-Kriterien	29
Abbildung 4 SDMT Testfolie mit Referenzschlüssel	49
Abbildung 5 SDMT Kontrollfolie mit Referenzschlüssel.....	49
Abbildung 6 Korrekte Antworten SDMT	54
Abbildung 7 Strukturelle Veränderungen	55
Abbildung 8 Erregungsmuster SDMT je Gruppe	60
Abbildung 9 Erregungsmuster SDMT > Kontrollaufgabe	60
Abbildung 10 Korrelation Läsionsvolumen und SDMT (MS)	61
Abbildung 11 Korrelation Läsionsvolumen und SDMT (HC).....	61
Abbildung 12 Korrelation Läsionsvolumen und SDMT (Alle)	62
Abbildung 13 Korrelation von EDSS und SDMT	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Charakteristika	47
Tabelle 2: SDMT MS	56
Tabelle 3: SDMT HC	56
Tabelle 4 SDMT mit anatomischer Zuordnung	57
Tabelle 5 SDMT-Kontrolle MS	57
Tabelle 6 SDMT-Kontrolle HC.....	58
Tabelle 7 SDMT HC-MS	58

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems in Mitteleuropa ^{1,2}. In den USA ist MS nach Schädel-Hirn-Traumata die zweithäufigste Ursache für Behinderungen ³. Die Symptome fallen sehr vielfältig aus und können durch körperliche Behinderungen, aber auch durch sensorische und kognitive Beeinträchtigungen die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussen ^{4,5}. Die klinische Manifestation der Multiplen Sklerose, auch die kognitive Symptomatik, wurde erstmals von Jean-Martin Charcot (1825-1893) beschrieben: „...ein Nachlassen des Gedächtnisses ist erkennbar; Begriffsbildung erfolgt verlangsamt; die intellektuellen und emotionalen Fähigkeiten sind in ihrer Gesamtheit abgestumpft...“ ⁶. Patienten berichten oft, dass die kognitiven Beeinträchtigungen eine größere Belastung darstellen, als die von MS verursachten körperlichen Einschränkungen ⁶ und sind mit ihren Folgeschäden ein wesentlicher Faktor, die zur Morbidität der Erkrankung beitragen ⁷. Doch lange Jahre gab es keinen oder nur kaum Erkenntnisgewinn über die kognitiven Störungen bei MS. Erst seit den 1950er Jahren sind die kognitiven Beeinträchtigungen mehr in den Fokus der Forschung gerückt. Mittlerweile wurde die hohe Relevanz erkannt ⁶ und die Erkenntnisse der Neuropsychologie nehmen zu ⁷.

Die hohe Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen und die drastischen Auswirkungen auf die alltäglichen Aktivitäten und damit auf die Lebensqualität zeigen den Bedarf für ein effektives Screening auf. Um Defizite behandeln zu können müssen diese früh erkannt und der Schweregrad evaluiert werden ⁸. Klinisch ist die Messung exekutiver Funktionen mittels Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) und Symbol-Digit Modalities Test (SDMT) etabliert ⁹. Aufgrund einiger Nachteile des lange verwendeten PASAT, wie Lerneffekte und Abhängigkeit von der Rechenfertigkeit des Probanden, wird aktuell der SDMT zum Screening kognitiver Defizite empfohlen ⁸. Bislang wurde der SDMT-Test bei MS-Patienten in der funktionellen Bildgebung nur in abgewandelter Form untersucht. Daher wollen wir den SDMT erstmals in der funktionellen Bildgebung richtig darstellen und gehen in dieser Arbeit der Frage nach, wie sich die kortikalen Aktivierungsmuster bei der Erfüllung des originalen SDMT bei Patienten mit MS im Vergleich zu gesunden Probanden unterscheiden und ob diese Rückschlüsse auf die Testleistung zulassen.

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

1.1.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz der Multiplen Sklerose stieg in den letzten Jahren in vielen Teilen der Welt an ¹⁰. Für Deutschland bestätigt sich diese Erkenntnis bei dem Vergleich unterschiedlicher Studien. In einer groß angelegten Studie mit Kohorte von über 4 Millionen eingeschlossenen Personen aus dem Jahr 2017 zeigte sich eine Inzidenz von 21,8 pro 100.000 Personen pro Jahr. Das durchschnittliche Erkrankungsalter wird hier mit 41,8 Jahren angegeben ¹¹. Andere Daten aus der Stadt Erfurt in Thüringen zeigen für den Zeitraum von 1998 bis 2002 eine Inzidenz von 8 Fällen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Dabei wurden unter den Frauen jährlich 11,8 Neuerkrankungen und unter den Männern 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ermittelt ¹². In einer weiteren Studie lag die Inzidenz in Bayern im Zeitraum von 2006 bis 2015 bei 16-18 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr ¹³. Ältere Daten aus den 1970er- und 1990er-Jahren zeigten eine schwankende, aber vor allem eine niedrigere Inzidenz. So ergab sich eine Neuerkrankungsrate von 4,6 pro 100.000 Einwohner bzw. 6,1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr ^{14,15}.

1.1.1.2 Prävalenz

Um die Prävalenz von MS in Deutschland zu beziffern, wurden Abrechnungsdaten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) analysiert. Dabei wurde eine Prävalenz von 289 Erkrankten auf 100.000 gesetzlich Versicherte im Jahr 2010 ermittelt. Dafür wurde eine repräsentative 7%-Stichprobe aller gesetzlich Versicherten genommen und alle Patienten mit der Entlassungsdiagnose »Multiple Sklerose« (ICD-10 G35.-) erfasst. Das Verhältnis der erkrankten Frauen im Vergleich zu den erkrankten Männern betrug dabei 2,3:1. Das mittlere Alter von Patienten mit der Diagnose Multiple Sklerose lag bei 49,4 Jahren ¹. Zum Vergleich gibt es Daten aus Dänemark aus dem in Dänemark existierenden nationalen MS-Register (The Danish Multiple Sclerosis Registry), in dem über 90% der dänischen Patienten mit MS erfasst sind ¹⁶. Eine Auswertung der Registerdaten ergab eine Prävalenz der MS in Dänemark von 154 Erkrankten pro 100.000 Einwohner und liegt damit unterhalb der auf GKV-Daten ermittelten Prävalenzen in Deutschland. Das Verhältnis von erkrankten Frauen zu erkrankten Männern von 2,02:1 in der dänischen Analyse erweist sich als in etwa deckungsgleich mit den in Deutschland durchgeführten Studien ¹⁷. Vergleicht man ältere Daten zur Prävalenz mit neueren Studien, so

zeigt sich in vielen Regionen der Welt ein Anstieg der Prävalenz in absoluten Zahlen ¹⁰. Gleich mehrere Faktoren können die Zunahme der Prävalenz der MS bedingen. Zum einen liegt eine allgemein höhere Lebenserwartung vor. Die Weltbank beziffert die Lebenserwartung 2010 auf 79,99 Jahren, während sie 1990 noch bei 75,18 Jahren lag. Zum anderen hat sich das Überleben mit einer MS verbessert. In einer schottischen Studie von 1987 lag die mediane Überlebenszeit von Beginn der Krankheit bei 24,5 Jahren ¹⁸, während sie in einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2000 bei 43 Jahren lag ¹⁹. Drittens haben die weiterentwickelten Diagnosekriterien und die damit verbundenen Diagnosemöglichkeiten zu einem Anstieg der identifizierten Krankheitsfälle und somit zu einer gestiegenen Inzidenz und Prävalenz geführt ⁵. Umstritten ist, ob zusätzlich zu den oben genannten Faktoren eine Zunahme von Neuerkrankungen, also eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit, zur gestiegenen Prävalenz beiträgt ^{17,20,21}.

1.1.2 Manifestationsformen

Grundsätzlich lassen sich zwei Erscheinungsformen der MS charakterisieren: Erstens die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose und die progredient verlaufende Multiple Sklerose ²². Diese zwei Formen werden in weitere klinische Subtypen kategorisiert ^{22,23}.

- ➔ Klinisch isoliertes Syndrom (CIS, Clinically isolated syndrome)
- ➔ Schubförmig verlaufende MS (RRMS, relapsing remitting MS)
- ➔ Sekundär progredient verlaufende MS (SPMS, secondary progressive MS)
- ➔ Primär progredient verlaufende MS (PPMS, primary progressive MS)

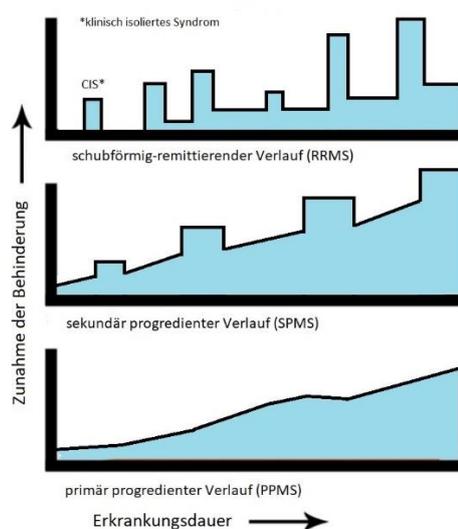


Abbildung 1 MS Verlaufsformen

Klinisch isoliertes Syndrom

Als klinisch isoliertes Syndrom (KIS bzw. CIS) wird eine monophasische klinische Episode bezeichnet, bei der vom Patienten berichtete Symptome und objektive Befunde ein fokales oder multifokales entzündliches demyelinisierendes Ereignis im ZNS darlegen. Dieses Ereignis entwickelt sich akut oder subakut mit einer Dauer von mindestens 24 Stunden, mit oder ohne Rückbildung der neurologischen Symptome. Der Verlauf entspricht dem eines Schubes bei einer manifesten Multiplen Sklerose, jedoch bei einem Patienten, bei dem die Diagnose MS noch nicht gestellt wurde^{22,24,25}. Wird bei dem Patienten durch die Erfüllung der Dissemination von Raum und Zeit (siehe Diagnostik) und durch das Ausschließen anderer Diagnosen die Diagnose MS gestellt, so war das klinisch isolierte Syndrom der erste Schub der MS. Ein CIS kann sowohl monofokal, d.h. die präsentierten Symptome weisen auf eine einzelne Lokalisation der Pathologie hin, als auch multifokal sein. In jedem Falle ist die klinische Manifestation des CIS von der anatomischen Lokalisation der Pathologie abhängig. Typische Formen der klinischen Manifestation sind unter anderem die Optikusneuritis, supratentorielle Syndrome, Hirnstamm- oder Kleinhirnsyndrome. Atypische Formen eines CIS sind zum Beispiel bilaterale Optikusneuritiden, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen, Meningismus oder eine isolierte Fatigue²⁶. Patienten mit einem CIS und Läsionen im MRT haben in einigen Studien eine Langzeitwahrscheinlichkeit, d.h. über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren, von 60 bis 80 Prozent eine Multiple Sklerose zu entwickeln^{25,27-30}. In einer anderen Studie haben Patienten mit einem CIS und einem unauffälligem initialen MRT eine Wahrscheinlichkeit von 20 Prozent im Verlauf eine manifeste Multiple Sklerose zu entwickeln. Die mediane Zeit vom CIS bis zur Konversion einer MS betrug dabei 6 Jahre, mit einer Spannweite von 1 bis 11 Jahren²⁹.

Schubförmig verlaufende MS

Die RRMS (relapsing remitting MS), also die schubförmig verlaufende MS, ist die häufigste Form der Multiplen Sklerose. Um diese Manifestationsform handelt es sich in 85 bis 90 Prozent der Fälle bei Krankheitsbeginn³¹. Die initiale Attacke ist das klinisch isolierte Syndrom (CIS), wie oben beschrieben. Doch Patienten können schon bei der Präsentation eines CIS die formalen Kriterien einer MS erfüllen, wenn die Diagnosekriterien der Dissemination in Zeit und Raum erfüllt sind³².

Als Schub wird dabei ein neu auftretendes, neurologisches Defizit definiert, welches mindestens 24 Stunden persistiert, sich mindestens 30 Tage nach einem vormaligen Schub ereignet und nicht durch andere Ursachen, wie Fieber und Infektionen, zu erklären ist³³.

Die mittlere Schubfrequenz beträgt 0,9/Jahr und nimmt im weiteren Verlauf alle 5 Jahre um 17% ab ³⁴. Von einem echten Schub abzugrenzen sind sogenannte Pseudoschübe, wie zum Beispiel das Uhthoff-Phänomen. Dabei zeigen über 80% der MS-Patienten neurologische Defizite bei Hyperthermie, z.B. bei Infekten, nach körperlicher Anstrengung oder erhöhter Umgebungstemperatur ^{35,36}.

Im Verlauf der Krankheit kann die RRMS in die sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) übergehen.

Sekundär progrediente MS

Die SPMS (Sekundär progrediente Multiple Sklerose) ist durch eine langsame, kontinuierliche Verschlechterung neurologischer Dysfunktionen gekennzeichnet, bei der Schübe weiterhin vorkommen können. Die Diagnose der SPMS wird aufgrund fehlender Kriterien retrospektiv gestellt ²².

In älteren Studien konvertieren 30-40% der Patienten nach 6-10 Jahren mit einer RRMS in eine SPMS, nach 25 Jahren sind es bereits über 90% ³⁷, andere Studien gehen von einer Progredienzrate von 80% nach 28 Jahren aus ³¹. Lublin und Kollegen berichten von einer durchschnittlichen Zeit von der Präsentation eines CIS zu einer SPMS 19 Jahre, während die durchschnittliche Zeit von der Diagnose einer Multiplen Sklerose bis zur Konvertierung in eine SPMS 12 Jahre betrug ²².

Aktuellere Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung der Langzeit-Prognose. Dabei wurden Daten über einen Zeitraum von 30 Jahren seit 1980 erhoben. Als Marker für den Verlauf wurde der Expanded Disability Status Scale (EDSS) herangezogen. Dieser beurteilt den Behinderungsgrad bei MS-Patienten nach bestimmten Kriterien (siehe 1.1.5.2). Ausschlaggebend war, nach wie vielen Jahren Patienten einen EDSS von 6 erreichten und nur noch mit Gehhilfen mobil waren. Patienten, die in jüngerer Vergangenheit diagnostiziert wurden, erreichten den EDSS von 6 erst in einem höheren Alter als Patienten, die in früheren Zeiträumen diagnostiziert wurden. Beobachtet wurde eine klare Veränderung im Verlauf der Krankheit nach dem Jahr 2000. Für den Zeitraum der Diagnose von 2006-2010 wurde die hr (hazard ration) um 46% auf 0.54 bei $p < 0.02$ im Vergleich zum Zeitraum 1980-1990 gesenkt. Neben anderen möglichen Ursachen werden hier vor allem die Veränderungen in der Behandlung angeführt ^{38,39}.

Primär progrediente MS

Bei Krankheitsbeginn haben etwa 10 Prozent der Patienten eine PPMS (Primär progrediente Multiple Sklerose). Diese ist durch eine kontinuierliche Verschlechterung neurologischer

Defizite von Krankheitsbeginn an charakterisiert. Nach Diagnosestellung einer MS wird die Differenzierung der PPMS von den anderen Subtypen ausschließlich mit Hilfe der Krankengeschichte des betreffenden Patienten gestellt, da es keine bildgebenden oder klinischen Untersuchungsmethoden gibt, die eine PPMS von einer RRMS unterscheiden können⁴⁰.

Radiologisch isoliertes Syndrom

Bei der Diagnostik von MS und anderen neurologischen Erkrankungen hat das MRT stark an Bedeutung gewonnen und wird dementsprechend vermehrt genutzt (s.u.). Dabei werden zunehmend Zufallsbefunde entdeckt⁴¹. So werden auch bei einigen Patienten Befunde erhoben, die MRT-morphologisch den typischen MS-Läsionen entsprechen und somit auf eine bestehende MS hindeuten, ohne dass klinisch manifeste Symptome bei dem betreffenden Patienten vorliegen. Dafür wurde der Begriff des radiologisch isolierten Syndroms (RIS) geprägt⁴². Nach den Okuda-Kriterien wird von einem RIS gesprochen, wenn cerebrale Läsionen mehrere MRT-Kriterien erfüllen. Demnach müssen die Läsionen rundliche, gut abgrenzbare, homogene Läsionen mit oder ohne Beteiligung des Corpus callosum sein. Die T2-Hyperintensitäten müssen eine Mindestgröße von 3mm haben und müssen die Kriterien der räumlichen Dissemination (entsprechend den Multiple Sklerose Kriterien) erfüllen. Die örtliche Dissemination wird durch >1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 Arealen des ZNS mit MS-typischer Lokalisation, nämlich. juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell oder im Rückenmark nachgewiesen^{42,43}.

1.1.3 Pathophysiologie und Ätiologie

1.1.3.1 Pathophysiologie

Als zugrundeliegende Ursache für den Funktionsverlust bei MS werden Entmarkungen (Demyelinisierungen) und Zerstörung von Nervenzellfasern im ZNS (axonale Destruktion und axonaler Verlust) verantwortlich gemacht⁴⁴. Diese entstehen durch ein Wechselspiel von neurodegenerativen Prozessen und chronischen Entzündungsreaktionen^{4,45}. Die Entzündungsreaktion ist am ehesten als eine Autoimmunreaktion zu werten, bei der Immunzellen in das ZNS migrieren und dort die Nervenscheiden angreifen. Es sind sowohl Zellen des spezifischen (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten), als auch des unspezifischen Immunsystems (z.B. Makrophagen) beteiligt⁴⁶. Nach Überwinden der Blut-Hirn-Schranke interagieren die Immunzellen und zerstören das Myelin beziehungsweise Myelinproteine, wie das myelinbasierte Protein (MBP) oder das myelinassoziierte Glykoprotein (MAP), welche

von den Oligodendrozyten im ZNS gebildet werden^{47,48}. So kommt es durch die Entzündung zur Demyelinisierung, was die Erregungsleitung an den betreffenden Nerven verlangsamt und zum Funktionsverlust (Negativsymptome wie z.B. Erblindung, Paresen und Sensibilitätsstörungen) führt^{4,45,47,48}. Bei Krankheitsbeginn und während der Remission der Krankheit kommt es durch die Wiederherstellung der Funktion zur Linderung der Symptomatik. Dafür verantwortliche Prozesse sind Remyelinisierung, das Abklingen der Inflammation und die wiedergewonnene Leitfähigkeit weiterhin demyelinisierter Axone⁴⁴.

Da der Schaden an den Nervenfasern irreversibel ist, kommt es im Krankheitsverlauf zu persistierenden neurologischen Defiziten^{4,45}.

Im Verlauf der Krankheit spielt die Degeneration eine immer größere Rolle. Diese ist durch Destruktion und Verlust der Nervenzellfasern des ZNS charakterisiert und führt so auf lange Sicht zu einer Atrophie des Hirngewebes. Bereits bei Krankheitsbeginn, in der subklinischen Phase, sind die degenerativen Prozesse vorhanden^{4,45}.

Nach Art des Schädigungsmusters subkortikaler Entzündungen wird histopathologisch zwischen vier Subtypen unterschieden. Dabei wird die primär immunologisch induzierte Entmarkung (Typ I: zelluläre Mechanismen, klassische T-Zell-Reaktion; Typ II: humorale Mechanismen, Antikörper-vermittelte Autoimmunreaktion) von der direkten Störung des Oligodendrozytenstoffwechsels (Typ III: Apoptose-vermittelt; Typ IV: primäre Oligodendrozytendegeneration) differenziert⁴⁷.

Die Entstehung von Positivsymptomen (wie z.B. Kribbeln in den Fingern) wird ektopen Impulssalven, zusätzlich rekrutierten Störimpulsen bei der Weiterleitung regelhafter Impulse und der Mechanosensibilität der Axone bei bewegungsinduzierten Sensationen (Lhermitte Phänomen) zugeschrieben^{44,49}. Neben den gut beschriebenen inflammatorischen Läsionen in der weißen Substanz scheint die im MRT normal erscheinende weiße Substanz (NAWM – normal appearing white matter) ebenfalls viele Veränderungen aufzuweisen, wie beispielsweise Schäden an den Axonen und Gliazellen⁵⁰⁻⁵². Neben den oben beschriebenen pathologischen zellulären Abläufen wurde auch auf genetischer Ebene eine Veränderung bei MS-Erkrankten festgestellt. So wurde eine Hochregulation von Genen gefunden, die für den Erhalt der zellulären Homöostase verantwortlich sind⁵³ und andere, die in neuroprotektiven, aber auch pro-inflammatorischen Prozessen involviert sind⁵⁴. Dies lässt eine latente endogene inflammatorische Reaktion in der gesamten weißen Substanz des erkrankten Gehirns vermuten, die in sensibler Balance mit neuroprotektiven anti-inflammatorischen Vorgängen steht und so möglicherweise das Ausbilden von degenerierenden Läsionen beeinflusst oder sogar forciert⁵⁴. Alles in allem ist davon auszugehen, dass alle pathophysiologischen Mechanismen in

verschiedener Ausprägung in den unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose vorkommen⁴⁷. Um die Pathogenese besser zu verstehen und eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen, haben Kuhlmann et al eine Klassifikation der MS-Läsionen vorgestellt. Basierend auf dem Vorkommen bzw. Fehlen sowie der Verteilung von Makrophagen und Mikroglia (Inflammatorische Aktivität) und dem Vorkommen bzw. Fehlen von demyelinisierenden Prozessen schlagen die Autoren die Einteilung in aktive, gemischte und inaktive Läsionen mit und ohne Demyelinisierung vor⁵⁵.

1.1.3.2 Ätiologie

Während die Ätiologie der MS unbekannt bleibt^{56,57}, deuten epidemiologische Daten darauf hin, dass genetische Prädispositionen ebenso eine Rolle spielen wie Umweltfaktoren, die im Verlauf zur Krankheit führen. Dazu zählen Infektionen (vor allem mit dem Epstein-Barr Virus), Rauchen, Vitamin-D-Mangel, Schichtarbeit und Übergewicht in der Kindheit⁵⁸⁻⁶⁰. Eine Infektion mit dem EBV alleine löst die MS jedoch nicht aus, aber bei genetisch prädisponierten Menschen, bei denen die Immunantwort auf die Infektion fehlerhaft abläuft, ist das Risiko an MS zu erkranken, insbesondere bei Infektion im Erwachsenenalter, erhöht⁴. Vitamin-D wird im Zusammenhang mit MS als Umweltfaktor diskutiert, da in Skandinavien höhere Prävalenz- und Inzidenzangaben gemacht werden, als in südeuropäischen Ländern⁶¹. Vitamin D wird im Körper vor allem durch Sonneneinstrahlung auf die Haut gebildet, weshalb Sonnenexposition und daraus folgend Vitamin D als Umweltfaktor bei der Ätiologie in Studien betrachtet wurde. So war eine höhere Sonnenexposition während der Kindheit und Jugend mit einem niedrigeren Risiko an MS zu erkranken verbunden. Weiterhin war ein niedrigerer Vitamin-D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko an MS zu erkranken verbunden⁶²⁻⁶⁴. Als weiterer Umweltfaktor treten die regional unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in Erscheinung. Die in Industrieländern erhöhte Kochsalzzufuhr wird im Zusammenhang mit MS diskutiert⁶⁵. So wurde bereits eine Assoziation zwischen Kochsalzzufuhr und für MS typischen Läsionen im Tiermodell nachgewiesen. Für eine hohe Kochsalzzufuhr zeigte sich zum einen eine immun-modulatorische Wirkung⁶⁶, zum anderen eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Diese Schäden ermöglichen den Immunzellen ins ZNS einzuwandern, was, wie im Kapitel „Pathophysiologie“ beschrieben, zur Schädigung der Nervenfasern führt. Bei unbeschädigter Blut-Hirn-Schranke wird eine Migration der Immunzellen ins ZNS verhindert. Die Schäden waren geschlechtsspezifisch und traten im Versuch vor allem bei den Weibchen auf⁶⁷.

Im Gegensatz dazu scheint HDL-Cholesterin eine protektive Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke zu besitzen, sodass eine HDL-cholesterinreiche Ernährung das Risiko an MS zu

erkranken senken, beziehungsweise den Erkrankungsverlauf positiv beeinflussen könnte⁶⁸. Weitere Ernährungsfaktoren die sich in einer Studie als protektiv erwiesen haben sind Alkohol, hoher Kaffeekonsum und überraschenderweise Nikotin⁶⁰. In anderen Studien hingegen wurde Rauchen als Risikofaktor identifiziert. Raucher haben in einer Studie im Vergleich zu Nichtrauchern ein um das 1,5-Fache erhöhte (relative) Risiko an einer MS zu erkranken. In diesem Zusammenhang stieg das Risiko mit zunehmender Dosis⁶⁹. In einer anderen Studie war Rauchen mit einem erhöhten Läsionsvolumen und mit stärker ausgeprägter Hirnatrophie assoziiert⁷⁰. Außerdem scheint Rauchen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben. So erreichen Raucher einen höheren Behinderungsgrad über eine kürzere Zeitspanne als Nichtraucher. Patienten profitieren vom Einstellen des Nikotinkonsums sogar noch nach Ausbruch der Krankheit, sodass die Prävention und Reduktion von Rauchen zu einem besseren Krankheitsverlauf führen könnte⁷¹. Wie bereits im Kapitel der „Epidemiologie“ beschrieben, zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen sind im Vergleich zu Männern etwa 2-3 mal häufiger von MS betroffen⁶¹, und die Inzidenz hat sich in den letzten Jahrzehnten unter Frauen besonders deutlich erhöht²¹. Zudem zeigt sich eine unterschiedliche Penetranz der Gene, je nach dem welches Geschlecht vorliegt. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Genotyp zu einem bestimmten Phänotyp führt, ist bei Frauen höher als bei Männern – sie erkranken bei der gleichen genetischen Prädisposition häufiger⁷². Es wird diskutiert, ob eine unterschiedliche Exposition zu Umweltfaktoren die geschlechtsspezifischen Unterschiede erklären kann²¹. Möglicherweise beeinflusst die genetische Prädisposition nicht das Erkrankungsrisiko allein, sondern auch den Therapieverlauf. Vermutlich ist die therapeutische Wirksamkeit von Medikamenten mit der Expression und Mutation von Genen assoziiert, die auch in Beziehung mit der Multiplen Sklerose selbst stehen⁷².

1.1.4 Symptome

Die klinische Symptomatik der Patienten ist sehr inhomogen und hängt maßgeblich von der Lokalisation der Schädigung ab.

Je nach betroffener Region leiden die Patienten unter motorischen, sensorischen, visuellen oder Hirnstamm-Symptomen⁴, aber auch unter neurokognitiven und psychischen Beschwerden⁷³. Die Neuritis nervi optici (Optikusneuritis) ist ein klassisches Symptom bei Krankheitsbeginn⁷⁴, oft begleitet von anderen Sehstörungen oder Bulbusbewegungsschmerzen. Sensibilitätsstörungen wie Parästhesien, Taubheitsgefühle oder Schmerzen in den Extremitäten

und Gangstörungen mit belastungsabhängiger Schwäche der Beine sind andere bereits im frühen Krankheitsstadium auftretende Symptome. Während jüngere Patienten in der Frühphase oft unter einer Optikusneuritis als einzigem Symptom leiden, treten bei älteren Patienten eher Paresen, gegebenenfalls zusammen mit sensiblen Ausfällen, auf ⁷⁵. Neuropsychologische Symptome wie Fatigue und kognitive Beeinträchtigungen manifestieren sich ebenfalls bereits früh im Krankheitsverlauf. Eine amerikanische Studie zeigte, dass Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bereits nach dem ersten demyelinisierenden Ereignis (CIS) häufiger unter Fatigue litten. Das Auftreten von einer Fatigue-Symptomatik stellte sich als unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer manifesten Multiplen Sklerose heraus ⁷⁶.

Die in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als häufig mit MS assoziiert genannten Symptome lassen sich folgendermaßen einteilen: in neuropsychologische Symptome (kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue und Depression), motorische Einschränkungen und Einschränkungen der Mobilität (Spastik, Muskelschwäche, Ataxie und Tremor), Sensibilitätsstörungen und Schmerzen sowie Störungen der Blasen- und Darmfunktion sowie Störungen der Sexualität ⁷⁷. Da den neuropsychologischen Beeinträchtigungen für diese Arbeit eine besondere Bedeutung zukommt, wird in einem gesonderten Kapitel darauf im Detail eingegangen (s.u.). Motorische Symptome und Einschränkungen der Mobilität aufgrund von Symptomen wie Spastik, Parese, Ataxie und Tremor führen zu starken funktionellen Beeinträchtigungen. Eine Spastik kann von intermittierendem oder andauerndem Charakter sein und stellt sich als zum Teil schmerzhaft Zunahme des Muskeltonus mit einer Verminderung der Kraft des Muskels dar. Ataktische Störungen (Ataxie) beschreiben Beeinträchtigungen der Bewegungskoordination. Diese betreffen häufig das Gehen oder Stehen, können aber auch die obere Extremitäten betreffen und führen dann bei zielgerichteten Bewegungen (z. B. Greifen eines Glases) zum so genannten Intentionstremor ⁷⁸. Zudem können Probleme mit der Augenmotorik, dem Sprechen (Dysarthrie) und dem Schlucken (Dysphagie) auftreten. Letzteres kann zu rezidivierendem Hustenreiz und vermehrtem oralem Speichel, in ausgeprägten Fällen zu Dehydratation und Mangelernährung führen. Bei Verschlucken kann daraus eine Aspirationspneumonie resultieren und so lebensbedrohliche Ausmaße annehmen ⁷⁹. Neben den Schmerzen, die im Rahmen der Spastik auftreten, kann man weitere Arten des Schmerzes bei MS unterscheiden, die häufig auch in Kombination vorkommen und je nach Genese unterschiedlich behandelt werden. Hier kann man Schmerzen als direkte Folge der MS (Dys- und Parästhesien, akute Optikusneuritis, Kopfschmerzen), Schmerzen als indirekte Folge der MS (Gelenk- und Muskelschmerzen aufgrund von Fehlhaltungen, Kontrakturen,

Dekubitus), Schmerzen unter medikamentöser Therapie (Beta-Interferone, Glatirameracetat) und MS-unabhängige Schmerzen (Rückenschmerzen, periphere Neuropathien) aufzählen⁸⁰.

Vegetative Störungen äußern sich häufig durch Blasenstörungen (Inkontinenz, Harnverhalt, Drangsymptomatik), was in der Folge das Risiko für Harnwegsinfekte und Nierenschäden erhöht, oder durch Darmfunktionsstörungen in Form von Obstipation oder Inkontinenz⁸¹.

Störungen der Sexualität stellen sich nicht nur als alleiniges Problem des Patienten, sondern als partnerschaftliches Problem dar. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und fällt somit in den Lebensabschnitt, in dem Partnerschaften bzw. Familien geplant und gebildet werden. Die sexuelle Dysfunktionalität liegt nicht nur in der rein neurologischen Ursache begründet. Die bei MS-Patienten gehäuft vorkommenden Symptome von Depression und Angst spielen ebenfalls bei dessen Genese eine Rolle. Weiterhin muss der Einfluss des partnerschaftlichen Umgangs mit der Krankheit und die individuellen Bewältigungsstrategien in Betracht gezogen werden. Der Patient kann sich als nicht mehr gleichwertig fühlen, die Beziehung gerät aus der Balance. Er kann unter Umständen aufgrund der wechselhaften Symptomatik sich dem Partner gegenüber nur schwer erklären, was in der Folge den psychischen Druck auf den Betroffenen erhöht und somit als weitere Komponente der sexuellen Störung hinzu kommt^{82,83}.

1.1.5 Diagnose

Bei Verdacht auf Multiple Sklerose erfolgen eine Reihe von notwendigen Untersuchungen. Dazu gehören die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung inklusive der Quantifizierung der Funktionseinschränkungen mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS⁸⁴).

Paraklinische Befunde werden durch Durchführung einer Magnetresonanztomografie-Untersuchung (MRT), die Liquoruntersuchung (mittels Lumbalpunktion) und durch die Aufzeichnung evozierter Potenziale erhoben⁸⁵. Ziel der oben genannten Untersuchungen ist es, die Progression in Zeit und Raum (zeitliche und räumliche Dissemination von entzündlich-entmarkenden Herden im Zentralnervensystem) nachzuweisen und andere Krankheiten als Ursache für die sich präsentierenden Symptome ausschließen⁸⁵

1.1.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese dient dazu, die vom Patienten präsentierten Symptome sowie weitere, für MS sprechende Symptome (siehe Kapitel Symptome), zu erkennen und zu dokumentieren. Zudem sollte immer nach gegebenenfalls zurückliegenden Ereignissen von neurologischen Defiziten

gefragt werden, da so eventuell Hinweise für einen früheren Erkrankungsbeginn gefunden werden können, die zuvor möglicher Weise falsch interpretiert wurden, und so schon auf eine Dissemination in Zeit und Raum hindeuten könnten³². Da Autoimmunerkrankungen in der Familie von MS-Patienten häufiger vorliegen (27% wenn zusätzlich mindestens ein Verwandter an MS erkrankt war, sonst 15,7%), als in den Familien bei Personen ohne MS (11,7%) , sollte in der Anamnese nach dem Vorhandensein einer Autoimmunkrankheit beim Patienten oder Familienangehörigen des Patienten gefragt werden⁸⁶. Besonderes Augenmerk sollte auf die Erfragung der so genannten „versteckten“ Symptome wie Ermüdbarkeit (Fatigue), Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung sowie Schmerzen gelegt werden, da diese die Lebensqualität des Patienten entscheidend beschneiden^{87,88}, aber gleichzeitig symptomatisch gut behandelbar sind⁸⁹⁻⁹¹.

Die klinisch-neurologische Untersuchung überprüft die Funktionalität von Gehirn, Muskeln und Nerven. So können bei vorliegenden Funktionseinschränkungen weitere Hinweise gefunden werden, die für das Vorliegen einer MS sprechen. In der Untersuchung werden Reflexe, Bewegung und Koordination, Bewusstsein und Sprache, Sensibilität, Psyche, vegetative- und Hirnnervenfunktionen getestet^{92,93}. Die in der klinischen Untersuchung festgestellten neurologischen Dysfunktionen und die gegebenenfalls in der Anamnese ermittelten vergangenen neurologischen Ausfälle können bereits auf die räumliche und zeitliche Dissemination schließen lassen.

1.1.5.2 Bewertungsscores

Wenn der Verdacht auf Multiple Sklerose gegeben ist, sollen die Funktionseinschränkungen der Patienten genauer eruiert und dokumentiert werden. Dies geschieht mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) und mittels Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Diese Testinstrumente dienen außerdem zur Verlaufskontrolle bei bereits gestellter Diagnose und erlauben es bei mehrfachen Erfassens der Funktionseinschränkungen über längere Zeit den Krankheitsverlauf zu dokumentieren und den Therapieerfolg zu beobachten^{94,95}.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die von Kurtzke entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS) beurteilt den Behinderungsgrad der MS-Patienten. Die dabei untersuchten funktionellen Systeme sind Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen und zerebrale Funktionen⁸⁴. Die jeweiligen funktionellen Systeme werden

einzelnen hinsichtlich ihrer Einschränkungen auf einer Skala von 0 bis 5 beziehungsweise 6 bewertet, wobei Grad 0 einer normalen Funktion entspricht und Grad 5 beziehungsweise 6 einem vollständigen Funktionsverlust im jeweiligen funktionellen System gleichkommt. Zusätzlich zu den oben genannten funktionellen Systemen wird die Gehstrecke, die der Patient zurücklegen kann, in die Bewertung mit einbezogen. Der EDSS-Gesamtscore ergibt sich dann unter der Zusammenschau der einzelnen evaluierten funktionellen Systeme und der Gehstrecke. Der Score beginnt bei 0,0, was keinen neurologischen Auffälligkeiten entspricht, und endet bei 10,0, also dem Tod durch Multiple Sklerose⁹⁶. In einigen Studien zeigt der EDSS zwar eine gute Validität⁹⁷⁻⁹⁹, doch wird auch auf die Schwächen des Tests, speziell bei der Interrater-Reliabilität, das heißt bei der Übereinstimmung beim Bewerten desselben Patienten durch verschiedene Untersucher, hingewiesen. Und auch bei der Intrarater-Reliabilität, das heißt die Übereinstimmung bei mehrfacher Anwendung desselben Untersuchers zu verschiedenen Zeitpunkten, zeigten sich differente Resultate. Folglich kommt es bei der Durchführung des EDSS durch mehrere Untersucher bzw. durch mehrfache Untersuchungen durch denselben Untersucher zu sehr abweichenden Bewertungen des Schweregrads der MS beim jeweiligen Patienten^{99,100}. Zudem scheint der EDSS vor allem in den niedrigen und den hohen Skalenwerten Probleme zu haben, Veränderungen in den funktionellen Systemen zu erfassen. Das heißt erst recht stark ausgeprägte neurologische Defizite schlagen sich durch eine Veränderung des EDSS-Wertes nieder. Leichte Veränderungen der neurologischen Defizite bleiben vom Test unbemerkt. Der Test zeigt also eine niedrige Sensitivität die Veränderungen in den funktionellen Systemen, speziell in hohen und niedrigeren Skalenwerten, zu erfassen^{99,101-103}.

Multiple Sclerosis Functional Composite

Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) besteht aus drei Einzeltests und dient der Beurteilung des Schweregrades der Behinderung bei MS. Es werden die Funktionalität der unteren beziehungsweise oberen Extremität und kognitive Funktionen erfasst. Die drei Einzeltests sind der Timed-25-Foot Walk, 9-Hole Peg Test und der Paced Auditory Serial Addition Test. Die drei Tests wurden bei der Entwicklung des MSFC als standardisiertes Testverfahren durch die Task Force on Clinical Outcomes Assessment 1994 als die geeignetsten Tests zur Beurteilung der Funktionssysteme ausgewählt^{104,105}. Um die Funktionalität der unteren Extremität zu erfassen wird bei dem Timed-25-Foot Walk (T25-FW) die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um circa 7,6 Meter zu Fuß zurück zu legen. Der Patient läuft

die Distanz zwei Mal und der Mittelwert aus den beiden Messungen ergibt das Testergebnis ¹⁰⁶. Zur Beurteilung der Feinmotorik wird der 9-Hole Peg Test (9-HPT) durchgeführt. Dabei muss der Patient neun Stifte in ein Steckbrett stecken und wieder herausziehen. Die dafür benötigte Zeit in Sekunden wird für jede Hand zwei Mal gemessen. Aus den vier Messwerten wird der Mittelwert gebildet und als Testergebnis eingetragen ¹⁰⁶. Die kognitiven Defizite schließlich werden durch den Paced Auditory Addition Test (PASAT) evaluiert. Dabei hört der Patient eine Reihe von Zahlen, alle drei Sekunden eine, von denen er jeweils die zwei zuletzt gehörten addieren muss und die Summe dem Testaufseher mitteilt. Bei der Durchführung des Tests hört der Proband insgesamt 61 Zahlen und kann so auf maximal 60 korrekte Antworten kommen. Die Anzahl der korrekten Antworten ergibt das Testergebnis und zeigt die kognitive Leistungsfähigkeit an ¹⁰⁶. Die Ergebnisse der drei Einzeltests bilden den MSFC-Score, mit dessen Hilfe Veränderungen der Funktionsfähigkeit des MS-Patienten im zeitlichen Verlauf aufgedeckt werden können. Eine Verbesserung in einem Einzeltest und eine gleichzeitig vorliegende Verschlechterung in einem anderen Einzeltest können sich gegenseitig aufheben. Eine Veränderung in gleich mehreren Einzeltests hat einen stärkeren Einfluss auf den Gesamtscore, als die Veränderung in nur einem einzelnen Einzeltest ¹⁰⁶. Veränderungen der MSFC-Werte im Vergleich zu vorigen MSFC-Werten werden als neurologische Veränderung interpretiert, wobei eine Verschlechterung des MSFC-Wertes einer neurologischen Verschlechterung gleichkommt ¹⁰⁷. Da die drei Einzeltests keine einheitliche Operationalisierung aufweisen, nämlich Sekunden zum einen, und die Anzahl der korrekten Antworten zum anderen, werden die Testergebnisse in Z-Scores umgewandelt. Die Z-Scores der Einzeltests ergeben den MSFC-Score ¹⁰⁶. Um Veränderungen im Krankheitsverlauf aufzudecken wird dem MSFC eine gute Validität, Reliabilität und Sensitivität ausgestellt. Um die Validität zu beurteilen, wird der EDSS herangezogen. Zwischen diesen beiden Tests, also zwischen dem MSFC und dem EDSS, zeigte sich eine starke Korrelation. ^{104,107,108}. Die stärkste Korrelation mit der EDSS zeigt sich bei den ebenfalls die Motorik messenden T25-FW und 9-HPT. Da der PASAT die kognitiven Defizite misst, die im EDSS nicht erfasst sind, zeigt sich hier die geringste Korrelation ^{104,107,109}. Mit dem PASAT als Teil der Testbatterie wird durch den MSFC also eine Kategorie der durch MS verursachten Behinderungen erfasst, nämlich die der kognitiven Defizite, die durch den EDSS nicht erfasst wird ¹¹⁰. Der MSFC scheint hinsichtlich der Veränderungen der Funktionalität des MS-Patienten eine höhere Sensitivität aufzuweisen als der EDSS und diesem somit überlegen zu sein ^{96,104,111,112}.

1.1.5.3 Magnetresonanztomographie

Die Diagnose kann zwar formal aufgrund der Klinik des Patienten allein gestellt werden, sollte aber nach einer Empfehlung des Internationalen Gremiums zur Diagnostik von MS von einer Kernspintomografie des zentralen Nervensystems (ZNS) unterstützt werden ³³. Durch die Entzündungsprozesse im ZNS entstehen ebendort Läsionen, die in dieser Untersuchung als cerebrale und spinale Läsionen nachgewiesen werden können. Dies zeigt einen Krankheitsprozess sowohl im Frühstadium, als auch dann, wenn der klinisch-neurologische Zustand des Patienten stabil ist ⁷². Die von dem Gremium erarbeiteten sogenannten „McDonald-Kriterien“³³ wurden bereits mehrfach überarbeitet und aktualisiert ¹¹³. Die Anwendung der McDonald-Kriterien im klinischen Alltag hat dazu geführt, dass die Krankheit früher diagnostiziert und dadurch früher behandelt werden kann ^{113,114}. Mit einer Sensitivität von 95% deckt die MRT-Untersuchung pathologische Veränderungen des ZNS bei MS-Patienten auf ¹¹⁵ und hat daher bei der Diagnosestellung einen hohen Stellenwert. Es soll bei Verdacht auf MS und nach einem Jahr eine MRT-Untersuchung des Kopfes durchgeführt werden. Zur Diagnosestellung wird außerdem das Rückenmark auf Läsionen untersucht ¹¹⁶.

Das Prinzip der Magnetresonanztomografie und die spezifische Anwendung bei Multipler Sklerose

Die MRT ist eine Methode, um den Spin der Atomkerne sichtbar zu machen.

Der Spin ist der Eigendrehimpuls der Protonen und anderer subatomarer Teilchen (z.B. Elektronen), der mit der positiven Ladung des Wasserstoffprotons ein magnetisches Feld erzeugt. Wird ein starkes Magnetfeld angelegt, ändert sich die im Naturzustand zufällige Lage der Protonen im Raum und die Kernspinachsen richten sich entlang der Feldlinien des Magnetfeldes aus. Die dabei vollführten Kreiselbewegungen um die Feldlinien herum nennt man Präzession ¹¹⁷. Wird nun ein Hochfrequenzimpuls senkrecht auf das Magnetfeld eingestrahlt, werden die Protonen von ihrer eigentlichen Ausrichtung ausgelenkt und ihre Kreiselbewegungen synchronisieren sich, die so genannte Phasenkohärenz ¹¹⁷. Wird nun der Hochfrequenzimpuls beendet, fehlt die ablenkende Kraft. Die Protonen kehren in den ursprünglichen Zustand zurück und richten sich wieder entlang des Magnetfeldes aus. Dies wird Relaxation genannt ¹¹⁸. Dabei können Signale gemessen werden, die die Grundlage der Visualisierung bilden. Von der Gewebeart hängt ab, wie lange die Wasserstoffprotonen für ihre erneute Ausrichtung brauchen, sodass die resultierenden Relaxationszeiten die verschiedenen errechneten Bildkontraste ergeben ¹¹⁷.

Es werden zwei Relaxationszeiten unterschieden. Zum einen die T1-Relaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxation), bei der die Signale der Neuausrichtung der Protonen entlang des Magnetfeldes gemessen werden, und zum anderen, die T2-Relaxationszeit (Spin-Spin-Relaxation), die den Übergang der Wasserstoffprotonen aus der Phasenkohärenz in ihren Ursprungszustand durch Abschalten des Hochfrequenzimpulses bezeichnet ¹¹⁸. Der Hochfrequenzimpuls kann durch die Veränderung unterschiedlicher Parameter wie der Repetitionszeit, Echozeit und Inversionszeit beeinflusst werden. Abhängig von der Fragestellung können so durch die Veränderung der Messparameter verschiedene MRT-Sequenzen angefertigt werden, die unterschiedliche Kontraste je nach Gewebeart erzeugen ¹¹⁷. Die Untersuchungsmethode des MRT nutzt die Tatsache, dass unterschiedliche Gewebearten unterschiedliche Mengen Wasser enthalten, was die Differenzierung von verschiedenen Gewebearten ermöglicht ¹¹⁷. Die T1- und T2-Relaxationszeiten sind ausschlaggebend für den errechneten Bildkontrast und somit für die Interpretation des durch die MRT-Untersuchung erhobenen Befundes ¹¹⁸. In der T1-Wichtung erscheinen Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Liquor dunkel (hypointens) und fetthaltige Gewebe hell (hyperintens). In der T2-Wichtung verhält es sich umgekehrt, sodass hier Flüssigkeiten, sowie flüssigkeitshaltige Strukturen, wie zum Beispiel die mit Liquor gefüllten Ventrikel hell, also hyperintens erscheinen. Bleibende Schäden (chronische Läsionen) stellen sich in der T1-Wichtung als hypointens dar. Durch die Verwendung von Gadolinium als Kontrastmittel kann dieses Signal bei neuen Läsionen verstärkt und somit besser beurteilt werden. Die Läsionen, in denen entzündliche Prozesse aktiv sind, reichern meist über 4-6 Wochen lang das Kontrastmittel aufgrund einer geschädigten Blut-Hirn-Schranke an und stellen sich so als hyperintense Herde dar ⁷². Neu entdeckte aktive Läsionen dienen als Indiz für Krankheitsaktivität, weshalb eine MRT-Untersuchung mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden soll ³². In der T2-Wichtung hingegen erscheinen die typischen MS-Läsionen mit einer ovalen bis runden Form und erscheinen hyperintens ¹¹⁸. Zwar ist eine spinale MRT-Untersuchung weniger sensitiv als eine zerebrale MRT-Untersuchung, allerdings ist sie zur Differenzialdiagnostik nützlich. Die Kombination aus zerebralen und spinalen Läsionen bestärkt die Diagnose einer MS ¹¹⁸.

Grundlagen der funktionellen Kernspintomografie

Die Methode der funktionellen Kernspintomografie soll den Kontrast zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen darstellen. Dies kann durch verschiedene Verfahren erreicht werden: exogene Kontrastmittel, perfusionsbasierte Methoden oder BOLD-fMRT. Von diesen hat sich

die BOLD-fMRT in der funktionellen Hirnforschung durchgesetzt, da sie den stärksten Kontrast unter den nichtinvasiven Methoden erbringt ¹¹⁹.

Hierbei fungiert der Blutfluss als „endogenes Kontrastmittel“ zur Darstellung von funktionellen Bildern. Dafür wird der BOLD-Effekt („blood oxygen level dependency“) ausgenutzt, dessen Ursache die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Blut sind ¹¹⁹. Der Sauerstoff wird an das Eisenatom einer Hämgruppe allosterisch gebunden. Jedes Hämoglobinmolekül besteht aus vier Hämgruppen und enthält somit insgesamt vier Eisenatome. Ein vollständig mit Sauerstoff gesättigtes Hämoglobinmolekül (Oxyhämoglobin) besitzt durch vollständig gepaarte Elektronen diamagnetische Eigenschaften. Dadurch übt es kaum Einfluss auf die Relaxationszeit der umgebenden Protonen aus. Wird ein Sauerstoffmolekül von einer der vier Hämgruppen abgegeben, befinden sich ungepaarte Elektronen in der Hülle des Eisenions, wodurch paramagnetische Eigenschaften entstehen, die die Relaxationszeit verkürzen und so zu einer MR-Signalveränderung führen ¹¹⁹. Da durch den erhöhten Metabolismus aktivierter Neuronen die Sauerstoffkonzentration sinkt, wäre eine lokale Verminderung des MR-Signals zu erwarten. Doch wenn ein spezifisches Hirnareal aktiviert wird, kommt es hier nach kurzer Verzögerung zur Gefäßdilatation und einer entsprechend erhöhten Durchblutung („functional hyperemia“). Dadurch kommt es nach einer zunächst verminderten Sauerstoffkonzentration zu einer stark erhöhten Sauerstoffanreicherung im entsprechenden aktiven Areal. Ursächlich dafür werden Interaktionen zwischen Neuronen und Astrozyten vermutet, die wiederum gefäßdilatierende Metabolite, wie z.B. EETs (Epoxyeicosatriensäuren), freisetzen ¹²⁰. Der lokale Blutfluss zeigt somit nach Aktivierung von Neuronenverbänden einen typischen zeitlichen Verlauf, in Form einer hämodynamischen Antwortfunktion (HRF – „hemodynamic response function“). Mit einer Verzögerung von vier Sekunden setzt der überkompensatorische Blutfluss ein. Diese im MR-Bild als Signalanstieg sichtbare Aktivierung fällt schnell wieder ab und endet in einer kurzen Phase der „Deaktivierung“, bevor sich wieder ein Gleichgewicht zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin einstellt ¹¹⁹.

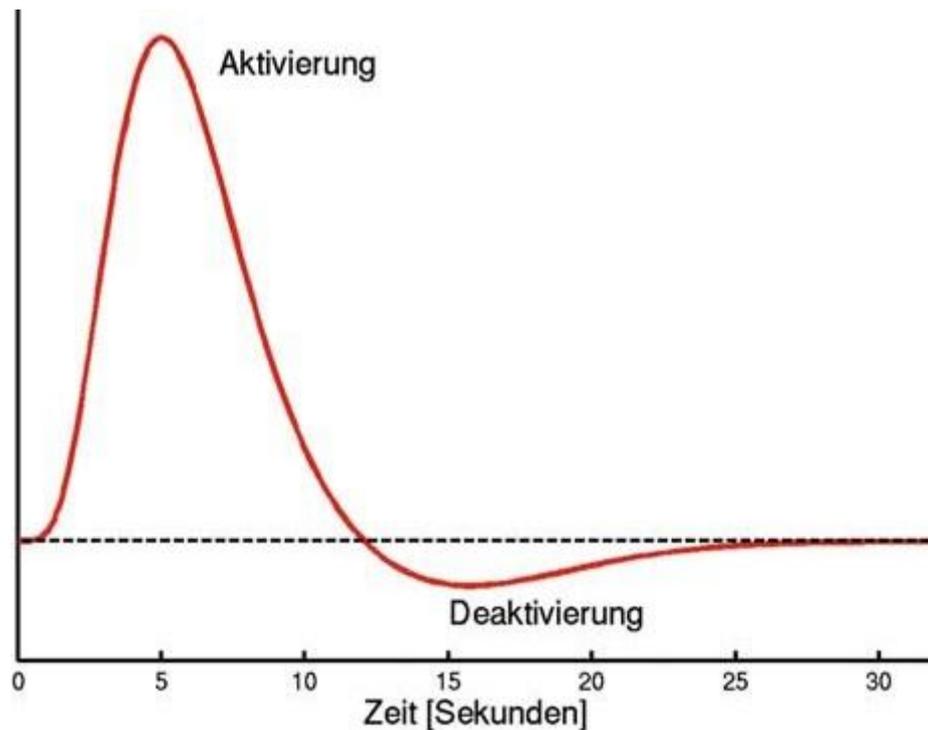


Abbildung 2 Hämodynamische Antwortfunktion¹¹⁹

Je nach Fragestellung können verschiedene Varianten des fMRT genutzt werden. Dabei sind das block-design und das event-related-design die beiden bedeutendsten Modi. Sie unterscheiden sich in der Art der Darbietung des jeweiligen Stimulus. Das Prinzip des block-designs ist, dass die Stimuli in längeren Blöcken von z.B. 30 Sekunden Dauer präsentiert und die jeweiligen BOLD-Kurven aufsummiert werden. In der einfachsten Variante gibt es dann nur zwei Zustände, nämlich „aktiviert“ und „ruhend“. Der Vorteil liegt darin, dass so über einen größeren Zeitraum die aktivierten Areale erfasst werden und sich so durch das Aufsummieren der BOLD-Kurven verbesserter Signal- zu Rausch-Verhältnis erzielt werden kann. Ein Nachteil des block-designs ist jedoch, dass jede zeitliche Information zu einer Reaktion und somit der Aktivierung verloren geht. Daher ist das block-design nicht für jede Fragestellung geeignet¹²¹. Das Prinzip des event-related-designs ist, dass der Stimulus dem Probanden jeweils nur kurz präsentiert wird, aber zwischen jedem Stimulus längere Pausen liegen. So erhält man eine möglichst vollständige BOLD Signalkurve im Verlauf. Durch eine aperiodische Präsentation der einzelnen Stimuli werden die Störfaktoren der Habituation und Antizipation vermieden¹²¹. Die Länge eines Experiments kann durch eine Verkürzung der Pausen zwischen den einzelnen Stimuli reduziert werden. Die Pausen, die sogenannten Inter-Trial-Intervalle (ITI), sind häufig kürzer als die hämodynamische Reaktion. Die durch verschiedene Reize hervorgerufenen, benachbarten hämodynamischen Reaktionen überlappen sich dabei, was zu einem Verlust der Power führt. Um diesen Verlust auszugleichen, gibt die Möglichkeit des „jittering“ und des

„counterbalancing“. Jittering bedeutet, dass ITIs von verschiedener Länge verwendet werden, was dazu führt, dass sich die hämodynamischen Reaktionen in unterschiedlichen Ausmaßen überlappen. Durch Abtasten kann dann die BOLD-Signalkurve mit großer Genauigkeit dargestellt werden ¹²². Beim counterbalancing werden alle Stimuli in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Dabei soll der durch den vorangegangenen Stimulus hervorgerufene Effekt eliminiert werden ¹²³.

In dieser Arbeit wurden die zu bearbeitenden SDMT-Aufgaben in Blöcken von jeweils 30 Sekunden präsentiert. Demzufolge kam hier ein block design zur Anwendung. Darüber hinaus wurde für die Datenerhebung das echo planar imaging (EPI) als MR-Sequenz verwendet. Diese spezielle Sequenz ermöglicht es, MRT-Bilder mit hoher Geschwindigkeit aufzunehmen, was diese Sequenz für die funktionelle Bildgebung besonders interessant macht. So kann die Hirnaktivität mit hoher zeitlicher, aber nur mit geringer örtlicher Genauigkeit abgebildet werden. Durch die extrem schnelle Umschaltung des x- und y-Gradienten bei diesem Vorgang kommt die typische Lautstärkebelastung der EPI-Sequenz zustande ¹¹⁹.

1.1.5.4 Evozierte Potenziale

Durch die Nutzung der elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden können klinisch stumme Läsionen aufgedeckt werden, die in der klinisch-neurologischen Untersuchung nicht feststellbar sind ⁷². Mittel evozierter Potenziale (EP) wird die Leitgeschwindigkeit von Nerven gemessen und so Hinweise für eine mögliche Demyelinisierung gefunden ¹²⁴. Bei der Untersuchung wird durch Reizung des Auges, Ohres oder eines peripheren Nerven ein Signal an der Großhirnrinde ausgelöst, das durch das Anlegen einer Elektroenzephalografie (EEG) gemessen werden kann. Fällt diese Reizantwort aufgrund von Demyelinisierung verzögert aus, so deutet dies auf eine strukturelle Schädigung wie zum Beispiel bei einer MS hin ¹²⁴. Bei der Untersuchung mittels visuell evozierten Potentialen (VEP) wird die Reizantwort des Sehnervens gemessen, welcher bei MS-Patienten oft geschädigt ist und somit eine verzögerte Reizantwort zeigt. Bei demyelinisierenden Erkrankungen sind die VEP die sensitivsten EP ¹²⁴. Etwa 30% der Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom und über 50% der Patienten mit manifester MS weisen verzögerte VEP auf ¹²⁵. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Verdacht auf MS und zusätzlich abnormen VEP das Risiko eine manifeste MS zu entwickeln höher ist als bei Patienten mit normalem VEP. Das relative Risiko ist bei vorliegenden abnormen VEP 2,5-fach bis 9-fach höher ¹²⁶. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) werden durch die Stimulation von Nervus tibialis und Nervus medianus gemessen. ¹²⁴. Bei etwa 80% der MS-Patienten lassen sich hier verzögerte Reizantworten nachweisen ⁷². Zusätzlich zu den VEP und

SEP sollen bei der MS-Diagnostik die motorisch evozierten Potentiale (MEP) untersucht werden ⁷⁷. Durch Aktivierung von für die Motorik zuständigen Nervenzellen im Gehirn über einen Magnetimpuls über dem Kopf wird die Reizantwort in Form von Muskelzuckungen in Armen und Beinen ausgelöst. Eine verzögerte Reizantwort, d.h. eine verlängerte Zeit zwischen auslösendem Impuls über dem Kopf und Muskelkontraktionen, offenbart Leitungsstörungen. Diese können so schwerwiegend sein, dass die Reizantwort komplett fehlen kann ¹²⁷.

1.1.5.5 Labordiagnostik

Bei biochemischen Prozessen fallen Stoffe an, die als medizinische Biomarker in Körperflüssigkeiten zur Diagnostik und zur Kontrolle des Therapieerfolgs gemessen werden können ¹²⁸. Dies kann man sich auch im Rahmen der MS-Diagnostik zu Nutze machen. Besteht der Verdacht auf eine MS, wird zur Abgrenzung gegenüber anderer Erkrankungen eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis empfohlen ¹²⁹. Verschiedene Marker des pathologischen Befundes weisen auf MS hin. So findet sich typischerweise eine leichte bis mäßige Pleozytose, also erhöhtes Vorkommen von Leukozyten, zumeist Lymphozyten, im Liquor cerebrospinalis ⁷². Im Normalbefund finden sich Werte um 4/ μ l, während bei MS-Patienten Werte bis 35/ μ l gefunden werden können. Neben den Leukozyten kann ein erhöhter Albumin-Quotient auf eine Pathologie hindeuten ¹²⁸. Entzündliche Prozesse wie sie bei MS vorliegen, können Ursache einer solchen Schädigung der Blut-Liquor-Schranke sein und zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Blutbestandteile führen. Der Albumin-Quotient wird aus dem Verhältnis von Albumin im Blutserum und dem Albumin im Liquor gebildet ¹³⁰. Ein weiterer Marker im Liquor ist das Vorkommen von Immunglobulinen, vor allem der Klasse G ¹²⁸. Diese Antikörper können bei beschädigter Blut-Liquor-Schranke aus dem Blutkreislauf in den Liquor übertreten, aber auch durch intrathekale IgG-Synthese im Liquor produziert werden. Zur Unterscheidung dieser beiden Vorgänge wird das Reiber-Diagramm herangezogen ¹²⁸. Dabei werden sowohl Albumin-, als auch Immunglobulin-Quotient (IgG im Blut im Verhältnis zu IgG im Liquor) in ein Schema aufgetragen. Ist der Immunglobulin-Quotient erhöht, deutet dies auf eine intrathekale Produktion hin. Sind sowohl der Immunglobulin-Quotient als auch der Albumin-Quotient erhöht, kann dies als Störung der Blut-Liquor-Schranke interpretiert werden. Sind beide Quotienten erhöht, aber der Immunglobulin-Quotient zeigt eine deutlichere Erhöhung, so weist dies auf eine Störung der Blut-Liquor-Schranke mit gleichzeitiger intrathekaler IgG-Synthese hin ¹³⁰. Eine weitere Methode das Vorkommen von Immunglobulinen im Liquor als einen entzündlichen Prozess im Zentralnervensystem (ZNS) zu identifizieren, ist die Untersuchung des Verteilungsmusters der Immunglobuline

(oligoklonale Banden, OKB) im Liquor und im Blutserum. Mittels Elektrophorese können die verschiedenen Immunglobuline ihrer Ladung nach aufgetrennt werden und zeigen sich dann als schmale Bänder. Wenn ein entzündlicher Prozess des ZNS vorliegt, werden im Liquor Banden gefunden, die im Blutserum nicht vorliegen¹³⁰. Bei 60-70% der Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und bei über 90% der Patienten mit gesicherter MS werden zwei oder mehr OKBs im Liquor nachgewiesen^{125,131}. In Studien wurde beobachtet, dass ein Nachweis von OKBs bei Patienten mit KIS mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, einen weiteren Schub beziehungsweise eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln und eine höhere Stufe auf der EDSS zu erreichen, als Patienten bei denen keine OKBs nachgewiesen wurden^{132,133}. Werden intrathekal synthetisierte Immunglobuline und OKBs im Liquor gefunden unterstützt dies zwar den Verdacht einer MS, ist aber keineswegs beweisend. Denn andere Entzündungen des ZNS zeigen ebenfalls solche Befunde in der Liquoruntersuchung, wie zum Beispiel zu 80 %-90 % bei Neuroborreliose, zu 90 %-95 % bei Neurosyphilis, zu 75 %-90 % bei Sjögren-Syndrom und zu 40 %-70 % bei Neurosarkoidose¹³⁴. Zudem findet sich bei etwa 94% der Patienten mit gesicherter MS die sogenannte MRZ-Reaktion. Diese Reaktion beschreibt die Synthese von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren im Liquorraum¹²⁸. Anhand der Liquordiagnostik lassen sich also Differentialdiagnosen ausschließen und der Verdacht auf eine Multiple Sklerose erhärten.^{32,135}

1.1.5.6 Diagnosekriterien

Es reicht nicht aus die Diagnose MS bei neurologisch symptomatischen Patienten anhand eines einzelnen diagnostischen Tests oder eines bestimmten klinischen Untersuchungsbefundes zu stellen. Daher sollen Diagnosekriterien verwendet werden, die verschiedene Untersuchungsbefunde kombinieren und so zu einer validen Diagnose führen. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie spricht für diesen Zweck in ihrer aktuellen Leitlinie eine Empfehlung zur Verwendung der McDonald-Kriterien aus⁷⁷.

Diese Kriterien wurden erstmals im Jahr 2000 durch eine internationale Expertengruppe (International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis) ausgearbeitet. Sie sollten die früher verwandten Kriterien nach Poser¹³⁶ und Schumacher¹³⁷ ersetzen und neue Forschungsergebnisse integrieren³³.

So wurde die bildgebende Untersuchung der MRT in das Diagnoseschema aufgenommen und die Vereinheitlichung von Begriffen und Definitionen angestrebt. Es zeigte sich, dass die McDonald-Kriterien eine hohe Sensitivität (74 % - 83 %) und Spezifität (83 % - 76 %) aufwiesen, den Krankheitsprozess voraussagen^{27,114}. Je früher die Therapie der MS begonnen

werden kann, desto besser kann der Krankheitsverlauf des Patienten beeinflusst werden. Daher ist eine frühe Diagnose für einen guten Behandlungsverlauf von Bedeutung¹³⁸. Mithilfe der McDonald-Kriterien von 2001 konnte im Vergleich zu den Poser-Kriterien MS früher diagnostiziert werden, was sich in einer Verdopplung der diagnostizierten MS-Fälle bereits im ersten Jahr nach ihrer Einführung zeigte^{27,114}. Angesichts des fortschreitenden Erkenntnisgewinns durch die MS-Forschung wurden die McDonald-Kriterien in den Jahren 2005, 2010 und 2017 überarbeitet. So wurde im Vergleich zu den älteren Versionen der MRT-Untersuchung bei der Diagnostik eine größere Rolle eingeräumt und die Anwendung der Kriterien vereinfacht^{32,33,85,113}. Die Diagnose MS wird gestellt, wenn die McDonald-Kriterien erfüllt und Differentialdiagnosen ausgeschlossen sind. Während unter den McDonald-Kriterien von 2001 beziehungsweise 2005 ein positiver Liquorbefund noch die Anforderungen an einen MRT-Befund reduzierte (nur 2 oder mehr mit MS vereinbare Läsionen im MRT), war die weitere Reduzierung der Anforderungen an einen MRT-Befund unter den McDonald-Kriterien von 2010 nicht länger vorgesehen. Nach der Revision von 2017 bekam die Liquoruntersuchung jedoch wieder größere Bedeutung. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass OKBs ein unabhängiger Prädiktor für das Risiko einer zweiten Attacke bei Patienten mit KIS darstellen¹³⁹⁻¹⁴². So ist es nach Überarbeitung durch die Arbeitsgruppe The International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis und Miteinbeziehung der neuen Erkenntnisse in der aktuellen Version der McDonald-Kriterien möglich, bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom, oder der klinischen beziehungsweise im MRT nachgewiesenen räumlichen Dissemination, bei Vorliegen von OKBs im Liquor, die Diagnose Multiple Sklerose zu stellen¹¹³. Ist das Kriterium der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt, so kann ein Liquorbefund von vorhandenen OKB dieses erfüllen. Zur Diagnosestellung muss die räumliche und zeitliche Dissemination nachgewiesen werden. Seit der Version von 2010 fußen die Anforderungen zum Nachweis einer räumlichen Dissemination auf den von Swanton et al. entwickelten, vereinfachten Kriterien¹⁴³. Diesen Kriterien zufolge kann eine räumliche Dissemination mit mindestens einer T2-gewichteten Läsion in mindestens zwei von vier MS-typischen Regionen (juxtakortikal, periventrikulär, infratentorial, spinal) nachgewiesen werden. In einem Vergleich zum Nachweis einer räumlichen Dissemination wiesen die Swanton-Kriterien eine höhere Sensitivität als die McDonald-Kriterien von 2005 auf, nämlich 72% (Swanton) gegenüber 60% (McDonald). Die Spezifität unterschied sich dabei mit 88% und 87% kaum voneinander¹⁴⁴. Bei Patienten mit supratentorialen, infratentorialen oder spinalen Syndromen können in der aktuellen Version von 2017 symptomatische Läsionen zum Nachweis der räumlichen oder zeitlichen Dissemination genutzt werden. Kortikale bzw. juxtacortikale Läsionen können nun ebenfalls zum Nachweis

der räumlichen Dissemination hinzugezogen werden ¹¹³. Um die zeitliche Dissemination nachzuweisen, reicht der Fund einer neuen Läsion in der T2-Wichtung in einer MRT-Untersuchung aus, wenn gleichzeitig eine weitere Läsion aus einer vorherigen MRT-Untersuchung bekannt ist ³². Noch in den vorherigen Ausführungen der McDonald-Kriterien wurden Zeiträume verlangt, die zwischen ersten klinischen Beschwerden und MRT-Referenzuntersuchung liegen sollten. Diese sind mittlerweile hinfällig ^{33,85}. Wenn parallel asymptomatische Gadolinium-anreichernde und nichtanreichernde Läsionen vorkommen, ist der Nachweise für die zeitliche Dissemination gegeben ³².

So kann bei Patienten mit erstmalig auftretendem neurologischen Defizit und Fehlen des zeitlichen Verlaufs, wie es bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom der Fall ist, durch oben ausgeführte Nachweise der räumlichen und zeitlichen Dissemination bereits bei Präsentation des KIS die Diagnose einer MS gestellt werden ^{113,145}. Eine rein klinische Diagnosestellung ist nichtsdestotrotz nach wie vor möglich ³².

Klinische Präsentation	Läsionen	Zusätzliche Parameter, die für eine MS-Diagnose gegeben sein müssen
Schubförmige MS („relapsing-remitting“, RRMS)		
1	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	≥ 2
2	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1 ¹
3	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1
4	1 klinisch nachgewiesener Schub	≥ 2
5	1 klinisch nachgewiesener Schub	1
Primär progrediente MS (PPMS)		
6	≥ 1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schübe	Zutreffen von mindestens zwei der folgenden drei Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine T2-Läsion periventriculär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell • mindestens 2 T2 Läsionen im spinalen MRT • Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor

¹ sowie historische Indizien für einen früheren Schub basierend auf einer eindeutig lokalisierbaren Läsion

Abbildung 3 Revidierte McDonald-Kriterien¹¹³

1.1.6 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen eine Reihe von Krankheiten in Frage, die bei Verdacht auf Multiple Sklerose ausgeschlossen werden müssen. Dabei spielen neben das Zentralnervensystem betreffende Infektionskrankheiten, wie Neurosyphilis, Neuroborreliose oder HIV-Infektion, auch andere chronisch-entzündliche Krankheiten, wie Kollagenosen oder Vaskulitiden eine Rolle. Weiterhin sind andere entzündlich-demyelinisierende Erkrankungen, wie Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom), akut disseminierte/demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), Balos konzentrische Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis concentrica) und die diffus disseminierte Sklerose (Schilder-Krankheit; Encephalitis periaxialis diffusa) abzuklären. Auch Stoffwechselkrankheiten aus der Gruppe der Leukodystrophien

müssen berücksichtigt werden, da sie in bildgebenden Untersuchungen zu MS-ähnlichen Befunden führen können. Neben den Stoffwechselkrankheiten kann auch ein Mangel an Vitamin B12 in der Ausprägung einer Funikulären Myelose die Symptome einer Multiplen Sklerose imitieren. Schließlich muss noch in Betracht gezogen werden, dass auch psychiatrische Erkrankungen für die vorliegenden Symptome verantwortlich sein können ¹⁴⁶.

1.1.7 Therapie

Eine kausale Therapie gibt es nicht. Daher ist die möglichst lange Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität ein wichtiges Ziel aller Therapieansätze.

Die Stufentherapie der MS unterteilt sich in die verlaufsmodifizierende Therapie und die Schubtherapie und orientiert sich am Krankheitsverlauf, d.h. an der klinischen Manifestationsform der MS. Neben der Stufentherapie werden mit der symptomatischen Therapie die Folgen von MS behandelt ¹⁴⁷.

1.1.7.1 Verlaufsmodifizierende Therapie

Therapie des akuten Schubes

Die Behandlung des akuten MS-Schubes erfolgt mit Glukokortikosteroiden (GKS) und ist als Therapiestandard etabliert ^{148,149}.

Eine schnelle Reduktion der Symptome und ein deutlicher Rückgang der kontrastmittelanreichernden Herde im MRT wird durch eine kurze, intravenöse Applikation von hochdosiertem Methylprednisolon (Pulstherapie) von täglich 1g über 3 bis 5 Tage erzielt ^{150,151}. Das Cortison wirkt dabei antiinflammatorisch und verändert die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, sodass weniger Entzündungszellen diese passieren können ¹⁵². Ist der erste Therapieversuch mit 1000 mg Methylprednisolon nicht erfolgreich gewesen, kann die Schubtherapie als Eskalationstherapie ausgeweitet werden.

Sollten auch nach zwei Wochen die entsprechenden Symptome noch immer von relevanter Ausprägung vorliegen, ist ein zweiter Therapieversuch mit ultrahochdosiertem intravenös appliziertem Methylprednisolon (z.B. 2000 mg) über drei bis fünf Tage indiziert ¹⁵³.

Führt auch die ultrahochdosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht zur Beendigung des akuten Schubes, kann die Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA) durchgeführt werden ¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

Bei 42% der MS-Patienten ist in einer Studie nach der Behandlung eine Besserung der Symptomatik zu verzeichnen gewesen ¹⁵⁸. Andere Beobachtungen zeigen, dass der Therapieerfolg eines Schubes, der durch GKS-Pulstherapie nicht zu behandeln ist, bei bis zu

70% liegt, wenn der Beginn des Schubereignisses nicht länger als 6 Wochen vor Durchführung der PE zurückliegt ^{159,160}. Aufgrund der möglichen Komplikationen sollte die Eskalationstherapie des akuten Schubes nur in spezialisierten MS-Zentren erfolgen ¹⁶¹.

Immunmodulatorische Basistherapie

Das Grundprinzip der verlaufsmodifizierenden Therapie ist das Verzögern der Progression der Krankheit im Sinne einer Verlangsamung der Verschlechterung bereits bestehender neurologischer Dysfunktionen beziehungsweise das Verhindern von neuauftretenden Defiziten. Die Kriterien der Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) besagen, dass eine Immuntherapie bereits beim ersten MS-verdächtigen Schub zu beginnen ist ¹⁶². Durch den frühen Beginn der Therapie soll neben der Reduzierung der Entzündungsaktivität auch der oft schon früh nachweisbare axonale Schaden verhindert werden ¹⁶³. Bei der schubförmig-remittierenden MS ist die immunmodulatorische Basistherapie besonders wirksam. Medikamente erster Wahl sind vor allem Beta-Interferone (IFN-β) ¹⁶⁴ und Glatirameracetat. Diese gelten bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses als gleichwertig ¹⁶⁵, letzteres hat jedoch keinen signifikanten Effekt auf den Krankheitsprogress ¹⁶⁶. Neben diesen kommen Dimethylfumarat, Teriflunomid und PEG-IFN-β 1a zum Einsatz ^{77,167}. Bei schweren, hochakuten Verläufen finden Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab ihre Verwendung ¹⁶⁷, siehe Eskalationstherapie. Als Alternative bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen der Primärtherapie stehen klassische Immunsuppressiva wie Azathiopron, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mitoxantron und intravenöse Immunglobuline zur Verfügung ^{168–170}. Therapeutische Antikörper gewinnen zunehmend in der MS-Behandlung an Bedeutung. Insbesondere in der Eskalationstherapie finden diese Anwendung. [.....]Zuletzt sind der CD20-Antagonist Ocrelizumab ¹⁷¹ und das Immunsuppressivum Cladribin ¹⁷² als Therapieoption hinzugekommen. Therapeutische Antikörper gewinnen zunehmend in der MS-Behandlung an Bedeutung. So findet sich der CD20-Antikörper Rituximab in der Eskalationstherapie und der Schubprophylaxe der RRMS wieder ¹⁷³, welcher jedoch in Deutschland keine Zulassung hat. Von neueren, teilweise noch in der Entwicklung beziehungsweise klinischen Erprobung befindenden Antikörpern, erhofft man sich eine gezieltere und somit effektivere therapeutische Wirksamkeit, bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit ⁷⁷. Bei Ocrelizumab handelt es sich um einen gegen CD20-positive B-Lymphozyten gerichteten depletierenden humanisierten Antikörper. In einer Studie erzielte Ocrelizumab im Vergleich zum Placebo eine deutliche Reduktion der Kontrastmittelaufnahme in der MRT (89 % relative Reduktion unter 600 mg/d und 96 % unter 2000 mg/d Ocrelizumab)

und auch die jährliche Schubrate sank deutlich (80 % relative Reduktion unter 600 mg/d und 73 % relative Reduktion unter 2000 mg/d Ocrelizumab) ¹⁷⁴. Neben der Verwendung bei RRMS wurde Ocrelizumab als erstes und bisher einziges Medikament für die primär progrediente MS (PPMS) zugelassen ¹⁷⁵ (s.u.). Ofatumumab ist ein vollständig humaner Antikörper, von dem sich eine noch bessere Verträglichkeit erhofft wird. Das Medikament befindet sich gerade in zwei Phase-III-Studien ^{176,177}. Er bindet ein anderes Epitop des CD20-Antigens von B-Zellen als Rituximab und Ocrelizumab und soll so auch die B-Zellen eliminieren, die der Erkennung durch Rituximab und Ocrelizumab entgehen ¹⁷⁸. Aktuelle Studienergebnisse aus dem Frühjahr 2020 demonstrieren eine rasche B-Zell Depletion unter Ofatumumab und einem besserem klinischen Outcome mit einer deutlicheren Reduzierung der Behinderungsprogression im Vergleich zu Teriflunomid ^{179,180}. Weitere neuere Medikamente, sind die Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulatoren Ozanimod, kürzlich zugelassen für die RRMS, und Siponimod, welches für die SPMS zugelassen ist.

Eskalationstherapie

Kommt es trotz immunmodulatorischer Basistherapie zum raschen Progress der Krankheit, sowie bei hoher Schubfrequenz, wird die Eskalationstherapie empfohlen ¹⁵⁰. Dabei kommen Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab oder Mitoxantron in Frage ^{151,167}.

Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper, hat einen deutlich stärkeren Effekt auf die Verminderung der Schubfrequenz und die Reduktion der Anzahl von kontrastmittelanreichernden Läsionen im MRT als IFN- β oder Glatirameracetat. Mit einer Schubreduktionsrate von 68% ist Natalizumab sehr effektiv ¹⁸¹, kann aber in Abhängigkeit der Anzahl der applizierten Infusionen mit einer in einer Studie ermittelten Wahrscheinlichkeit von 0,1 bis 0,156% zur Reaktivierung und damit zur Infektion mit dem JC-Virus führen ^{150,182}

Fingolimod wird als oraler Immunmodulator bei hochaktiver MS oder Versagen anderer Basistherapeutika eingesetzt. Aufgrund einiger Nebenwirkungen sind vor Therapiebeginn eine Reihe von Untersuchungen erforderlich. Dazu zählen der Ausschluss von schweren Lebererkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Infektionen, sowie eine augenärztliche Untersuchung wegen der Gefahr eines Makulaödems. Während der Therapie ist eine entsprechende Überwachung der Organfunktionen empfohlen ¹⁸³.

Mitoxantron ist ein unselektives Immunsuppressivum und wirkt auf proliferierende Lymphozyten. Es wird bei Patienten mit sekundär chronisch progredienter Verlaufsform und bei Patienten mit progressiv schubförmiger Verlaufsform mit anhaltender Krankheitsaktivität

eingesetzt¹⁸⁴. Es werden Dosen von 12 mg pro m² Körperoberfläche alle 3 Monate infundiert. Zu beachten ist die kumulative Kardiotoxizität, was die Gesamtdosis über die Lebenszeit auf 140 mg pro m² Körperoberfläche limitiert^{185,186}. Die Organfunktion des Herzens sollte mittels regelmäßiger transthorakaler Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion während der Therapie kontrolliert werden¹⁵¹.

Zuletzt sind der CD20-Antagonist Ocrelizumab¹⁷¹ und das Immunsuppressivum Cladribin¹⁷² als Therapieoption hinzugekommen. Der CD20-Antikörper Rituximab findet sich in der Eskalationstherapie und der Schubprophylaxe der RRMS wieder¹⁷³, hat jedoch in Deutschland keine Zulassung. Von neueren, teilweise noch in der Entwicklung beziehungsweise klinischen Erprobung befindenden Antikörpern, erhofft man sich eine gezieltere und somit effektivere therapeutische Wirksamkeit, bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit⁷⁷. Bei Ocrelizumab handelt es sich um einen gegen CD20-positive B-Lymphozyten gerichteten depletierenden humanisierten Antikörper. In einer Studie erzielte Ocrelizumab im Vergleich zum Placebo eine deutliche Reduktion der Kontrastmittelaufnahme in der MRT (89 % relative Reduktion unter 600 mg/d und 96 % unter 2000 mg/d Ocrelizumab) und auch die jährliche Schubrate sank deutlich (80 % relative Reduktion unter 600 mg/d und 73 % relative Reduktion unter 2000 mg/d Ocrelizumab)¹⁷⁴. Neben der Verwendung bei RRMS wurde Ocrelizumab als erstes und bisher einziges Medikament für die primär progrediente MS (PPMS) zugelassen¹⁷⁵ (s.u.). Ofatumumab ist ein vollständig humaner Antikörper, von dem sich eine noch bessere Verträglichkeit erhofft wird. Das Medikament befindet sich gerade in zwei Phase-III-Studien^{176,177}. Er bindet ein anderes Epitop des CD20-Antigens von B-Zellen als Rituximab und Ocrelizumab und soll so auch die B-Zellen eliminieren, die der Erkennung durch Rituximab und Ocrelizumab entgehen¹⁷⁸. Aktuelle Studienergebnisse aus dem Frühjahr 2020 demonstrieren eine rasche B-Zell Depletion unter Ofatumumab und einem besserem klinischen Outcome mit einer deutlicheren Reduzierung der^{179,180}.

Therapie der sekundär progredienten MS und

Bei Konversion in die sekundär progrediente MS (SPMS) steht neben Siponimod¹⁸⁷ Mitoxantron zur Verfügung. Bei Erreichen der maximalen Lebenszeitdosis von Mitoxantron beziehungsweise bei nicht ausreichendem Therapieerfolg kann auf Cyclophosphamid zurückgegriffen werden¹⁵⁰. Dies ist ein alkylierendes Zytostatikum und wird aufgrund seiner Nebenwirkungen nur bei Versagen aller anderen Therapiemaßnahmen eingesetzt. Neben den

häufig auftretenden gastrointestinalen Symptomen und Blutbildveränderungen besteht ein hohes Risiko sekundäre Malignome (Blasenkarzinom, Lymphome) zu entwickeln ¹⁵¹.

Therapie der primär progredienten MS

Lange gab es keine verlaufsmodifizierenden Medikamente für Patienten mit einer primär progredienten MS (PPMS). Mit Ocrelizumab kann seit 2018 auch die PPMS mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden. Ocrelizumab (600 mg) wird alle 6 Monate intravenös verabreicht und muss in der Zeit zwischen den Infusionen nicht weiter einem Monitoring unterzogen werden ^{175,188}.

1.1.7.2 Symptomatische Therapie

Ziel der symptomatischen Therapie ist es, bestehende Symptome zu lindern und Komplikationen zu vermeiden. Die Art und die Ausprägung der Funktionsstörungen sind bei jedem Patienten variabel. Dabei sind Gehbehinderung, Spastik, Schmerzen, Blasenfunktionsstörungen, Sprech- und Schluckstörungen, eine schnellere psychische und physische Ermüdbarkeit (Fatigue-Syndrom) sowie depressive Störungen besonders einschränkend. Therapeutische Möglichkeiten sind dabei physiotherapeutische, logopädische, ergotherapeutische, psychotherapeutische, medikamentöse und operative Maßnahmen ^{189,190}.

1.1.8 Neuropsychologische Beeinträchtigung

Kognitive Defizite

Aufgrund der Bedeutung der kognitiven Defizite für diese Arbeit, werden die neuropsychologischen Aspekte bei MS im Folgenden ausführlicher behandelt. Die neuropsychologischen Symptome können grob in zwei Kategorien eingeteilt werden. Erstens in Störungen von Stimmung, Affekt und Verhalten und zweitens in Störungen der Kognition ⁷. Der Fokus soll hier auf der zweiten Kategorie liegen. Kognitive Beeinträchtigungen haben eine starke Korrelation zu MS-typischen morphologischen Veränderungen im ZNS und zeigen sich in subtileren Symptomen, wie zum Beispiel als Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, sowie in einer Beeinträchtigung

des Gedächtnisses ¹⁹¹ mit seinen verschiedenen Modalitäten. Defizite im Arbeits- ¹⁹², semantischen ¹⁹³ und episodischen ¹⁹⁴ Gedächtnis wurden beobachtet. Weitere Kerndefizite finden sich in der Beeinträchtigung des verbalen und visuellen Kurzzeitgedächtnisses, Lernvermögens, der kognitiven Flexibilität und in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, sowie exekutiven Funktionen ¹⁹⁵. MS-Patienten haben außerdem Probleme dabei Informationen zu erlangen und abzurufen ¹⁹⁶. Darüber hinaus ist die Bewertung des eigenen Gedächtnisses, das sogenannte „Metagedächtnis“ beeinträchtigt ¹⁹⁷. Dieses ist eine wichtige Kontrollinstanz für das Speichern und Abrufen von Erinnerungen und beurteilt zum Beispiel die Richtigkeit einer gespeicherten Erinnerung ¹⁹⁸. Kennzeichnend für die Multiple Sklerose ist eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit und verlangsamtes Denken ¹⁹⁹. Dies wird durch das schlechte Abschneiden bei Paradigmen wie dem Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) ²⁰⁰ und dem Symbol-Digit Modalities Test (SDMT) aufgezeigt ²⁰¹. Weiterhin wurden die Informationsverarbeitung und die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung untersucht. Dabei wurde unterschieden zwischen automatischer Verarbeitung von Informationen, welches keine bewusste kognitive Anstrengung erfordert, und kontrollierter Verarbeitung von Informationen, mit bewusster kognitiver Komponente. Defizite wurden in beiden Bereichen bei kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten gefunden ²⁰². Probleme beim abstrakten Denken können ebenfalls bei MS auftreten ²⁰³. Werden MS-Patienten mit dem Controlled Oral Word Association Test (COWAT) untersucht, zeigen sich ebenfalls Redeflussstörungen ²⁰⁴. Vermutlich sind die kognitiven Funktionen bei der chronisch progredienten MS stärker beeinflusst als bei der schubförmig verlaufenden Form ^{203,205–207}, obwohl dies nicht immer beobachtet wird ²⁰⁸. Der Grad der neurologischen Defizite scheint dabei nicht mit den kognitiven Veränderungen zu korrelieren ²⁰⁹ oder nur einen geringen Einfluss darauf zu haben ²⁰⁸. Ebenso hat die Krankheitsdauer sich als kein beeinflussender Faktor herausgestellt ^{208,210}. Es gibt bei den kognitiven Beeinträchtigungen zum Teil erhebliche interpersonelle Unterschiede. Diese lassen sich mit der kognitiven Reserve erklären ²¹¹. Dies ist die Fähigkeit des Gehirns, neuropathologische Schäden zu kompensieren und eine normale Funktionalität aufrechtzuerhalten. Diese wird durch zahlreiche Faktoren wie zum Beispiel Bildung, Komplexität des beruflichen Alltags, sprachliche Fähigkeiten und soziale Interaktionen beeinflusst ²¹². Eine große kognitive Reserve kann die Effekte der Hirnatrophie auf die sozialen Kompetenzen, emotionale Regulationen und die Aktivitäten des täglichen Lebens verringern ²¹³ und so als protektiver Faktor gegen kognitive Beeinträchtigungen bei MS-Patienten wirken ²¹¹. Bei Krankheitsbeginn und bei weniger schweren Verläufen können nicht betroffene Areale des Gehirns die kognitiven

Funktionen übernehmen, doch im Verlauf der Erkrankung nimmt die Fähigkeit der Kompensation durch spontane Rekrutierung neuronaler Systeme ab ²¹⁴.

Prävalenz

Bereits in sehr frühen Stadien der MS können die kognitiven Beeinträchtigungen auftreten ²¹⁵ und sich bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom ²¹⁶, radiologisch isoliertem Syndrom ²¹⁷ und sogar bei kindlicher MS manifestieren ²¹⁸. In einer Studie mit 100 MS-Patienten und 100 gesunden Kontrollprobanden wurde eine 31 Tests umfassende Testbatterie durchgeführt, bei der 43% der MS-Patienten als kognitiv beeinträchtigt beurteilt wurden. Der Maßstab dafür, ob ein Proband kognitiv beeinträchtigt ist, lag bei vier oder mehr nicht geschafften Tests ²¹⁹. Andere Studien zeigen Prävalenzen zwischen 43% und 70% ²²⁰⁻²²³.

Diagnostik kognitiver Defizite

Die Kognitiven Beeinträchtigungen bei der Betreuung von MS-Patienten zu berücksichtigen gilt als Qualitätsmerkmal ²²⁴. Die neuropsychologische Beurteilung eines Patienten ist aber sehr zeitaufwendig und benötigt die Expertise von Fachleuten mit spezialisierten Untersuchungsmaterialien ²²⁵. Eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung ist die sensitivste Methode, um kognitive Defizite auf zu decken. Dies ist jedoch sehr zeitaufwendig, kostenintensiv und nicht immer verfügbar. Für eine umfangreiche Untersuchung der kognitiven Funktionalität eines MS-Patienten müssen die individuell am besten geeigneten Testinstrumente ausgewählt und mit entsprechender Erfahrung ausgewertet und interpretiert werden. Eine solche Infrastruktur wird meist nur in spezialisierten Zentren geboten ²²⁶. Zudem werden die Testleistungen durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Physische Behinderung durch MS, andere neurologische Begleiterkrankungen, Medikamente und in gewissem Ausmaß Depression können das Testergebnis negativ beeinflussen ²²⁵. Je nach physischem Symptom wie Dysarthrie oder Sehstörungen muss der betreuende Neurologe die Testinstrumente auswählen und anpassen. Nicht-spezialisierte Testinstrumente zur Evaluierung der Kognition, wie der EDSS und der Mini Mental State Examination-Test liefern nur unbefriedigende Ergebnisse und können das MS-spezifische Bild nicht darstellen ^{227,228}. All diese dargelegten Umstände zeigen den Bedarf auf, ein entsprechend valides Testinstrument, dass die kognitive Funktionalität bei MS-Patienten untersucht und von jedem Neurologen im klinischen Alltag durchgeführt werden kann, zu entwickeln ²²⁹ Deshalb wurden Screening-Instrumente

entwickelt, die keine neuropsychologische Expertise erfordern und im klinischen Alltag durchgeführt werden können ^{7,229}. Verbreitet ist die „Brief Repeatable Neuropsychological Battery“ (BRNB) ²¹⁹. Eine deutsche Übersetzung bzw. Normierungsdaten einer deutschen Population wurde erarbeitet ²³⁰.

Die BRNB besteht aus insgesamt fünf neuropsychologischen Tests:

- Selective reminding task (SRT)
- 10/36 spatial recall test (SPART)
- Symbol digit modalities task (SDMT)
- Paced auditory serial addition task (PASAT)
- Word list generation (WLG)

Mithilfe dieser Tests können kognitive Beeinträchtigungen bei MS-Patienten mit einer Sensitivität von 68-71% sowie einer Spezifität von 85-94% vorhergesagt werden ²³¹. Eine weitere etablierte Test-Batterie ist das „Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis“ (BICAMS) ²²⁵. Diese kurze Test-Batterie ist innerhalb von 15 Minuten durchführbar und benötigt keine speziellen Untersuchungsmaterialien und keine für kognitive Beurteilung spezialisierten Mitarbeiter. BICAMS besteht aus drei neuropsychologischen Tests:

- Symbol Digit Modalities Test
- California Verbal Learning Test –II
- Brief Visuospatial Memory Test –Revised

Auch hier ist mittlerweile eine deutschsprachige Normierung verfügbar ²³².

Strukturelle Korrelate der kognitiven Beeinträchtigungen im Gehirn

In der Vergangenheit wurde angenommen, dass vor allem diffuser Schaden der weißen Substanz hauptverantwortlich für kognitive Beeinträchtigungen bei MS ist ⁷. Es wurden Korrelationen zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und sowohl dem gesamten Läsionsausmaß im Gehirn ²³³, als auch genauer eingrenzbarer Regionen bzw. Pathologien, wie der Atrophie des Corpus callosum ²³⁴, oder Läsionen des Lobus frontalis ²³⁵, gefunden. Strukturveränderungen der normal erscheinenden weißen Hirnsubstanz (normal appearing white matter, NAWM) erwiesen sich nicht nur als Prädiktor für den Zustand der Kognition ²³⁶,

sondern konnten auch als Prädiktor für die Entwicklung der kognitiven Funktionen über einen Zeitraum von sieben Jahren herangezogen werden ²³⁷. Allerdings bestimmen nicht die Anzahl der Läsionen, sondern vor allem die Lokalisation die Auswirkung auf die Kognition. In einer Studie war das Corpus callosum bei MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung doppelt so häufig von Läsionen betroffen, als bei MS-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigungen, und stellte sich so als wichtige Prädilektionsstelle für kognitive Funktionsstörungen heraus ²³⁸. Andere Beobachtungen deuten darauf hin, dass die kortikalen Pathologien, nämlich entzündliche kortikale Läsionen und kortikale Atrophie, die wichtigsten Mechanismen bei der Entstehung von kognitiver Beeinträchtigung bei MS sind ²³⁹. Erste Hinweise wurden in einer post-mortem Studie gefunden, bei der immunzytochemische Analysen zu der Annahme führten, dass kortikale Läsionen mit bestimmten kognitiven Defiziten assoziiert sein könnten ²⁴⁰. Im Jahr 2009 ließen sich die Verteilung von kortikalen Läsionen in vivo mittels MRT-Untersuchung der kognitiven Funktionalität beziehungsweise deren Beeinträchtigung zuordnen ²⁴¹. Anhand von weiteren MRT-Studien wurde eine Assoziation zwischen bestimmten Anzeichen in speziellen MRT-Untersuchungen und kognitiver Beeinträchtigung hergestellt. Prädiktoren waren dabei zum Beispiel ein vergrößertes Volumen des dritten Ventrikels ²⁴², oder eine Atrophie des Hippocampus und tiefer Kerne der grauen Substanz ²⁴³, während subkortikalen Strukturen oder Läsionen nicht mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert waren ²⁴², sondern als Prädiktor für körperliche Funktionsverluste fungierten ²⁴³. Neben den fokalen Läsionen scheint auch diffuser Schaden der grauen Substanz zur kognitiven Beeinträchtigung beizutragen ²⁴⁴. Die stärkste Korrelation für kognitiver Beeinträchtigung wurde jedoch bei der Hirnatrophie gefunden ^{241,245}. Neben Strukturveränderungen der Basalganglien und neokortikaler Atrophie, ist es vor allem das Volumen des Thalamus, das für die kognitive Funktionalität eine besonders wichtige Rolle zu spielen scheint ^{246,247}. So wurde das geringste thalamische Volumen bei den MS-Patienten gefunden, die unter der stärksten kognitiven Beeinträchtigung litten ²⁴⁸. Folglich steht irreversibler Substanzverlust des Gehirns, als Atrophie gemessen, mit der kognitiven Funktionalität des Patienten in Beziehung. Während die Atrophie der weißen Substanz als Prädiktor für eine Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses dient, ist die Atrophie der grauen Substanz ein Prädiktor sowohl für kognitive Domänen, wie dem verbalen Gedächtnis, als auch für neuropsychiatrische Symptome, wie Euphorie und Enthemmung ²⁴⁹.

Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung

Die Datenlage zur Behandlung von kognitiven Problemen in MS ist sehr beschränkt und es ist nicht klar, ob die Anstrengungen in therapeutische Erfolge umgesetzt werden können⁷. Eine Meta-Studie geht der Frage nach, ob MS-Patienten, die Gedächtnistraining erhielten, eine bessere Gedächtnisfunktion haben und erhalten könne als Patienten ohne Intervention oder Placebo. Zudem wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens, Stimmung und die Lebensqualität zwischen den drei Gruppen verglichen²⁵⁰. Dabei wurden zwar Hinweise gefunden, die sowohl den Nutzen von Gedächtnistraining auf die Gedächtnisleistung als auch die Auswirkungen auf die Lebensqualität unterstützen, aber die Evidenz ist begrenzt. Für eine abschließende Aussage werden mehr Studien mit validem Studiendesign, vor allem randomisierte kontrollierte Studien, benötigt²⁵⁰. Es existieren auch pharmakologische Ansätze, die eine Verbesserung der kognitiven Defizite bewirken könnten. Eine Studie befasst sich mit der Anwendung des Cholinesterase-Inhibitors Donepezil. In dieser Arbeit konnten signifikante Verbesserungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und exekutiven Funktionen beobachtet werden²⁵¹. Eine weitere Studie hat die positive Wirkung auf kognitive Defizite von Interferon-beta 1a in einer 2 Jahren dauernden longitudinalen Studie untersucht. Hier wurden signifikante Verbesserungen bei der Informationsverarbeitung, bei Lernvorgängen und Gedächtnisleistungen gefunden²⁵². Eine andere Arbeitsgruppe fand heraus, dass gezielter Förderunterricht zur Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten die Lebensqualität von MS-Patienten verbessern kann²⁵³, was für eine Integrierung solcher Therapiemaßnahmen in das Therapieregime spricht.

Die Bedeutung des kognitiven Assessments

Die kognitiven Defizite bei MS sind wie oben beschrieben eher subtiler Natur, haben aber dennoch einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf das Leben und die Lebensqualität der MS-Patienten. Kognitive Funktionen sind für das tägliche Leben höchst relevant. Bei Beeinträchtigung oder Verlust dieser erleben die Patienten eine gravierende Abnahme ihrer Lebensqualität durch vermindertes Selbstvertrauen, den Verlust von sozialen Aktivitäten und Beziehungen und beeinträchtigter Arbeitstätigkeit oder sogar Verlust der Arbeit^{208,254}. In einer Studie litten Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen unter einer stärkeren körperlichen Behinderung und unter größeren psychischen Stress, als Patienten ohne kognitiven Beeinträchtigungen²⁴². Eine andere Studie zeigte, dass MS-Patienten der Umgang mit Geld deutlich schwerer fällt als den gesunden Vergleichsprobanden. Hier zeigte sich eine signifikante

Korrelation zwischen dem Grad der Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und den Schwierigkeiten beim Verwalten von Geld²⁵⁵. Weiterhin ist das Vorhandensein von kognitiver Beeinträchtigung ein Prädiktor für eine schlechtere Beurteilung von Vorgesetzten auf der Arbeit beziehungsweise für Arbeitslosigkeit^{256,257}. Das Aufdecken und die Handhabung der kognitiven Beeinträchtigungen bedarf daher einer erhöhten Aufmerksamkeit.

1.2 Eigene Fragestellung

Wie bisher beschrieben leiden etwa 50% der MS-Patienten unter kognitiven Beeinträchtigungen. Diese lässt sich in einzelne Subfunktionen aufgliedern, von denen manche stärker, manche weniger stark betroffen sind. Die Fähigkeit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das klassische Arbeitsgedächtnis gelten als besonders beeinträchtigt, während die Bereiche der Aufmerksamkeit und der räumlichen Wahrnehmung als nicht so stark betroffen gelten^{219,222}. Die Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (IPS, information processing speed) ist das häufigste Defizit der kognitiven Beeinträchtigungen und wird von einigen Autoren als die primäre Dysfunktion angesehen, die den kognitiven Beeinträchtigungen zugrunde liegt^{258,259}. Ein Verständnis der beeinträchtigten IPS bei MS ist daher von besonderer Bedeutung und soll in dieser Arbeit genauer untersucht werden. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass IPS-Beeinträchtigungen einen negativen Einfluss auf andere Teilaspekte der Kognition haben. Dabei werden das Arbeitsgedächtnis²⁶⁰⁻²⁶², exekutive Funktionen²⁶³⁻²⁶⁸, das Erlernen neuer Informationen und das Gedächtnis²⁶⁹ beeinflusst. Zudem wurden IPS-Beeinträchtigungen als Prädiktor für die Entwicklung vieler Faktoren bei Patienten mit MS identifiziert, darunter die Erwerbstätigkeit²⁷⁰, Eignung für den Straßenverkehr²⁷¹, Tätigkeiten des täglichen Lebens wie der Umgang mit Medikamenten²⁷², die Lebensqualität²⁷³ und die Sturzgefährdung beziehungsweise -häufigkeit²⁷⁴. Unabhängig vom Verlaufstyp sind alle MS-Patienten gefährdet, eine Beeinträchtigung der IPS zu entwickeln^{222,275,276}. Allerdings scheint sich die Ausprägung der Defizite zu unterscheiden. In mehreren Studien zeigten Patienten mit schubförmiger MS eine bessere IPS als Patienten mit sekundär progredienter MS^{259,275,277-281} und zeigten ähnliche Leistungen in den Tests zur Messung der IPS wie Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom²⁴⁵. Zudem schnitten Patienten mit sekundär progredienter MS schlechter ab als Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom²⁷⁵. Im Vergleich zu Patienten mit schubförmig verlaufender MS scheinen Patienten mit sekundär progredienter MS also häufiger unter stärker ausgeprägten IPS-Beeinträchtigungen zu leiden, wobei bei allen Manifestationsformen der MS die IPS-Defizite mit der Krankheitsdauer zunehmen²⁸². Es gibt verschiedene Methoden, die IPS beziehungsweise deren Beeinträchtigung zu erfassen. Die beiden verbreitetsten Testinstrumente sind der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und der Paced Serial Addition Test (PASAT)²⁸³. Die Auswahl der Testverfahren zur Untersuchung der IPS hat sich über die vergangenen Jahre geändert. Über die letzten 5 bis 10 Jahre hat die Verwendung des SDMT und ähnlicher Testverfahren um 35,9% zugenommen, während im selben Zeitraum die Verwendung des PASAT und ähnlicher Tests um 12,6% abgenommen hat

²⁸³. Die Abnahme auf Seiten des PASAT ist mit einer Überlegenheit des SDMT gegenüber dem PASAT in einigen Studien zu erklären. Dies zeigt sich gleich in mehreren Qualitäten. So ist der SDMT-Test in der Durchführung einfacher, als es beim PASAT-Test der Fall ist. Er ist nicht von der Rechenfähigkeit der Probanden abhängig, was eine Beeinflussung durch diese entsprechend ausschließt. Die Evaluierung der kognitiven Fähigkeiten beziehungsweise deren Beeinträchtigung ist somit weniger vom Bildungsniveau der Probanden abhängig. Weiterhin werden beim SDMT-Test nicht so hohe Lerneffekte beobachtet, was das Testergebnis, vor allem bei repetitiver Durchführung bei der Verlaufsbeurteilung der kognitiven Beeinträchtigungen weniger verfälscht. Zu guter Letzt scheinen die Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung durch den SDMT-Test mit einer höheren Sensitivität aufgedeckt zu werden ^{284–287}. Aktuellere Autoren argumentieren, dass der PASAT bei der Bearbeitung zu viele kognitive Subfunktionen gleichzeitig beansprucht und so kein ideales Messinstrument für die IPS darstellt ²⁸³. Der SDMT überzeugte, da er sich als sensitiv bei der Messung von IPS herausstellte und ist mittlerweile der am meisten genutzte Test für die Evaluierung von IPS bei MS ²⁸³.

Neben den oben genannten Methoden, die IPS durch Verhaltensaufgaben zu erforschen, ist die Kombination von MRT bzw. fMRT mit den Verhaltensaufgaben eine vielversprechende Methode, um die für die IPS relevanten Strukturen zu identifizieren ²⁸³. Wie bei den Verhaltensaufgaben, sind der SDMT und der PASAT die wichtigsten Testverfahren, um die IPS im MRT zu untersuchen ²⁸³. Der Fokus soll aufgrund der Überlegenheit des SDMT gegenüber dem PASAT jedoch auf dem SDMT liegen. In strukturellen MRT-Studien wurden Hinweise gefunden, dass sowohl der Verlust von grauer als auch von weißer Substanz mit einer beeinträchtigten IPS einhergehen ^{288–290}. Insbesondere der Verlust von grauer Substanz im Cingulum sowie in den motorischen und temporalen Regionen sind mit einer schlechteren Leistung im SDMT assoziiert ²⁹¹, was demzufolge in einer verminderten IPS resultiert. Neben der auf einzelne strukturelle Veränderungen fokussierten Betrachtung, gibt es einige Studien, die die Aktivierung eines „funktionellen Netzwerkes“ während des SDMT untersuchten und nur sehr wenige davon haben dieses „funktionelle Netzwerk“ bei MS-Patienten untersucht. Beispielsweise wurde eine weitreichende Aktivierung in occipitalen, temporalen und frontalen Bereichen während eines im MRT durchgeführten SDMT beobachtet ^{287,292,293}. Studien, die den SDMT mit MRT-Untersuchungen kombinierten, verwenden eine orale Versionen des SDMT (mSDMT) und kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Dabei hatten MS-Patienten und die gesunde Kontrollgruppe während der zu bearbeitenden Aufgabe ähnliche Aktivierungsmuster, nämlich in Gyrus precentralis und im occipitalen Kortex. Dennoch zeigte die MS-Gruppe

weniger Aktivität in frontalen und parietalen Regionen, als die gesunde Kontrollgruppe^{294,295}. Weitere Aktivierungen zeigten die MS-Patienten in der Insula, im Thalamus und im anterioren Cingulum, während sich die Aktivität bei der gesunden Kontrollgruppe in frontalen und parietalen Regionen, Kleinhirn, sowie im Thalamus darstellte. Eine andere Studie, die die funktionellen Verbindungen der Hirnregionen untersuchte, fand heraus, dass der SDMT bei MS-Patienten mit mehr Verbindungen zum frontalen Kortex assoziiert war als bei der gesunden Kontrollgruppe. Dabei waren multiple Verbindungen zum Brodmann-Areal (BA) 9 gegeben, zum dorsalen präfrontalen Kortex²⁹⁶. Die Meta-Studie von Costa et al. zeigt, dass MS-Patienten bei der funktionellen Neuro-Bildgebung zur Untersuchung der IPS abnorme Aktivierungsmuster im lateralen präfrontalen Kortex haben²⁸³. Eine weitere, aktuelle Meta-Analyse, die die Aktivierungsmuster im fMRT während der Bearbeitung des SDMTs untersucht hat, liefert weitere Erkenntnisse über ein funktionelles Netzwerk, das für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verantwortlich zu sein scheint. Dieses Netzwerk besteht aus frontalen Bereichen, wie dem Brodmann Areal (BA) 6 und 9, parietalen Anteilen mit dem BA 7, sowie occipitalen Gebieten (BA 17). Als weitere wichtige Region wurde ein medial posteriorer Bereich des Kleinhirns identifiziert, die so genannte Declive. Die Aktivierung dieser Strukturen hing in der Meta-Analyse mit der SDMT-Leistung zusammen²⁹⁷. Besonders die Verbindung zwischen den frontalen und parietalen Regionen scheint für die erfolgreiche Absolvierung des SDMT von hoher Bedeutung zu sein^{296,298,299}. Das Muster der Verbindungen zwischen den frontalen und parietalen Arealen waren bei den MS-Patienten mit eingeschränkter IPS im Vergleich zu MS-Patienten ohne Beeinträchtigungen der IPS sowie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verändert. Zudem hatte die Gruppe mit beeinträchtigter IPS eine erhöhte Anzahl an Verbindungen aus verschiedenen Regionen zu den essenziellen Regionen im frontalen und parietalen Bereich. Dies spricht dafür, dass bei Ausfall von entscheidenden Verbindungen bzw. Arealen im Krankheitsverlauf, die Leistung der ausgefallenen Bahnen durch eine erhöhte Anzahl alternativer Verbindungen kompensiert werden muss, um eine ähnliche Funktionalität zu erhalten²⁹⁶. All diese Erkenntnisse münden unter Berücksichtigung des Konzeptes der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in dem funktionellen Netzwerk, das durch den SDMT in seinen Einzelheiten untersucht wird: Initial wird eine visuelle Information durch die primäre Sehrinde im BA 17^{300,301} aufgenommen und als solche verarbeitet. Gefolgt von weiteren kognitiven Prozessen in den superioren parietalen Lobus der BA 7³⁰²⁻³⁰⁴ und in präfrontalen Bereichen wie dem BA 9^{305,306}, sowie zerebellären Prozessen^{307,308}, wird so schließlich u.a. in frontalen motorischen Arealen (BA 6)³⁰⁹⁻³¹¹ die motorische Antwort bzw. Reaktion vorbereitet und letztendlich ausgeführt.

Der präfrontale Kortex stellt die anatomische Basis vieler kognitiver Prozesse dar. Schäden in dieser Hirnregion können zu einer Reihe von Beeinträchtigungen führen. Es kann das Planungsvermögen, die emotionale Befindlichkeit, das Sozialverhalten und die Gedächtnisfunktion gestört sein³¹²⁻³¹⁴. Zahlreiche weitere kognitive Vorgänge, wie das Arbeitsgedächtnis, Lernen, Assoziationsfähigkeit, Diskrimination und Wiedererkennung sensorischer Reize, antizipatorische Einstellung, Steuerung von Aufmerksamkeit und Abstraktionsfähigkeit sind mit der Aktivierung des gesunden präfrontalen Kortex assoziiert³¹⁵. Die dorsolaterale Region des präfrontalen Kortex schließlich, also die Region, die bei MS und kognitiver Beeinträchtigung in Vorstudien ein auffälliges Aktivierungsmuster zeigt, ist bei der Gedächtnisbildung und bei Vorgängen des Arbeitsgedächtnisses von Bedeutung³¹⁶. Durch die funktionelle Bildgebung konnten einige kognitive Prozesse und ihre neuronalen Korrelate identifiziert werden. Der dorsolaterale Teil des linken präfrontalen Kortex hat Kontrollfunktionen während der Bearbeitung von Gedächtnisaufgaben inne, rostrale und ventrolaterale Regionen sind beim Erinnern spezifischer Inhalte des episodischen Gedächtnisses wichtig und die ventroposteriore Region beziehungsweise die dorsoposteriore Region sind bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses involviert³¹⁷. Für emotionale Prozesse ist der mediale präfrontale Kortex von Bedeutung³¹⁸.

In dieser Arbeit sollen Erkenntnisse zur kognitiven Beeinträchtigung bei MS-Patienten gewonnen werden. Wie oben beschrieben, ist die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei kognitiver Beeinträchtigung von besonderer Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist es erstens, heraus zu finden, ob ein bildmorphologisches Korrelat im fMRT, das möglicherweise für die Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS-Patienten verantwortlich ist, gefunden werden kann. Wie dargelegt, ist der präfrontale Kortex bei kognitiven Prozessen entscheidend beteiligt. Daher, und aufgrund des Wissens um die abnormen Aktivierungsmuster des lateralen Präfrontalkortex bei IPS-Beeinträchtigungen, erscheint der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) dafür als besonders wichtig. Weitergehend soll untersucht werden, ob sich im Gruppenvergleich zwischen MS-Patienten und gesunder Kontrollgruppe, neben den zu erwartenden Veränderungen beim DLPFC, andere Differenzen, struktureller oder funktioneller Natur, ergeben. Besonders unter Einbeziehung der neuesten Erkenntnisse über das bei der Informationsverarbeitung involvierte funktionelle Netzwerk gehen wir der Frage nach, ob die durch uns gefundenen Aktivierungsmuster während des SDMT mit den Aktivierungsmustern der Vorstudien vergleichbar sind. Explizit wird dabei Wert auf die präfrontalen (BA 6, 9), parietalen (BA 7), occipitalen (BA 17) und medial posterioren zerebellären (Declive) Areale gelegt. In weiteren Analysen sollen mögliche

Zusammenhänge zwischen den funktionellen und strukturellen Veränderungen untersucht werden. Dabei wollen wir untersuchen, ob eine Beziehung zwischen dem Läsionsvolumen und der Performance in klinischen Tests besteht. Um die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu erfassen, wurde sich bei der Konzeption dieser Arbeit aus oben aufgeführten Gründen für die Durchführung des SDMT entschieden. Um die funktionellen Vorgänge bei der Durchführung des SDMT zu untersuchen, wird mittels fMRT das Aktivierungsmuster dokumentiert. Um mögliche strukturelle Veränderungen zu identifizieren, findet eine strukturelle MRT-Untersuchung statt.

Zweitens interessiert uns besonders die kognitive Komponente der IPS. Daher haben wir eine Kontrollaufgabe konzipiert, bei der den Studienteilnehmern lediglich Zahlen präsentiert werden. Diese müssen von den Probanden laut vorgelesen werden. Wir stellen die Hypothese auf, dass durch den Vergleich der Aktivierungsmuster im fMRT während der Bearbeitung des SDMT und dieser Kontrollaufgabe die motorische Komponente des SDMT herausgerechnet werden kann und so die assoziierten Regionen bei der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit und kognitiver Integration, am ehesten im superioren parietalen Lobus, dem Cerebellum und präfrontalen Kortex, identifiziert werden können.

Drittens wollen wir den Unterschied der SDMT Performance in Abhängigkeit der Prozessierung der MS-Patienten und gesunden Kontrollgruppe untersuchen. Dafür werden die Aktivierungsmuster während des SDMT der einzelnen Studiengruppen miteinander verglichen. So sollen die in Vorstudien beschriebenen Veränderungen des Aktivierungsmusters bei MS-Patienten mit Beeinträchtigung der IPS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe reproduziert und ggf. Unterschiede im funktionellen Netzwerk der beiden Gruppen beobachtet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

2.1.1 Patienten-/ Probandenpopulation

Die Patienten- und die gesunde Probandengruppe bestand aus jeweils 20 Versuchsteilnehmern. Die Rekrutierung der Patienten fand sowohl ambulant aus der Neuroimmunologischen Sprechstunde der neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Greifswald als auch stationär über die Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald statt. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollen fand über öffentliche Aushänge sowie durch persönliche Ansprache im Umfeld der Projektgruppe statt. Dabei wurde darauf geachtet, dass sowohl die Geschlechter- als auch die Altersverteilung dem der Patientenkohorte entsprach. Dies zeigte sich im Verhältnis der Geschlechter von 10 männlichen und 10 weiblichen Teilnehmern, sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe. Der Altersdurchschnitt lag bei der Patientengruppe bei 41, mit einer Standardabweichung von 12.15. Die Werte der Kontrollgruppe entsprachen mit einem Altersdurchschnitt von 41 bei einer Standardabweichung von 12 dem der Patientengruppe. 19 der getesteten Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine RRMS, ein Patient hatte eine SPMS. Die Patienten hatten einen Extended Disability Status Scale (EDSS) von 1-8; im Median 2.5. Die Patienten waren auf verschiedene Medikamente eingestellt. Zwei Patienten nahmen Rebif (Interferon β -1a), einer Avonex (Interferon β -1a), einer Betaferon (Interferon β -1b), einer Copaxone (Glatirameracetat), einer Aubagio (Teriflunomid), drei Tysabri (Natalizumab), zwei Tecfidera (Dimethylfumarat), sechs Gilenya (Fingolimod) und drei Patienten nahmen gar kein Medikament. Die Schul-/Ausbildungsjahre betragen bei der Kontrollgruppe im Mittel 17.25 Jahre, mit einer Standardabweichung von 3.2 Jahren. aufwies.

2.1.2 Einschlusskriterien

Es wurden Probanden zwischen 18 und 65 Jahren in die Studie eingeschlossen. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten mit schubförmiger oder sekundär progredienter Multipler Sklerose.

In die Gruppe der Kontrollpersonen wurden ebenfalls Männer und Frauen zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Eine schriftliche Einwilligungserklärung musste von jedem Teilnehmer unterschrieben werden.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Personen die jünger als 18 Jahre oder älter als 65 Jahre sind, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei Vorliegen einer anderen Erkrankung des Zentralnervensystems (neurologisch oder psychiatrisch) war eine Teilnahme nicht möglich. Ausgenommen davon waren Patienten mit MS bedingter Depression. Personen mit einer aktiven malignen Erkrankung oder Kontraindikationen für die Durchführung eines MRT (z.B. Metallprothesen, Herzschrittmacher, metallhaltige Tätowierungen im Kopf- und Halsbereich) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Bei fehlender schriftlicher Einwilligung war eine Studienteilnahme nicht möglich. Zudem war eine bilaterale Visusstörung mit einem Visus <80% ein Ausschlusskriterium.

	MS	Kontrollgruppe
N	20	20
Alter (Jahre) ¹	40.8 ± 12.5	40.6 ± 12.1
Geschlecht (männlich/weiblich)	10/10	10/10
Krankheitsdauer (Jahre) ¹	7.1 ± 4.9	
Bildungsjahre ¹	14.7 ± 2.5	14.9 ± 2.2
EDSS ²	2.5 (1.5-8)	

Tabelle 1: Demografische Charakteristika

¹ Mittelwert ± Standardabweichung; ² Median (Range)

2.2 Versuchsaufbau

Zur Überprüfung der Fragestellung sollte die Hirnaktivität der Studienteilnehmer mittels fMRT gemessen werden, während der Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) bearbeitet wurde. Um eine Anwendung des SDMT bei gleichzeitiger Durchführung einer MRT-Messung zu ermöglichen, wurde eine orale Version des SDMT gewählt. Es gab ein Interesse, mit dem SDMT vergleichbare Testinstrumente zu entwickeln, die für die Anwendung im fMRT geeignet sind ^{294,319,320}. Diese unterscheiden sich aber vom eigentlichen SDMT hinsichtlich des präsentierten Stimulus ³¹⁹ und hinsichtlich der geforderten Reaktion des Probanden ^{294,319,320}. Daher entwickelten Forn et al. eine orale Version des SDMT, die für die Verwendung im fMRT

geeignet ist ²⁹². An der Version von Forn et al. angelehnt, wurde für diese Arbeit ein ähnlicher Versuchsaufbau gewählt. Es gab dabei jedoch kleine Veränderungen. So nutzen wir anstelle der MRT-kompatiblen Projektorbrille (VisuaStim Resonance Technologies, Inc) eine Konstruktion aus einem Videoprojektor und einer Spiegelvorrichtung, die den im MRT liegenden Probanden den Referenzschlüssel präsentierte. Der Referenzschlüssel musste zur Zuordnung von Nummern und einer Folge geometrischer Figuren gebraucht werden. Die Probanden hatten für jede eingeblendete Figurenfolge 30 Sekunden Zeit, um die korrekten Nummern zuzuordnen und die Lösungen mündlich mitzuteilen. Bei Forn et al. saß zur Registrierung der mündlich mitgeteilten Lösungen ein Mitarbeiter im Raum, der diese handschriftlich dokumentierte. Für diese Arbeit wurde ein MRT-kompatibles Mikrofon den Probanden zur Seite gestellt, über welches die gegebenen Lösungen aufgezeichnet wurden. Nach jeder bearbeiteten Figurenfolge schlossen sich 30 Sekunden Pause an, nach der wiederum, als Kontrolle, eine reine Zahlenfolge von den Probanden vorgelesen werden musste. Insgesamt wurden vier Blöcke SDMT und vier Kontrollblöcke präsentiert und durch die Probanden bearbeitet, während zeitgleich die Hirnaktivierungsmuster mittels fMRT erfasst wurden. Die Probanden mussten bei der Bearbeitung des oralen SDMT laute Sprache produzieren, was theoretisch das Hirnaktivierungsmuster verändert. Die Sprachproduktion hat jedoch keinen gravierenden Einfluss auf das Aktivierungsmuster und führt nur zu geringen Veränderungen ^{321,322}. Im Anschluss an die funktionellen Messungen wurden strukturelle Messungen (T1MPRage, DTI, T2, FLAIR, siehe unten) mit einer Dauer von ca. 30 Minuten durchgeführt. Insgesamt belief sich die Testdauer auf etwa 60 Minuten.

+	┌	┐	÷	┌)	>	◐	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

◐	┐	÷	◐	┌	>	÷	┌	◐	>	÷	◐	>	◐	÷

┌	>	◐	÷	┐	>	┌	┌	◐	÷	>	÷	┌	┌)

Abbildung 4 SDMT Testfolie mit Referenzschlüssel

+	┌	┐	÷	┌)	>	◐	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

2	5	6	9	4	1	8	3	7	3	9	2	4	5	7

3	7	1	9	8	2	5	9	2	4	1	8	6	8	3

Abbildung 5 SDMT Kontrollfolie mit Referenzschlüssel

2.3 Bildakquirierung und MRT-Sequenzen

Eine MRT-Sequenz ist die Methode, bestehend aus einer elektromagnetischen Pulssequenz, durch die die Schnittbilder generiert werden. Diese Pulssequenz wird durch Hardware-Einstellungen, wie Radiofrequenz und Gradient-Pulse sowie durch zeitliche Regulierungen, determiniert. Diese werden während eines Scans vielfach wiederholt. In den Intervallen zwischen den einzelnen Pulsen werden die erzeugten Signale durch einen Computer aufgezeichnet, ausgewertet und schließlich die Bilder berechnet³²³. Eine Pulssequenz wird durch einige Parameter beschrieben. Dazu zählen die Repetitionszeit (repetition time, TR), Echozeit (echo time, TE) und Inversionszeit (inversion time, TI). Bei bestimmten Sequenzen spielt auch der Anregungswinkel (flip angle) eine Rolle³²³. Diese Parameter sind variierbar und ermöglichen so eine Vielzahl von MRT-Sequenzen, die jeweils unterschiedliche Bildqualitäten bzw. Bildinformationen liefern. Folgende Sequenzen waren für die strukturelle Bildgebung dieser Arbeit relevant:

T1MPRage – Diese Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) liefert hohe Gewebekontraste mit einer hohen dreidimensionalen Auflösung in einer kurzen Messzeit. Sie findet breite Anwendung bei MRT-Untersuchungen des Gehirns³²⁴.

FLAIR – Diese Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) hat eine lange Inversionszeit (TI), mit der es möglich ist, bestimmte MR-Signale von freier Flüssigkeit zu unterdrücken. So kann zwischen freier und gewebsgebundener Flüssigkeit unterschieden werden. Liquor kann vom restlichen Gehirn abgegrenzt werden. Dies ermöglicht so die bessere Identifikation von paraventriculären Läsionen³²⁵.

Wir haben einen 3 Tesla Siemens Magnetom Verio (Siemens, Erlangen) verwendet. Dieser war mit einer 32-Kanal Kopfspule ausgestattet. So wurden die T1-gewichteten strukturellen Bilder mit 176 sagittalen Schnitten und einer Voxelgröße von 1x1x1 mm und T2-gewichtete echo-planare Bilder mit den EPI-Sequenzen (TR=2000 ms, TE=30 ms, flip angle 90°, 34 axiale Schnitte mit einer Voxelgröße von 3x3x3 mm, field of view (FOV) von 192 mm) erfasst.

2.4 Berechnung der Power

Die erforderliche Gruppengröße wurde für eine ausreichende Effektstärke zur Unterscheidung der Gruppenleistungen des SDMT berechnet. Dafür wurde das Cohen's d herangezogen. Dies ist die Effektgröße für Mittelwertunterschiede zwischen zwei Gruppen mit gleicher Gruppengröße und gleicher Gruppenvarianz und erleichtert die Beurteilung eines signifikanten

Mittelwertunterschiedes³²⁶. Nach Benedict et al. beträgt das Cohen's d zur Unterscheidung zwischen MS-Patienten und gesunder Kontrollgruppe $d=1.1$ ³²⁷. Bei einem Fehler 1. Art von 0,05 und einem Fehler 2. Art von 0,2 beträgt die erforderliche Probandenanzahl 15 pro Studiengruppe. Unsere Gruppengröße von 20 Probanden in der MS- und 20 Probanden in der gesunden Kontrollgruppe ist mit der Gruppengröße vorheriger fMRT-Studien vergleichbar²⁹⁷.

2.5 Strukturelle Auswertung

Zusätzlich zur funktionellen Messung erfolgte bei allen Probanden eine strukturelle MRT-Bildgebung. Mit Hilfe der T1 und FLAIR Sequenzen konnten die subcortikalen, demyelinisierenden Herde dargestellt werden. Dabei wurden Läsionskarten eines jeden Probanden erstellt, um Aussagen über die Gesamtlast, also das Volumen der subcortikalen Herde, sowie über die individuelle Verteilung der Läsionen in der weißen Substanz treffen zu können.

2.6 Funktionelle Auswertung

Bevor fertige Bilder von den Hirnaktivierungsmustern erstellt werden können, müssen die im fMRT produzierten Rohdaten vorverarbeitet (preprocessing) werden. Durch das Preprocessing werden Aufnahmefehler ausgeglichen und eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Datensätzen hergestellt. Dabei werden folgende Schritte durchlaufen:

Realignment - Da bei der Datenerhebung im MRT auch schon kleine Bewegungen zu Artefakten führen, muss eine Bewegungskorrektur (realignment) vollzogen werden. Dafür werden die Bewegungsartefakte durch eine Korrektur in der translatorischen und der rotatorischen Ebene minimiert.

Coregister - Die funktionellen EPI-Daten haben nur eine geringe örtliche Auflösung. Deshalb werden sie für die Korrektur der unterschiedlichen Positionen (coregister) mit höher auflösenden strukturellen MRT-Daten verknüpft.

Segmentation - Um eine bessere Koregistrierung zu ermöglichen, wird das Bild in die anatomische graue und weiße Substanz und in den Liquorraum unterteilt (segmentation). Zudem ist es anhand der Segmentierung möglich, die Volumina der weißen Substanz (WM), der grauen Substanz (GM) und der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) zu bestimmen.

Normalisation - Für eine Analyse in Form einer Gruppenstatistik müssen die Daten an ein standardisiertes Referenzgehirn angepasst werden (normalisation). Das im Programm SPM verwendete Referenzgehirn ist das MNI-brain (Montreal Neurological Institute). Dieses ist ein gemittelter Datensatz aus 305 individuellen Gehirnen.

Smoothing - Das ermittelte Aktivierungsmuster enthält stets auch fehlerhafte Aktivierungen, dieses wird Rauschen genannt. Die Glättung (smoothing) verknüpft benachbarte Voxel anhand einer bestimmten Filtermaske, und entfernt so das Rauschen aus der endgültigen Aktivierungskarte. Für weiterführende Informationen siehe z.B. ³²⁸.

Ist die Vorverarbeitung abgeschlossen, erfolgt eine weitere Bearbeitung der Daten durch Erstellen von verschiedenen statistischen Kontrasten auf Einzel- beziehungsweise Gruppenebene. Zur Auswertung und Preprocessing der Daten wurde das Programm „Statistical parametric mapping“ (SPM 12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) auf der Basis von Matlab 7.1 (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>) benutzt. Grundlage dafür ist das „general linear model“ (GLM). Die Darstellung des MR-Signals als eine Linearkombination aus Fehler und Designparametern ermöglicht die Anwendung verschiedener statistischer Verfahren. Für jedes Voxel wird eine Aktivierung in Form einer BOLD-Kurve angenommen und mithilfe des Programm SPM wird für jedes Voxel zur Überprüfung ein statistischer Test durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Arbeitsschrittes bilden dann die „statistical parametric map“, also das Parameterbild, das die Unterschiede der Signalintensität, und damit die statistisch wahrscheinliche Aktivierung, unter definierten Experimentalbedingungen für jedes einzelne Voxel darstellt ³²⁹. Zudem können nur bestimmte Regionen des Gehirns auf ihre Aktivierung überprüft werden. Dadurch reduziert sich die Zahl der analysierten Voxel, also auch der Gesamtzahl der Tests. Die Analyse der so genannten „Regions of Interest“ (ROI) reduziert somit die Fehler 1. Art ³³⁰, also falsch positive Ergebnisse. Für die Analyse der funktionellen Bildgebung bedeutet dies, dass weniger falsche Aktivierungen dargestellt werden. Weiterhin ermöglicht eine ROI-Analyse die Untersuchung einer bestimmten Fragestellung, ohne diese vor dem Hintergrund der gesamten Aktivierungskarte betrachten zu müssen ³³⁰. Die ROI-Analyse in dieser Arbeit basierte auf der unter 1.2 vorgestellten Meta-Analyse über die Aktivierungsmuster bei der Durchführung des SDMT im fMRT ²⁹⁷. Die Regionen wurden anhand mittels „SPM ANATOMY toolbox“ folgendermaßen definiert. Die Areale 7A, 7PC, 7M und 7P wurden zum BA 7 zusammengefasst. BA 17 als Teil des visuellen Cortex wurde als hOc1 definiert. Der visuelle Kortex mit den Brodman Arealen 17 und 18 wurde durch Amunts nach zytoarchitektonischen Merkmalen kartographiert, wobei die Region hOc1 (human

occipital cytoarchitectonic areas) im BA 17 liegt³³¹. Das mediale posteriore cerebelläre Areal wurde als Cerebellum VI vermis definiert. Sallet et. al haben den dorsalen frontalen Kortex (DFC) untersucht und detailliert mit seinen Subregionen beschrieben. So haben wir anhand des Atlas des dorsalen frontalen Kortex (DFC) von Sallet et al das BA 9 aus den Arealen 9, 9/46d und 9/46v definiert. Areal 6 wurde als PMd definiert³³². Die ROI-Analysen wurden mit einer Korrektur des ROI-Volumens mit $p < 0.05$, FWE über ROI und einem Cluster-Grenzwert (cluster threshold) von $n > 10$ durchgeführt.

Zur Überprüfung der Hirnaktivität während der Durchführung des SDMT wurde für beide Gruppen das gesamte Hirn (whole brain) analysiert und somit eine Analyse über alle Voxel durchgeführt. Das bedeutet, dass eine sehr große Menge Voxel betrachtet wurde und dementsprechend eine sehr hohe Anzahl von statistischen Tests durchgeführt wurde (multiple Tests). Bei mehreren zehntausend Voxel, die getestet werden, resultieren entsprechend mehrere zehntausend statistische Werte, die aber nur einer Null-Hypothese gegenüberstehen, gegen die getestet wird. Es besteht also mehrere zehntausend Mal die Möglichkeit, die Nullhypothese zu verwerfen. Bei $p_{uncor.} = 0.05$ würden also sehr viele falsch positive Ergebnisse resultieren. Um für die Familie aller Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.05 zu erreichen, ist eine Korrektur bei multiplen Tests nötig. Es wird die „family wise error rate“ (FWE) < 0.05 angelegt. Hier bezieht sich das Signifikanzniveau auf das Verhältnis falsch abgelehnter Tests zu allen durchgeführten Tests³³³.

Um die funktionellen Unterschiede der beiden Gruppen bei dem SDMT-Kontrast herauszufinden, wurden die jeweiligen Kontraste voneinander subtrahiert. Dabei kam erneut eine whole brain Analyse zum Einsatz. Diesmal jedoch initial mit $p = 0.001$ und auf Clusterlevel FWE-korrigiert. Somit wurde nur für die Anzahl der Voxel im aktivierten Cluster korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Klinisch

3.1.1 Deskription

Der Grad der Behinderung durch MS zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde im Rahmen dieser Arbeit mit dem Expanded Disability Status Scale (EDSS, siehe 1.1.5.2) erhoben. Die Patienten hatten einen EDSS von 1-8; im Median 2,0, mit einem Mittelwert von 2,5 und einer Standardabweichung von 1,5.

3.1.2 Klinische Tests

Die kognitiven Beeinträchtigungen wurden mittels SDMT (siehe 1.1.8) erfasst. Dabei schnitten die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechter ab ($t=3.91$; $p<0.001$): Während die gesunden Probanden (HC) bei einer Standardabweichung von 15,6 im Mittel 73,95 korrekte Antworten abliefern, erreichte die MS-Patientengruppe (MS) bei einer Standardabweichung von 16,6 im Mittel nur 58,1 korrekte Antworten.

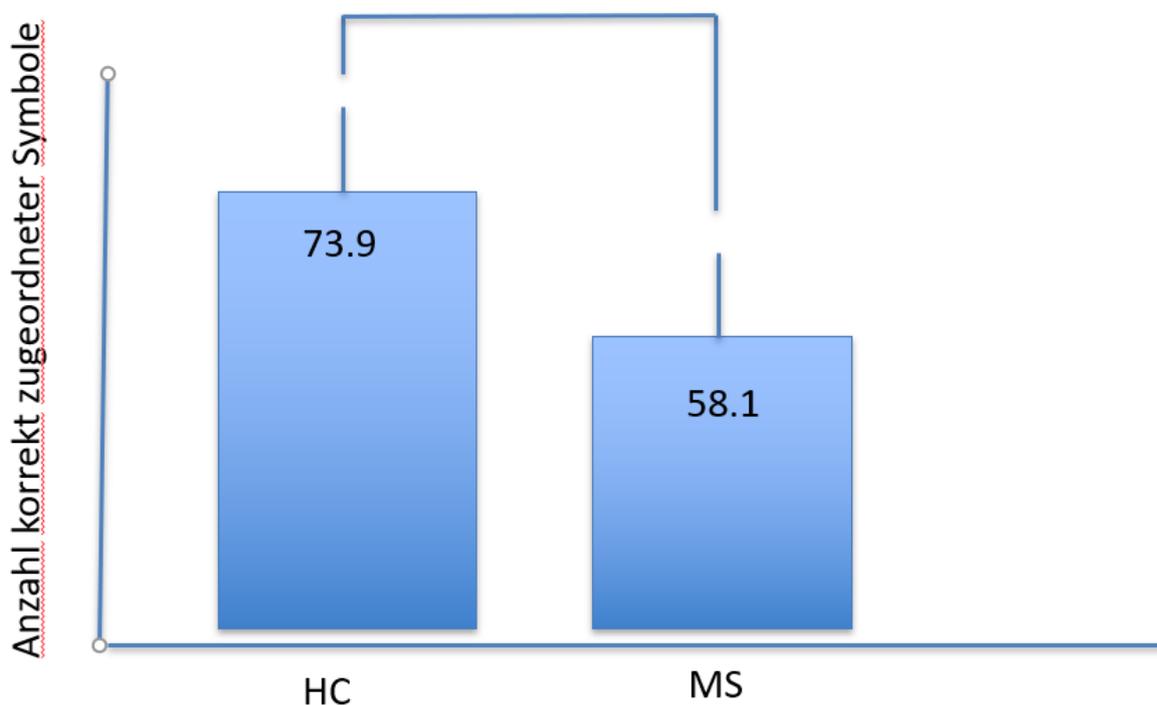


Abbildung 6 Korrekte Antworten SDMT

3.2 Struktureller Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich zeigten sich strukturelle Veränderungen in der MS-Gruppe unter anderem in einer verringerten Menge der weißen und grauen Substanz, bei gleichzeitiger Erhöhung der

cerebrospinalen Flüssigkeit. Die Menge der weißen Substanz betrug in der MS-Gruppe durchschnittlich $474,1 \text{ ml}$ versus $537,1 \text{ ml}$ in der gesunden Kontrollgruppe. Die Menge der grauen Substanz betrug in der MS-Gruppe durchschnittlich $668,7 \text{ ml}$ versus $692,2 \text{ ml}$ in der gesunden Kontrollgruppe. Die Menge der cerebrospinalen Flüssigkeit betrug in der MS-Gruppe durchschnittlich $340,7 \text{ ml}$ versus $304,7 \text{ ml}$ in der gesunden Kontrollgruppe. Dabei belief sich das totale intrazerebrale Volumen (TIV) in der Patientengruppe auf durchschnittlich $1483,5 \text{ ml}$ und in der gesunden Kontrollgruppe auf 1534 ml . Die Läsionen stellen eine weitere strukturelle Veränderung dar. Das Läsionsvolumen betrug in der MS-Gruppe durchschnittlich 7 ml , während es in der gesunden Kontrollgruppe nur $1,3 \text{ ml}$ erreicht.

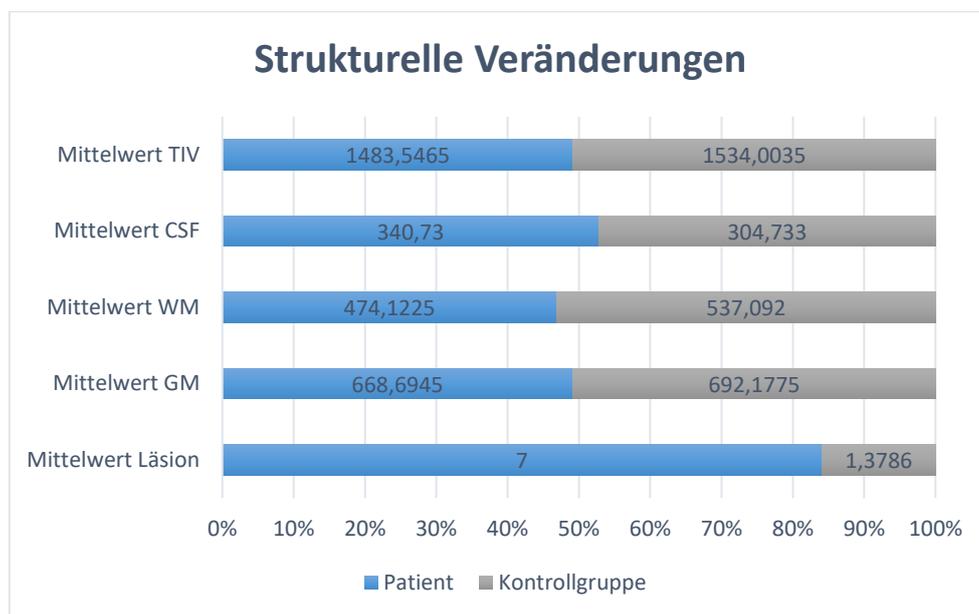


Abbildung 7 Strukturelle Veränderungen

Bei der Überprüfung auf Signifikanz dieser aufgezeigten Unterschiede unter Verwendung des Zweistichproben-t-Tests konnte für die weiße Substanz mit einem Wert von $p=0,002$ und für die Läsionslast mit einem Wert von $p=0,0011$ eine Signifikanz der strukturellen Unterschiede festgestellt werden. Für die Unterschiede der grauen Substanz konnte mit einem Wert von $p=0,23$ jedoch keine Signifikanz festgestellt werden. Die Differenz des totalen intracraniellen Volumens (TIV) bleibt mit einem Wert von $p=0,209$ ebenfalls unter dem Signifikanzniveau. Dasselbe gilt für die unterschiedlichen Volumina der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF), die mit einem Wert von $p=0,106$ unterhalb des Signifikanzniveaus bleiben.

3.3 Funktionell

Bei der funktionellen Untersuchung wie im Kapitel 2.6 beschrieben, wurden die in Tabelle 2 und 3 dargestellten Peaks bzw. Cluster erfasst. Diese wurden in Tabelle 4 den jeweiligen anatomischen Regionen zugeordnet.

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm						
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{=})$	p_{uncorr}							
0.000	8	0.000	0.000	3938	0.000	0.000	0.000	12.75	Inf	0.000	-18	-90	-6				
						0.000	0.000	12.66	Inf	0.000	-21	-63	48				
						0.000	0.000	11.57	Inf	0.000	21	-87	-3				
		0.000	0.000	210	0.000	0.000	0.000	9.14	7.45	0.000	-3	6	57				
						0.000	0.000	7.23	6.27	0.000	9	12	51				
						0.000	0.000	8.99	7.37	0.000	-45	-9	42				
		0.000	0.000	101	0.000	0.000	0.001	6.99	6.10	0.000	48	-6	33				
						0.000	0.002	6.80	5.98	0.000	-24	-3	51				
						0.016	0.333	5.23	4.81	0.000	-30	0	66				
		0.000	0.003	39	0.002	0.000	0.005	6.45	5.73	0.000	30	0	57				
						0.017	0.372	3	0.326	0.036	0.727	4.98	4.61	0.000	54	-3	21
						0.029	0.583	1	0.583	0.043	0.849	4.93	4.57	0.000	-54	-3	24

Tabelle 2: SDMT MS

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm						
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{=})$	p_{uncorr}							
0.000	13	0.000	0.000	4827	0.000	0.000	0.000	13.53	Inf	0.000	-18	-63	57				
						0.000	0.000	13.06	Inf	0.000	-24	-63	48				
						0.000	0.000	12.68	Inf	0.000	21	-66	51				
		0.000	0.000	369	0.000	0.000	0.000	9.95	Inf	0.000	-45	-9	42				
						0.000	0.000	7.83	6.66	0.000	-33	0	63				
						0.000	0.000	7.78	6.63	0.000	-24	-3	51				
		0.000	0.000	1099	0.000	0.000	0.000	8.63	7.16	0.000	48	-6	36				
						0.000	0.000	8.30	6.96	0.000	-3	6	60				
						0.000	0.000	8.18	6.88	0.000	33	0	60				
		0.000	0.005	40	0.002	0.001	0.031	5.97	5.37	0.000	30	-33	6				
						0.005	0.157	9	0.097	0.008	0.193	5.43	4.96	0.000	-42	9	30
						0.000	0.005	39	0.002	0.008	0.193	5.42	4.96	0.000	-18	33	15
		0.004	0.152	10	0.082	0.012	0.268	5.31	4.87	0.000	-9	27	15				
						0.010	0.243	5.35	4.90	0.000	33	-39	27				
						0.017	0.470	3	0.326	0.011	0.254	5.33	4.89	0.000	-63	-3	18
		0.001	0.024	24	0.011	0.012	0.268	5.31	4.87	0.000	48	-27	3				
						0.031	0.659	5.02	4.64	0.000	63	-21	3				
						0.029	0.583	1	0.583	0.032	0.659	5.02	4.64	0.000	-6	12	27
0.022	0.502	2	0.425	0.037	0.745	4.98	4.61	0.000	-30	21	6						
				0.022	0.502	2	0.425	0.037	0.745	4.97	4.60	0.000	-9	15	30		
				0.029	0.583	1	0.583	0.048	0.962	4.89	4.54	0.000	0	-57	-36		

Tabelle 3: SDMT HC

Cluster size N voxel	peak T	MNI coordinates (x; y; z)			Region	Side
HC						
4827	13.53	-18	-63	57	Superior parietal lobule (Area 7A)	L
	13.06	-24	-63	48	Superior parietal lobule (hIP3)	L
	12.68	21	-66	51	Superior parietal lobule (Area 7A)	R
369	9.95	-45	-9	-42	Inferior temporal gyrus	L
	7.83	-33	0	63	Precentral gyrus	L
	7.78	-24	-3	51	Middle frontal gyrus	L
1099	8.63	48	-6	36	Precentral gyrus (4p)	R
	8.30	-3	6	60	Post.-medial frontal	L
	8.18	33	0	60	Middle frontal gyrus	R
262	6.42	9	15	39	Cingulate cortex	R
24	5.31	48	-27	3	Sup. temporal gyrus	R
MS						
3938	12.75	-18	-90	-6	Middle occipital gyrus (hOc3v)	L
	12.66	-21	-63	48	Sup. parietal lobule (Area 7A)	L
	11.57	21	-87	-3	Lingual gyrus (hOc1)	R
210	9.14	-3	6	57	Post. medial frontal	L
	7.23	9	12	51	Post. medial frontal	R
154	8.99	-45	-9	42	Postcentral gyrus	L
					Postcentral gyrus (4p)	R
101	6.99	48	-6	33	Middle frontal gyrus	L
70	6.80	-24	-3	51	Sup. frontal gyrus	L
	5.23	-30	0	66	Middle frontal gyrus	R
39	6.45	30	0	57	Middle frontal gyrus	R

Tabelle 4 SDMT mit anatomischer Zuordnung

Zur Analyse der Kontraste SDMT-Kontrolle beider Gruppen wurden die Messungen wie in Kapitel 2.6 ausgeführt mit einer Korrektur des ROI-Volumens mit $p < 0.05$, FWE über ROI und einem Cluster-Grenzwert (cluster threshold) von $n > 10$ durchgeführt. Dabei wurden die in den Tabellen 5 und 6 dargestellten Peaks bzw. Cluster erfasst.

Statistics: *p*-values adjusted for search volume

cluster-level				peak-level					mm mm mm	
$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{=})$	p_{uncorr}		
0.017	0.326	3	0.326	0.022	0.429	5.13	4.73	0.000	18	-96 15

Tabelle 5 SDMT-Kontrolle MS

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{\text{=}})$	p_{uncorr}			
0.000	4	0.000	0.000	209	0.000	0.000	0.010	6.73	5.92	0.000	-18	-63	57
						0.000	0.010	6.57	5.81	0.000	-15	-69	48
		0.000	0.000	114	0.000	0.000	0.010	6.52	5.78	0.000	-21	-63	48
						0.003	0.087	5.70	5.17	0.000	24	-48	45
		0.011	0.275	5	0.206	0.008	0.186	5.44	4.98	0.000	27	-54	57
						0.020	0.430	5.16	4.76	0.000	-3	-75	-27
		0.017	0.326	3	0.326	0.022	0.433	5.13	4.73	0.000	30	-84	12

Tabelle 6 SDMT-Kontrolle HC

Die Ergebnisse zur Untersuchung der Erregungsmuster der funktionellen Gruppenunterschiede sind aus Tabelle 7 zu entnehmen.

Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{\text{FWE-corr}}$	$q_{\text{FDR-corr}}$	T	$(Z_{\text{=}})$	p_{uncorr}			
0.000	15	0.030	0.087	106	0.006	0.393	0.955	4.13	3.91	0.000	-6	30	18
						0.455	0.955	4.07	3.85	0.000	9	36	15
		0.376	0.672	34	0.090	0.705	0.955	3.81	3.63	0.000	-15	9	18
						0.951	0.955	3.45	3.31	0.000	-15	15	9
		0.794	0.795	12	0.300	0.826	0.955	3.67	3.51	0.000	6	-45	21
						0.932	0.795	5	0.511	0.861	0.955	3.62	3.46
		0.932	0.795	5	0.511	0.953	0.955	3.44	3.30	0.000	-3	12	27
						0.858	0.795	9	0.370	0.956	0.955	3.43	3.30
		0.974	0.795	2	0.694	0.977	0.955	3.35	3.22	0.001	-9	-54	15
						0.962	0.795	3	0.620	0.984	0.955	3.31	3.19
		0.985	0.795	1	0.795	0.985	0.955	3.30	3.18	0.001	12	57	12
						0.962	0.795	3	0.620	0.986	0.955	3.30	3.17
		0.974	0.795	2	0.694	0.987	0.955	3.29	3.17	0.001	30	-60	-21
						0.985	0.795	1	0.795	0.990	0.955	3.26	3.14
		0.962	0.795	3	0.620	0.991	0.955	3.26	3.14	0.001	12	9	9
						0.985	0.795	1	0.795	0.991	0.955	3.25	3.13
		0.974	0.795	2	0.694	0.994	0.984	3.21	3.10	0.001	-9	-51	-33

Tabelle 7 SDMT HC-MS

Zusammenfassung

Beide Studiengruppen wiesen bei $p(FWE) < 0.05$ eine starke funktionale Aktivierung in Arealen der Sprachproduktion (BA 22), im Arbeitsgedächtnis (BA 9), in motorischen (BA 4, 6), in visuomotorischen (BA 7) und in visuellen (BA 17-19) Bereichen auf. Die MS-Patienten zeigten im fMRT keine erhöhte Aktivierung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Jedoch zeigte sich in der Kontrollgruppe eine stärkere Aktivierung im Cingulum.

Abbildung 8 zeigt die fMRT-Aktivierung während des SDMT für beide Probandengruppen. Sowohl die gesunde Kontrollgruppe (HC; Rot bis Gelb) und die MS-Patienten (MS; Blau bis Grün) zeigten eine Aktivierung beidseits okzipital, im superioren parietalen Lobus (BA 7), in supplementär motorischen Arealen und im dorsalen prämotorischen Kortex (BA 6), Cingulum, motorischen Arealen und im Kleinhirn.

Abbildung 9 zeigt den Kontrast der SDMT>Kontrollaufgabe (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) beider Probandengruppen. Dabei zeigte die fMRT-Aktivierung in beiden Gruppen eine Aktivierung im BA7 (HC: left: -18 -63 57, $t=6.73$; right: 24 -63 48, $t=6.29$; MS: left: -18 -60 51, $t=4.46$; right: 21 -66 54, $t=4.32$) sowie im Declive (HC, left: -3 -75 -27, $t=5.16$; MS, left: -3 -69 -27, $t=4.51$). Eine erhöhte Aktivierung im Cingulum (-6 30 18; $t=4.13$; $pFWE=0.032$, 87 voxel) war nur in der gesunden Kontrollgruppe (HC) zu beobachten.

Bei der Durchführung des SDMT sowie bei der Bearbeitung der Kontrollaufgabe haben sich folgende Erregungsmuster gezeigt:

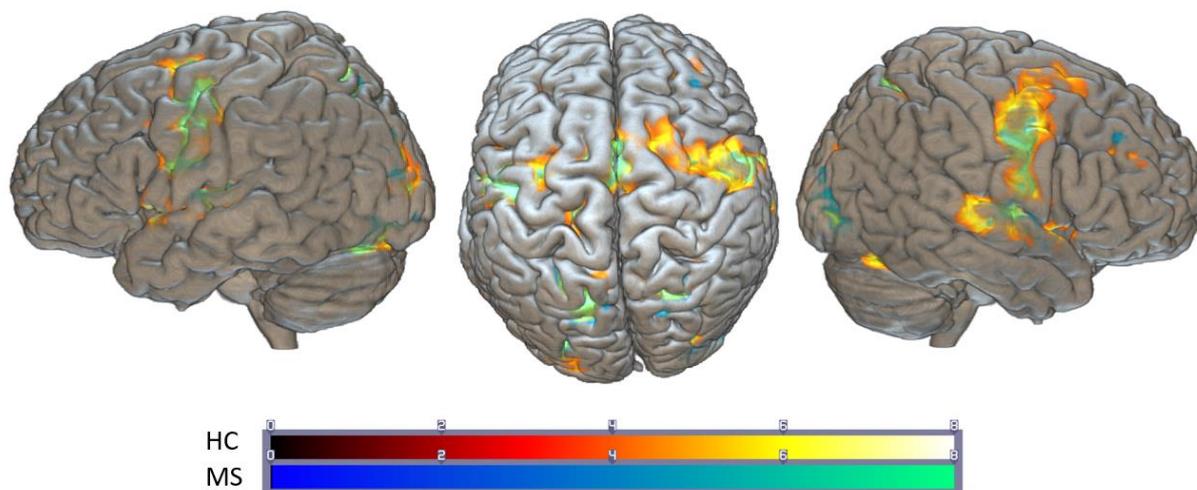


Abbildung 8 Erregungsmuster SDMT je Gruppe

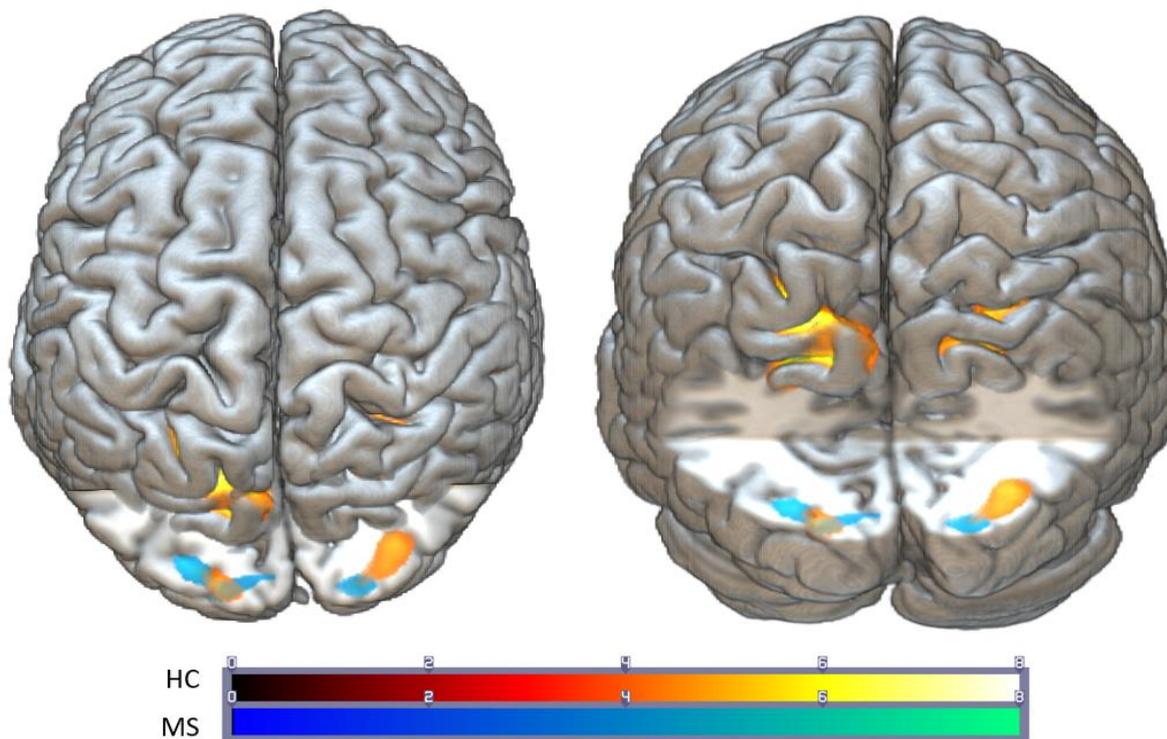


Abbildung 9 Erregungsmuster SDMT > Kontrollaufgabe

3.4 Korrelation

Korrelation von Läsionsvolumen und SDMT

Bei der Patientengruppe ergab sich für die Korrelation des Läsionsvolumens mit der erreichten Punktzahl im SDMT mit Pearson- $r = -0,399$ und $p = 0,08$ keine signifikante Beziehung.

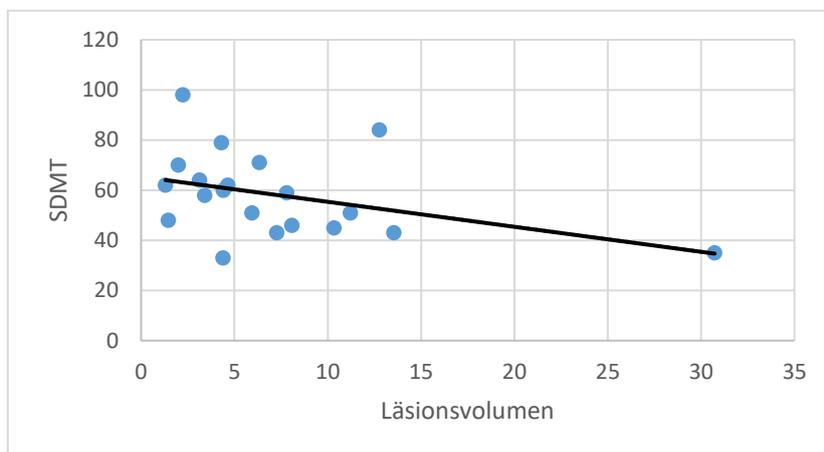


Abbildung 10 Korrelation Läsionsvolumen und SDMT (MS)

Bei der Korrelation des Läsionsvolumens mit der erreichten Punktzahl im SDMT in der gesunden Kontrollgruppe ergab mit einem Pearson- $r = 0,139$ bei $p = 0,55$ ebenfalls keine Signifikanz.

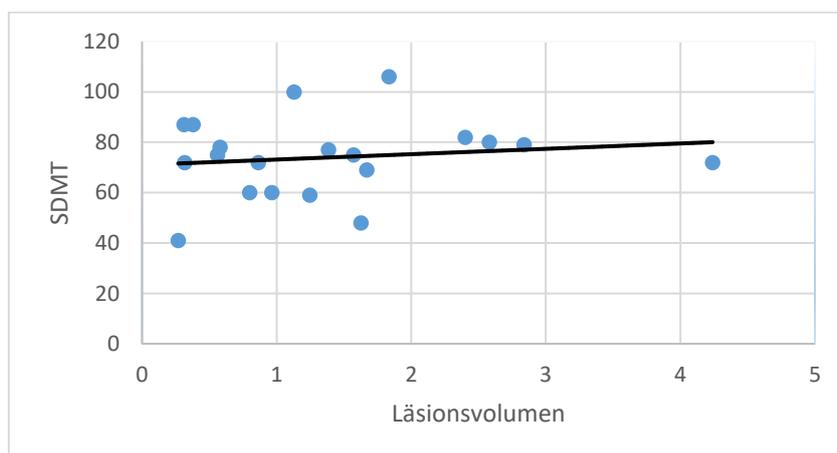


Abbildung 11 Korrelation Läsionsvolumen und SDMT (HC)

Bei der Korrelation des Läsionsvolumens mit der erreichten Punktzahl im SDMT der gesamten Probandenkohorte zeigt sich eine moderate negative Beziehung mit einem Pearson- $r = -0,447$. Hier wird das Signifikanzniveau mit $p = 0,003$ erreicht.

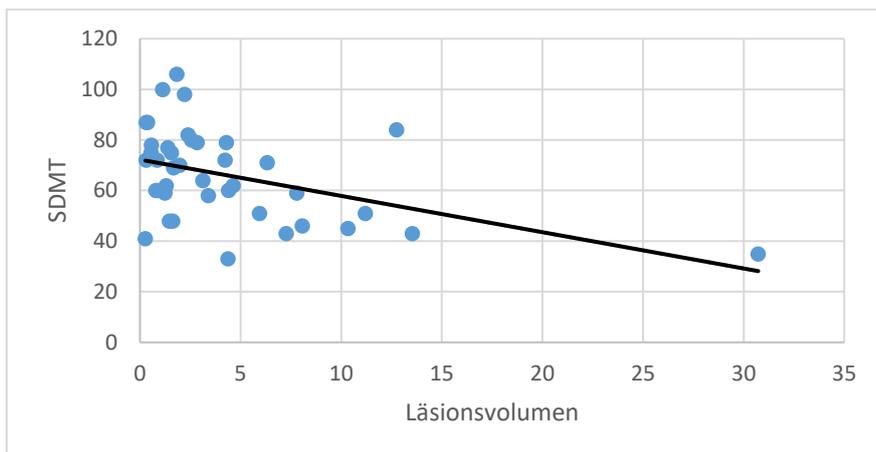


Abbildung 12 Korrelation Läsionsvolumen und SDMT (Alle)

Korrelation von EDSS und SDMT

Bei der Korrelation des dokumentierten EDSS der Patienten mit der erreichten Punktzahl im SDMT ergab sich mit einem Pearson-r = -0,099 und einem p = 0,67 keinerlei Signifikanz.

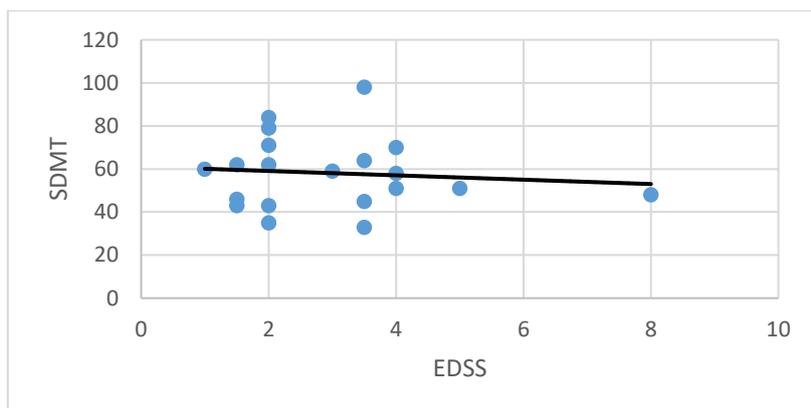


Abbildung 13 Korrelation von EDSS und SDMT

4 Diskussion

Zum ersten Mal wurde durch uns eine fMRT-Studie mit einem SDMT-Paradigma durchgeführt, die der originalen SDMT-Version, wie sie in der täglichen klinischen Praxis Anwendung findet, am nächsten kommt. Die in der bereits erwähnten Meta-Analyse von Silva et al.²⁹⁷ analysierten Studien verwendeten lediglich Adaptationen des originalen, von Smith³³⁴ entwickelten SMDT. Dabei wurden den Studienteilnehmer entweder ein aus dem SDMT-Schlüssel bekanntes, einzelnes Symbol für einen Zeitraum von meistens zwei Sekunden präsentiert, während die dazugehörige Zahl genannt werden musste^{287,292,293,295,296,298,335}, oder bei der anderen häufig verwendete Variante des SDMT mussten die Probanden in einem bestimmten Zeitintervall entscheiden, ob ein präsentiertes Symbolen- und Zahlenpaar unter Verwendung des bekannten Schlüssels zu einander passen^{296,298,303,304}. Es gibt verschiedene Modelle zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die in einer Meta-Analyse von Costa et. al. untersucht wurden. Alle Modelle teilen das Konzept einer zeitabhängigen Leistung²⁸³. Aus der Analyse der betrachteten Literatur wurde ein neues „tri-factor model/ Drei-Faktoren-Modell“ entwickelt. Dieses unterteilt die IPS in drei Teilprozesse, die allesamt vollzogen werden müssen, um den Hauptprozess der Informationsverarbeitung ab zu schließen: 1) Zunächst wird eine sensorische Information wahrgenommen und übermittelt. 2) Die übermittelte Information wird der kognitiven Aufgabe entsprechend prozessiert, worauf 3) eine motorische Reaktion als Konsequenz der verarbeiteten Eindrücke folgt. Jeder dieser Teilprozesse muss sehr schnell ablaufen, um Aufgaben unter Zeitdruck erfolgreich zu bewältigen. Das Zusammenspiel der drei Teilprozesse, also die sensorische Geschwindigkeit, die kognitive Geschwindigkeit und die motorische Geschwindigkeit, stellen die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nach dem Drei-Faktoren-Modell dar²⁸³. In den bisher durchgeführten fMRT-Studien, die die IPS mittels SDMT-Adaptation untersuchten, ist diese von Costa et al. dargelegte Zeitabhängigkeit nicht in zufriedenstellendem Maße implementiert. Die Probanden mussten für jeden einzelnen Stimulus, also für jede präsentierte Zahl oder jedes präsentierte Zahlen-Symbol-Paar, immer in einem bestimmten Zeitintervall, meistens zwei Sekunden, ihre Entscheidungen treffen. Normative Daten über den SDMT zeigen, dass die Zeit, die ein Proband zum Füllen einer Entscheidung benötigt, weit unter zwei Sekunden liegt³³⁶. Um den kognitiven Aspekt des SDMT akkurat zu analysieren, insbesondere unter Berücksichtigung der Gruppenunterschiede, ist also eine Aufgabenstellung unter Zeitdruck essenziell. Per Definition muss ein Test, der die IPS untersucht, eine Geschwindigkeitskomponente beinhalten²⁸³. So kann die Zeit, die benötigt wird, um eine Aufgabe zu lösen, aufgezeichnet werden oder es kann die Anzahl an gelösten Aufgaben in einem definierten Zeitfenster festgehalten werden²⁸³. Beides beinhaltet eine

gewisse Variabilität, die die Leistung, also die Arbeit pro Zeiteinheit, des Probanden widerspiegelt, was wiederum Rückschlüsse auf die IPS erlaubt. Wie oben beschrieben, wird in den SDMT-Adaptationen aus den Vorstudien der Zeitfaktor, als elementarer Bestandteil der IPS, nur unzureichend berücksichtigt. Wie im Drei-Faktoren-Modell aufgezeigt, sind mehrere neurale Systeme an der Prozessierung beteiligt. Jeder von ihnen kann beeinträchtigt sein und so zur Beeinträchtigung der IPS führen. Das afferente visuelle System (d.h. der N. opticus) ist bei MS häufig betroffen³³⁷. Beeinträchtigungen im auditorischen System können bei MS ebenfalls bestehen³³⁸. Ferner sind die kognitiven und motorischen Funktionen (Sprachproduktion, Feinmotorik) bei MS häufig beeinträchtigt²². Dies zeigt zum einen, dass die IPS auf vielen Ebenen anfällig ist, gleichzeitig aber auch viele Möglichkeiten zur Kompensation bietet. Ohne den entsprechenden Zeitdruck, bei dem ein reibungsloser Ablauf in allen drei Teilprozessen erforderlich ist, kann die Aufgabe, wenn nur Teilbereiche beeinträchtigt sind, mit gewisser Verzögerung dennoch gelöst werden. Unser Experimentaufbau stellt einen entsprechenden Zeitdruck, unter dem die Probanden die Aufgabe bearbeiten müssen, her. In unserer Studie gab es lediglich ein Zeitintervall von jeweils 30 Sekunden, in dem die Probanden so viele Stimuli bearbeiten konnten, wie es ihnen möglich war. Bei insgesamt vier Bearbeitungsintervallen von je 30 Sekunden erbrachten die MS-Patienten im Durchschnitt 58,1 korrekte Antworten und die gesunde Kontrollgruppe 73,9 korrekte Antworten. Auf diese Weise konnten wir einen Unterschied in der Genauigkeit bei der Bearbeitung des SDMT zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe demonstrieren und eine Beeinträchtigung der IPS durch MS aufzeigen. In der funktionellen Bildgebung haben wir für die MS- und die Kontrollgruppe ähnliche Aktivierungsmuster festgestellt. Daraus schließen wir, dass in unserer Studie den MS-Patienten mit denselben kognitiven Ressourcen eine schlechtere Prozessierung der Informationen gelang. In beiden Gruppen fanden wir eine Aktivierung in frontalen, parietalen und occipitalen Bereichen sowie in medial posterioren Kleinhirnarealen. Das Aktivierungsmuster ist auf die Funktion der jeweiligen Areale zurück zu führen. Anhand des Versuchsaufbaus und der Durchführung des SDMTs lässt sich leicht verstehen, dass beide Gruppen Aktivierungen in den occipitalen Regionen und somit im visuellen Kortex aufweisen. Die im Test aufgenommene Information wird visuell transportiert und dementsprechend primär über die Sehrinde und den weiteren visuellen Zentren wahrgenommen und weitergeleitet. Wie unter 1.2 ausgeführt sind die frontalen und parietalen Areale für kognitive Vorgänge und der Integration der aufgenommenen Information in die kognitiven Prozesse verantwortlich. Ferner sind diese Bereiche wie oben beschrieben bei der Entstehung einer motorischen Reaktion von großer Bedeutung. In unserem Versuchsaufbau

bestand die motorische Reaktion, also der letzte Schritt im Sinne des Drei-Faktoren-Modells, in der sprachlich abgelieferten Antwort. Wie bereits unter 1.2 ausführlich dargelegt, scheinen die Verbindungen zwischen frontalen und parietalen Regionen bei der Durchführung des SDMT von hoher Relevanz zu sein²⁹⁷. Ebenso die aus der Meta-Analyse²⁹⁷ bekannte wichtige Rolle des Declive bei der Bearbeitung des SDMTs zeigt sich in der Aktivierung in beiden Gruppen in unseren Untersuchungen. Zusammenfassend lässt sich also nachvollziehen, dass in beiden Gruppen die oben beschriebenen Regionen aktiviert wurden. Bei der besser abschneidenden Kontrollgruppe konnten wir im Vergleich zur MS-Gruppe eine vermehrte Aktivierung im Bereich des Cingulums beobachten. Ähnliche Ergebnisse sind aus der Literatur bekannt. In einer Studie von Rocca et al. wurden Zusammenhänge zwischen dem Default-Mode-Network (DMN) und kognitiven Veränderungen bei MS-Patienten untersucht³³⁹. Das DMN besteht aus verschiedenen Hirnregionen (frontale, temporale, parietale und zentrale Regionen) und ist vor allem im Ruhezustand und bei bestimmten kognitiven Prozessen aktiv³⁴⁰. In der Studie korrelierten Veränderungen im Cingulum mit den Ergebnissen in kognitiven Tests. Bei MS-Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zeigte sich im Vergleich zu MS-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigungen und im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte Aktivität im Cingulum³³⁹. Weitere Studien konnten ebenfalls Zusammenhänge zwischen Veränderungen im Cingulum und kognitiven Beeinträchtigungen sowohl bei Alzheimerpatienten³⁴¹ als auch bei MS-Patienten³⁴² aufzeigen. Aus der funktionellen Forschung über das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) ist bekannt, dass das Cingulum eine wesentliche Rolle bei der Aufmerksamkeit und dem Erkennen und Bewerten von Fehlern trägt^{343,344}. Wie anhand der aufgeführten Literatur dargelegt, ist die Bedeutung des Cingulums bei kognitiven Aufgaben und Prozessen beziehungsweise deren Beeinträchtigung bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen bekannt. Unsere Ergebnisse fügen sich in das vorbekannte Bild der aufgeführten Literatur ein. In Zusammenschau spricht die vermehrte Aktivierung im Cingulum bei der gesunden Kontrollgruppe in unserer Studie für ein erhöhtes Aufmerksamkeitsniveau und für eine höhere kognitive Leistungsfähigkeit. Dies könnte das bessere Abschneiden der Kontrollgruppe bei der Bearbeitung des SDMTs gut erklären.

Insgesamt konnten wir die aus den Vorstudien bekannten Aktivierungsmuster reproduzieren und so die Relevanz der frontalen (BA 6, 9), parietalen (BA 7), occipitalen (BA 17) und zerebellären Arealen bestätigen. Nach dem Drei-Faktoren-Modell von Costa et al. lässt sich die IPS in drei verschiedene Komponenten aufteilen. Ein sensorischer Teil, der für die Registrierung der im Falle des SDMT visuellen Information verantwortlich ist, ein kognitiver

Teil, das Prozessieren der Information also und einen motorischen Teil, der die verarbeitete Information in eine entsprechende Antwortreaktion umsetzt²⁸³. Im Fall des SDMT ist dies die Sprachproduktion zur Formulierung der zu gebenden Antwort. Um die mittlere, rein kognitive Ebene der IPS, also das Prozessieren der Information, weiter zu untersuchen, haben wir für beide Gruppen die kognitive Ebene der IPS als den Unterschied zwischen dem Aktivierungsmuster bei der Bearbeitung des SDMT und dem Aktivierungsmuster bei der Bearbeitung der Kontrollaufgabe definiert. Bei der Bearbeitung des SDMT steht ein hoher kognitiver Anspruch dem vergleichsweise geringen kognitiven Anforderungen an den Probanden bei der Bearbeitung der Kontrollaufgabe, bei quasi identischen sensorischen Input (visuell) und motorischen Output (Sprache), gegenüber. Hier zeigte sich bei beiden Gruppen eine vermehrte Aktivierung im Bereich des BA 7 und der Declive des Kleinhirns. Dies spricht für eine besonders wichtige Rolle von superior parietalen und medial zerebellären Arealen für die kognitive Ebene der IPS. Im Gegensatz zu unseren Erwartungen zeigte sich neben den genannten Aktivierungen in parietalen und zerebellären Bereichen keine relevante Differenz bei der Aktivierung in präfrontalen Arealen. Dies ist deshalb überraschend, da es umfangreiche Literatur bezüglich der Rolle der präfrontalen Areale (BA 9) für die Kognition^{305,345,346}, sowie BA 6 bei visuo-motorischen und visuo-kognitiven Prozessen³⁴⁷ gibt. Mehrere Faktoren könnten dies erklären. Wie bereits erwähnt, wurde durch unseren Versuchsaufbau zum ersten Mal der SDMT in seiner originalen Version im fMRT analysiert. Die Unterschiede, die sich aus dem unterschiedlichen Versuchsaufbau und den unterschiedlichen Parametern (wie beispielsweise der fehlende Zeitdruck in den Vorstudien, s.o.) ergeben, schlagen sich ebenfalls in einem veränderten Aktivierungsmuster nieder. Neben den Untersuchungsmodalitäten könnte auch die neuronale Funktion selbst Ursache für die fehlenden Unterschiede in den präfrontalen Arealen bei unseren Untersuchungsgruppen sein. Der Prozess der Informationsverarbeitung und die IPS werden nicht durch einzelne Areale, sondern durch ein weit gestreutes funktionelles neuronales Netzwerk repräsentiert. Eine Beeinträchtigung der Funktion, also eine Beeinträchtigung der IPS, geht nicht automatisch mit einer einzelnen veränderten Region einher. Wie bereits in dem Drei-Faktoren-Modell gezeigt, kann die IPS auf vielen Ebenen gestört und somit beeinträchtigt werden²⁸³. Bei einem entsprechend komplexen Netzwerk erscheint es eher unwahrscheinlich, dass bei beeinträchtigter IPS immer dieselbe Region betroffen wäre. Somit erklärt es sich, dass in beiden Studiengruppen die präfrontalen Areale aktiviert werden, sich hier jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der Aktivierung feststellen lassen. Die Unterschiede des Aktivierungsmusters zwischen der SDMT-Aufgabe und der Kontrollaufgabe zeigten sich besonders im superioren parietalen Lobus. Bei der MS-

Gruppe etwas schwächer als in unserer Kontrollgruppe. Der superiore parietale Lobus ist wichtig für die Verarbeitung von visuellen Eindrücken^{348–350}. Dieser kann in mehrere Subregionen unterteilt werden. Jede Subregion ist zu einem unterschiedlichen Ausmaß an der visuo-motorischen und visuo-kognitiven Funktion beteiligt^{349,351}. Die weiter posterior gelegenen Regionen des superioren parietalen Lobus, nämlich die Region 7A und 7P, sind vermehrt in der visuellen Aufmerksamkeit und dem visuellen Arbeitsgedächtnis involviert, während die Region 7PC mehr in der Beobachtung visueller Reize involviert ist³⁴⁹. Diese Befunde aus den Vorstudien decken sich mit unseren Daten. So können wir die Aktivierung in diesen posterioren Arealen als den entscheidenden Unterschied zwischen der SDMT und der Kontrollaufgabe aufzeigen. Neben dem parietalen Kortex scheint der SDMT auf kognitiver Ebene ebenfalls von der Aktivierung im medialen posterioren Cerebellum abhängig zu sein. Es gibt viele Hinweise für die Rolle des Kleinhirns im Rahmen der Kognition im Allgemeinen^{308,352}. Ferner wurde neben dem Verlust motorischer Fähigkeiten eine Beteiligung des Kleinhirns bei kognitiven Beeinträchtigungen bei MS-Patienten beobachtet. Der Verlust von grauer Substanz in Regionen des Kleinhirns, die bei motorischen und kognitiven Prozessen involviert sind, gehen mit einer Beeinträchtigung dieser Fähigkeiten einher^{353–355}. Die deutlichste Aktivierung im Kleinhirn zeigte sich sowohl bei unseren Daten, als auch in den Vorstudien in der Declive, dem posterioren Teil des Vermis²⁹⁷. Dieses Areal ist in räumliche Prozesse eingebunden, wie z.B. der Orientierung im Raum^{307,356} und hat eine Vielzahl an Verbindungen, sowohl zu dem superioren parietalen Lobus, als auch zu frontalen Regionen. Dies unterstreicht die Bedeutung der Declive für die Bewältigung von IPS-Aufgaben mit visuell-räumlicher Komponente^{352,357,358}.

Wie bereits erwähnt, zeigte sich der Hauptunterschied bei den Aktivierungsmustern während des SDMT zwischen den beiden Gruppen im Cingulum. Während bei der gesunden Kontrollgruppe eine Aktivierung im Cingulum zu beobachten war, blieb dies bei der MS-Gruppe aus. Das Cingulum moduliert die aktive Aufmerksamkeit, insbesondere für visuelle und kognitive Bereiche^{344,359}. Das Cingulum mit diversen Arealen des Gehirns verbunden. Seine Bahnen reichen in beide Hemisphären zu occipitalen, parietalen, frontalen und zerebellären Arealen³⁴⁴. Durch die zahlreichen Verbindungen entsteht ein funktionelles neuronales Netzwerk, bei dem das Cingulum als besonders wichtige Hub-Region (siehe unten) innerhalb des Netzwerkes für die Modulation von Aufmerksamkeit entscheidend sein könnte. Ein Modell eines neuronalen Netzwerkes und der Gesamtheit seiner Verbindungen, dem Konektom, stellten Sporns et. al auf³⁶⁰. Demnach ist das menschliche Gehirn ein Netzwerk von hunderten Regionen des Gehirns und tausender, über axonale Verbindungen miteinander im Austausch

stehender Schaltkreise³⁶¹. Basierend auf dieser Idee, formulierten Heuvel et al. die Theorie der Organisation des Gehirns in einem sogenannten „rich-club“³⁶². Ein so genannter „rich-club“ findet sich in Netzwerken, in denen einige Knotenpunkte dichter untereinander vernetzt sind („Hub“), als andere Knotenpunkte. Diese Hub-Regionen haben dabei eine besonders hohe Dichte von Verbindungen³⁶³. Der Name ist eine Analogie aus sozialen Systemen, wo zentrale Individuen („reich“ an Verbindungen) ein stark vernetzten exklusiven Club bilden^{364,365}. Diesem Modell folgend, könnten kognitive Beeinträchtigungen aus einem Zusammenbruch des Netzwerkes beziehungsweise einzelner Teile des Netzwerkes resultieren. Wenn mehrere Läsionen in einer der „Hub“-Regionen lokalisiert sind, wird das neuronale Netzwerk gestört und die geschädigte „Hub“-Region kann ihrer zentralen Rolle bei der Informationsintegration und -verarbeitung nicht mehr nachkommen.³⁶² Dies würde erklären, weshalb Patienten in unterschiedlichem Ausmaß und zu unterschiedlichen Zeitpunkten im jeweiligen Krankheitsverlauf unter kognitiven Beeinträchtigungen leiden²²³. Unseren Daten zufolge scheint das Cingulum so eine tragende Rolle als Hub einzunehmen. Multiple Sklerose führt zu diffusem Schaden in der grauen und weißen Substanz. Ist die Funktion als solche also nicht mit einer einzelnen anatomischen Region im Gehirn verknüpft, sondern eher durch das Zusammenspiel vieler verschiedener Hubs determiniert³⁶², ist es unwahrscheinlich, dass eine nur einen bestimmten Teil des Netzwerks betreffende Läsion zu einem Zusammenbruch des gesamten Netzwerkes und somit zu Einschränkungen oder gar zum kompletten Ausfall der Funktion führt. So argumentieren van den Heuvel und Sporns, dass die Verdichtung von einzelnen Hubs zu einem rich-club ein Hinweis darauf ist, dass die miteinander kommunizierenden Hubs nicht einzeln, sondern als stark vernetztes Kollektiv agieren³⁶². Der Defekt eines Hubs, der aufgrund seiner besonders hohen Anzahl an Verbindungen zu anderen Hubs oder Regionen eines Netzwerkes eine tragende Rolle in diesem Netzwerk hat, kann schwere Folgen für das gesamte Netzwerk haben^{364,366,367}. Bleiben die wichtigen Hubs jedoch verschont, besteht eine sehr hohe Fehlertoleranz innerhalb eines Netzwerkes, ohne zu Fehlfunktionen zu führen³⁶⁶. Übertragen auf das neuronale Netzwerk des menschlichen Gehirns würde dies bedeuten, dass vor allem die Lokalisation von MS-Läsionen über deren Folgen bestimmen. Diesem Modell folgend, könnten Läsionen außerhalb des von van den Heuvel und Sporns beschriebenen rich-clubs ohne Folgen bleiben, während bei Schädigung von besonders wichtigen Hub-Regionen mit schweren neurologischen Defiziten zu rechnen wäre. In unserer Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Läsionsvolumen und der Performance im SDMT hergestellt werden. Bei der oben dargelegten Hub-Theorie ist viel mehr die Lokalisation der Läsionen als das Läsionsvolumen an sich entscheidend. Bei einer zu hohen

Variabilität der Verteilung von MS-Läsionen waren möglicher Weise die entscheidenden Hub-Regionen häufig nicht oder nicht genug dieser wichtigen Regionen betroffen, um einen Zusammenhang her zu stellen. Anderen Studien kommen zu demselben Schluss, dass das entsprechende Verteilungsmuster von Läsionen bei der Entstehung beziehungsweise dem Erkennen von kognitiven Defiziten wichtiger ist als die schiere Masse an Läsionen. Tobyne et al. wiesen nach, dass bei MS-Läsionen im Kleinhirn die Läsion des mittleren Kleinhirnstiels (Pedunculus cerebellaris medius) mit kognitiver Dysfunktion assoziiert ist, während sich zwischen dem Läsionsvolumen im Kleinhirn und kognitiver Dysfunktion keine Korrelation zeigte³⁶⁸. In einer anderen Studie von Meijer et al. zeigten Probanden mit ausgeprägterem strukturellen Schaden schlechtere Ergebnisse im SDMT als Probanden mit Veränderungen vor allem in den funktionellen Aktivierungsmustern³⁶⁹. Vor dem Hintergrund der Hub-Theorie kann die Veränderung auf funktioneller Ebene als Kompensation von nur gering ausgeprägtem strukturellem Schaden durch andere Strukturen des neuronalen Netzwerks angesehen werden. Die Fehlertoleranz ist hier noch nicht überschritten, sodass die Funktion mit nur geringen Einschränkungen aufrechterhalten wird. Die SDMT-Performance ist nur etwas schlechter als bei der Kontrollgruppe. Bei erheblichem strukturellem Schaden sind zu viele Bestandteile des Netzwerkes zerstört. Eine Kompensation ist nicht mehr möglich und die Funktion wird nicht mehr adäquat ausgeführt. Es kommt zu deutlicheren Einschränkungen der IPS. Die schlechtesten Ergebnisse im SDMT wurden bei Integration des strukturellen Schadens und der funktionellen Veränderung erzielt³⁶⁹. Studien, die die funktionellen Veränderungen bei MS und kognitiven Einschränkungen untersucht haben, zeigten eine vermehrte Aktivierung in Bereichen, die bei kognitiven Prozessen beteiligt sind. Diese Mehraktivierung wurde auch bei MS Patienten ohne kognitive Einschränkungen gefunden, was wiederum als Kompensationsmechanismus mittels neuronaler Reorganisation im Rahmen der Netzwerk-Theorie gedeutet wurde^{214,370,371}. Es wurden jedoch auch Zusammenhänge zwischen erhöhter funktioneller Aktivierung und kognitiven Beeinträchtigungen gefunden^{372,373}. Dies muss nicht zwingend im Widerspruch zueinanderstehen und lässt sich mit der Netzwerk-Theorie in Einklang bringen. Die erhöhte Aktivierung spricht zunächst für die Rekrutierung alternativer Schaltkreise des neuronalen Netzwerkes. Solange der Schaden des neuronalen Netzwerkes eine kritische Masse nicht überschreitet, kann die Funktion erhalten bleiben. Erst bei Überschreitung der Fehlertoleranz kommt es zu Ausfällen. Die alternativen Schaltkreise und zusätzlich rekrutierten Verbindungen bleiben dennoch aktiv. So ließe sich erklären, weshalb eine erhöhte funktionelle Aktivierung sowohl mit fehlender kognitiver Einschränkung als auch mit vorhandener kognitiver Einschränkung in den Studien assoziiert ist. Die genannte

Fehlertoleranz beziehungsweise die Fähigkeit zur Kompensation von Schäden durch das neuronale Netzwerk findet sich bei Filippi et al. unter dem Konzept der kognitiven Reserve („cognitive reserve“) wieder. Die kognitive Reserve beschreibt individuelle Adaptionsmechanismen des Gehirns, wie zum Beispiel eine variable Zellzahl, Dichte der Dendriten und erhöhte Aktivierungen alternativer neuronaler Netzwerke, die zusammengenommen bei cerebralen Schäden zum Funktionserhalt beitragen³⁷⁴. Zudem hat sich gezeigt, dass die kognitive Reserve durch Fordern und Fördern des Intellekts erhöht und somit kognitiven Einschränkungen bei MS vorgebeugt werden kann^{211,375}. Dies zeigt sich nicht zuletzt auch in besseren Ergebnissen in neuropsychologischen Untersuchungen bei MS Patienten mit höherer kognitiver Reserve³⁷⁶. Für Lesen, körperliche Aktivität und bestimmte Sprachübungen konnte ein positiver Effekt auf die kognitive Reserve bei MS beobachtet werden³⁷⁷. Übertragen auf die Hub-Theorie würde dies bedeuten, dass die genannten Aktivitäten also in bestimmten Regionen die Dichte an neuronalen Verbindungen erhöhen und so die erhöhte kognitive Reserve zu einer höheren Fehlertoleranz des neuronalen Netzwerkes führt. Die erhöhte Fehlertoleranz bedingt den protektiven Effekt gegenüber dem Funktionsverlust und somit vor kognitiver Beeinträchtigung.

Limitationen

Einschränkungen dieser Arbeit sollten ebenfalls aufgezeigt werden. So haben wir mit einer begrenzten Kohortengröße gearbeitet. Für den SDMT zur Untersuchung von kognitiven Beeinträchtigungen bei MS wurde eine Gruppengröße publiziert, die es erlaubt, einen Effekt darzustellen³²⁷. Anhand dessen haben wir unsere Stichprobengröße auf 20 kalkuliert. Mit der Power, die diese Gruppengröße liefert, konnten wir die beiden Studiengruppen bezogen auf ihre Testleistung unterscheiden. Bei unserer Arbeit haben wir uns auf die Areale bzw. Aktivierungsmuster konzentriert, die in der Meta-Analyse anhand der SDMT-Adaptationen herausgearbeitet wurden. Uns ist es gelungen, diese Ergebnisse unter der Verwendung des originalen SDMT zu reproduzieren und so zu bestätigen. Da die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und den Aktivierungsmustern relativ klein ausfallen, benötigt es weitere Studien mit einer größeren Stichprobengröße und somit einer größeren Power, um unsere Ergebnisse zu validieren. Ferner haben wir die in diese Studie eingeschlossenen MS-Patienten nicht weiter differenziert. Die unterschiedliche Ausprägung an struktureller Pathologie wurde nicht beachtet. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass sowohl Schaden der weißen als auch der grauen Substanz zu kognitiver Beeinträchtigung führen kann^{378,379}. Wir haben uns lediglich auf die funktionelle Aktivierung bei der Bearbeitung des SDMT und die kognitiven Aspekte der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit fokussiert. Zukünftige Studien sollten die strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz als auch die jeweiligen MS-Subtypen mit den funktionellen Unterschieden während des SDMT zusammenführen.

5 Zusammenfassung

Etwa 50% der MS-Patienten leiden unter kognitiven Störungen. Dabei ist nicht die „Kognition“ insgesamt betroffen, sondern einzelne kognitive Funktionen scheinen bei Patienten mit MS besonders vulnerabel: die Fähigkeit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie des klassischen Arbeitsgedächtnis werden übereinstimmend als vermehrt beeinträchtigt angegeben. Verschiedene Testbatterien zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen bei MS-Patienten wurden erarbeitet, um verschiedene Teilbereiche zu testen. Zur Untersuchung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ein etabliertes Untersuchungsinstrument und ist essenziell für das Screening für kognitiven Beeinträchtigungen von Patienten mit Multipler Sklerose. Methodologische Adaptionen des Tests wurden in der funktionellen Bildgebung angewendet, jedoch ohne spezifische Untersuchungen der Teilbereiche der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (IPS) weiter zu erforschen. Zudem gibt es nur wenig Daten über die funktionellen Unterschiede zwischen MS-Patienten und gesunden Probanden. 20 MS-Patienten und eine gesunde Kontrollgruppe mit 20 Probanden wurden mittels funktionellem MRT (fMRT) untersucht, während der SDMT bearbeitet wurde. Darüber hinaus wurden in strukturellen Messungen Informationen hinsichtlich Volumina der weißen und grauen Substanz sowie des Läsionsvolumens erfasst. Anhand der gewonnenen Daten haben wir das aus Vorstudien bekannte neuronale Netzwerk bestehend aus frontalen (Brodmann Areal BA6, BA9), parietalen (BA7), okkzipitalen (BA17) cerebellären Bereichen sowie die funktionellen Unterschiede zwischen MS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe analysiert. Ferner wurden Zusammenhänge zwischen den strukturellen Unterschieden der beiden Studiengruppen und den Ergebnissen im SDMT untersucht. Die MS-Patienten schnitten schlechter bei der Bearbeitung des SDMT ab. Beide Gruppen zeigten in der funktionellen Untersuchung eine Aktivierung in dem beschriebenen neuronalen Netzwerk. Die kognitiven Komponenten der IPS zeigte sich durch Aktivierung in superior parietalen und posterior cerebellären Bereichen. Während des SDMT hatten MS-Patienten eine geringere Aktivierung im Cingulum als die gesunde Kontrollgruppe. In der strukturellen Analyse war das Volumen der weißen und grauen Substanz bei der MS-Gruppe geringer als in der gesunden Kontrollgruppe, während das Läsionsvolumen in der MS-Patientengruppe größer war als in der gesunden Kontrollgruppe. Kognitive Komponenten der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sind abhängig von superior parietalen und posterior cerebellären Regionen, welche bei der Integration visuell-räumlicher Reize und der Antizipation beteiligt sind. Areale, die bei der Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle spielen sind bei MS-Patienten weniger aktiv.

Literaturverzeichnis

1. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt*. 2014;85(8):990-998.
2. Hein T, Hopfenmüller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt*. 2000;71(4):288-294.
3. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology*. 2013;80(11):1018-1024.
4. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):n/a-n/a.
5. Bleß KS. *Weißbuch Multiple Sklerose - Versorgungssituaion in Deutschland (Whitepaper Multiple Sclerosis – Healthcare Situation in Germany)*.; 2016.
6. Langdon D. Kognition und MS. *MS Focus - Jul 2013 - Kognition und MS*. 2013.
7. Feinstein A. The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004;49(3).
8. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-1680.
9. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of “no evidence of disease activity” in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):3-13.
10. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: Rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):320-326.
11. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology*. 2017;49(3-4):91-98.
12. Fasbender P, Kolmel HW. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):147-151.
13. Lechner-Scott J, Mattarozzi K, Daltrozzo T, et al. A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Front Neurol* / www.frontiersin.org. 2018;9:871.

14. Haupts M. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*. 2001;72(161):288-294.
15. Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology*. 1989;8(4):207-213.
16. Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. The Danish Multiple Sclerosis Registry. *Scand J Public Health*. 2011;39(7_suppl):62-64.
17. Bentzen J, Meulengracht Flachs E, Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950—2005. *Mult Scler J*. 2010;16(5):520-525.
18. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(5):523-531.
19. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. VIII. Long-term survival after onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2000;123 (Pt 8):1677-1687.
20. Höer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:381.
21. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-532.
22. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
23. 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(4):907-911.
24. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281-288.

25. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157-169.
26. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346.
27. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2002;52(1):47-53.
28. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65(6):727-732.
29. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808-817.
30. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(6):968-972.
31. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133(7):1914-1929.
32. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
33. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-127.
34. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1368-1374.
35. Uhthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1890;21(1):55-116.
36. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci.* 1995;129(1):1-8.
37. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112 (Pt

- 1:133-146.
38. Capra R, Cordioli C, Rasia S, Gallo F, Signori A, Sormani MP. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler J*. 2017;23(13):1757-1761.
 39. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(1):89-100.
 40. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(23):1996-2002.
 41. Leahy H, Garg N. Radiologically Isolated Syndrome: An Overview. *Neurol Bull*. 2013;5(1):22-26.
 42. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(9):800-805.
 43. Okuda DT, Mowry EM, Cree BAC, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;76(8):686-692.
 44. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1390):1649-1673.
 45. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-558.
 46. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406-419.
 47. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-218.
 48. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2004;56(2):308.
 49. Lhermitte JJ BN. Les douleurs à type décharge électrique consécutives à la flexion céphalique dans la sclérose en plaques. Un cas de la sclérose multiple. *Rev Neurol (Paris)*. 1924;2:56-57.

50. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*. 1998;121 (Pt 1):103-113.
51. Silver NC, Tofts PS, Symms MR, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Quantitative contrast-enhanced magnetic resonance imaging to evaluate blood-brain barrier integrity in multiple sclerosis: a preliminary study. *Mult Scler*. 2001;7(2):75-82.
52. Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornek B, et al. Preferential loss of myelin-associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(1):25-33.
53. Graumann U, Reynolds R, Steck AJ, Schaeren-Wiemers N. Molecular changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis are characteristic of neuroprotective mechanisms against hypoxic insult. *Brain Pathol*. 2003;13(4):554-573.
54. Zeis T, Graumann U, Reynolds R, Schaeren-Wiemers N. Normal-appearing white matter in multiple sclerosis is in a subtle balance between inflammation and neuroprotection. *Brain*. 2008;131(1):288-303.
55. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, Antel J, Brück W, Lassmann H. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol*. 2017;133(1):13-24.
56. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-266.
57. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180-1188.
58. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12 Suppl):3-9.
59. Ramagopalan S V, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):727-739.
60. Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(3):293-298.
61. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13(1):128.
62. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):306.

63. Duan S, Lv Z, Fan X, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014;570:108-113.
64. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. Muraro PA, ed. *PLOS Med*. 2015;12(8):e1001866.
65. Hucke S, Wiendl H, Klotz L. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult Scler J*. 2016;22(2):133-139.
66. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496(7446):518-522.
67. Kremtsov DN, Case LK, Hickey WF, Teuscher C. Exacerbation of autoimmune neuroinflammation by dietary sodium is genetically controlled and sex specific. *FASEB J*. 2015;29(8):3446-3457.
68. Fellows K, Uher T, Browne RW, et al. Protective associations of HDL with blood-brain barrier injury in multiple sclerosis patients. *J Lipid Res*. 2015;56(10):2010-2018.
69. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(1):13-22.
70. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(7):504-510.
71. Manouchehrinia A, Tench CR, Macted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2298-2304.
72. Wiendl K. *Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik Und Therapie. Klinische Neurologie*. 1st ed. Stuttgart: Kohlhammer; 2010.
73. Kister I, Bacon TE, Chamot E, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15(3):146-158.
74. Ebers GC. Optic Neuritis and Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1985;42(7):702-704.
75. Weinshenker B. The Natural History of Multiple Sclerosis: Update 1998. *Semin Neurol*. 1998;18(03):301-307.
76. Runia TF, Jafari N, Siepman DAM, Hintzen RQ. Fatigue at time of CIS is an

- independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):543-546.
77. DGN. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - AWMF Leitlinien. 2014:1-52. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_abgelaufen.pdf.
 78. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(2):133-145.
 79. Prosiegel M, Schleicher M, Neurochir YY-Z, 1999 U. Rehabilitationserfolg und Outcome-Prädiktoren bei Patienten mit neurogener Dysphagie. 1999.
 80. Pöllmann W, Feneberg W, Erasmus LP. Schmerzen bei Multipler Sklerose - Ein immer noch unterschätztes Problem: Einjahresprävalenz von Schmerzsyndromen, ihr Stellenwert und die Versorgungsqualität bei stationär behandelten MS-Patienten. *Nervenarzt*. 2004;75(2):135-140.
 81. Skeil D, Thorpe AC. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of neurological patients with urinary symptoms. *BJU Int*. 2002;88(9):899-908.
 82. Klaus M. Beier, David Goecker, Silke Babinsky CJA. Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose – Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. *Sexuologie*. 2002;9(1):4-22.
 83. Goecker D, Rösing D, Beier KM. Der Einfluss neurologischer Erkrankungen auf Partnerschaft und Sexualität. *Urologe*. 2006;45(8):992-998.
 84. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
 85. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-846.
 86. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain*. 2000;123 (Pt 6):1102-1111.
 87. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci*. 2002;205(1):51-58.
 88. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, et al. Factors influencing quality of life in multiple

- sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(1):6-13.
89. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2002;16(7):445-455.
 90. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39(2):211-224.
 91. Oken BS, Flegal K, Zajdel D, et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehabil Res Dev.* 2006;43(1):83.
 92. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie.* Thieme; 2013.
 93. Aksu F, Sitzer M. *Lehrbuch Neurologie : [Mit Dem Plus Im Web ; Zugangscod Im Buch].* Elsevier, Urban & Fischer; 2011.
 94. Albrecht H, Wötzel C, Erasmus LP, Kleinpeter M, König N, Pöllmann W. Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Mult Scler.* 2001;7(2):105-109.
 95. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 1995;8(3):216-220.
 96. Goldman MD, Motl RW, Rudick RA. Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(4):229-239.
 97. Amato MP, Ponziani G. Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Mult Scler J.* 1999;5(4):216-219.
 98. Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain.* 2000;123 (Pt 5):1027-1040.
 99. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain.* 1999;122 (Pt 1):141-159.
 100. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology.* 1992;42(4):859-863.

101. Hobart J. Rating scales for neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74 Suppl 4(suppl 4):iv22-iv26.
102. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, et al. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1084-1091.
103. van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL, Polman CH, Uitdehaag BM. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler J*. 2010;16(5):604-610.
104. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122 (Pt 5):871-882.
105. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler J*. 1999;5(4):244-250.
106. Fischer JS, Jak AJ, Judith Kniker ME, et al. ADMINISTRATION AND SCORING MANUAL Manual Prepared By ADMINISTRATION AND SCORING MANUAL. 2001.
107. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol*. 2001;58(6):961-967.
108. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical Significance of the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Arch Neurol*. 2000;57(9):1319-1324.
109. Kalkers NF, de Groot V, Lazeron RH, et al. MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology*. 2000;54(6):1233-1239.
110. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The Multiple Sclerosis Functional Composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler J*. 2002;8(5):359-365.
111. Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *J Neurol Sci*. 2005;232(1-2):65-69.
112. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege L-M, Malin J-P, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*.

- 2002;105(3):164-168.
113. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *www.thelancet.com/neurology Lancet Neurol.* 2018;17(17):162-173.
 114. Tintoré M, Rovira A, Ríó J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology.* 2003;60(1):27-30.
 115. Lövblad K-O, Anzalone N, Dörfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(6):983-989.
 116. Filippi M, Falini A, Arnold DL, et al. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: Consensus report of the white matter study group. *J Magn Reson Imaging.* 2005;21(6):669-675.
 117. Schönfelder P. Magnetresonanztomografie. In: *Weißbuch Multiple Sklerose.* Kip M. et al.; 2016:31-34.
 118. Sailer B. Magnetresonanztomographie. In: *Schmidt RM, Hoffmann FA: Multiple Sklerose.* 4th ed. München und Jena: Urban u. Fischer; 2006:137-176.
 119. Stöcker T, Shah NJ. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie Und Neurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007:61-78.
 120. Harder DR, Alkayed NJ, Lange a R, Gebremedhin D, Roman RJ. Functional hyperemia in the brain: hypothesis for astrocyte-derived vasodilator metabolites. *Stroke.* 1998;29(1):229-234.
 121. Jezzard P, Matthews PM, Smith SM. *Functional MRI: An Introduction to Methods.* Vol 61.; 2001.
 122. Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the Hemodynamic Response: Effects of Presentation Rate, Sampling Procedure, and the Possibility of Ordering Brain Activity Based on Relative Timing. *Neuroimage.* 2000;11(6):735-759.
 123. John Shaughnessy, Eugene Zechmeister JZ. *Research Methods In Psychology.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

124. Reinshagen. Neuroelektrophysiologie. In: *Schmidt RM, Hoffmann FA: Multiple Sklerose*. 4th ed. München und Jena; 2006:177-196.
125. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Neurohospitalist*. 2013;3(2):65-80.
126. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(9):1720-1725.
127. Schönfelder P. Evozierte Potenziale. In: *Weißbuch Multiple Sklerose*. Kip et al; 2016:50.
128. Tumani R. Marker des Liquor cerebrospinalis und des Blutes im Überblick. In: *Schmidt RM, Hoffmann FA: Multiple Sklerose*. 4th ed. München und Jena; 2006.
129. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003;60(1):27-30.
130. Schönfelder P. Labordiagnostische Untersuchungen. In: *Weißbuch Multiple Sklerose*. Kip M. et al.; 2016:34-36.
131. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):17-28.
132. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1079-1083.
133. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology*. 2002;59(4):555-559.
134. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010;219(1-2):1-7.
135. Bourahoui A, de Seze J, Gutierrez R, et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2004;11(8):525-529.
136. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-231.

137. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;122(1):552-568.
138. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: Current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):343-354.
139. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015;138(7):1863-1874.
140. Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, et al. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol.* 2016;263(12):2499-2504.
141. Martinelli V, Dalla Costa G, Messina MJ, et al. Multiple biomarkers improve the prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(5):454-461.
142. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 2018;141(4):1075-1084.
143. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):830-833.
144. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):677-686.
145. Montalban X, Tintoré M, Swanton J. ISSUES IN PRACTICE MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. 2011.
146. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist.* 2007;13(2):57-72.
147. Gold R, Hartung H-P, Stangel M, Wiendl H, Zipp F. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. *Aktuelle Neurol.* 2012;39(07):342-350.

148. MSTKG, Wiendl H, Toyka K V., et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255(10):1449-1463.
149. Rieckmann P, Toyka K V, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. *J Neurol.* 2004;251(11):1329-1339.
150. Wiendl H, Toyka K V, Rieckmann P, Gold R, Hartung H-P, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008;255(10):1449-1463.
151. Berlit P. Multiple Sklerose und Leukodystrophien. In: Springer, Berlin, Heidelberg; 2014:275-289.
152. Diotel N, Charlier TD, Lefebvre d'Hellencourt C, et al. Steroid Transport, Local Synthesis, and Signaling within the Brain: Roles in Neurogenesis, Neuroprotection, and Sexual Behaviors. *Front Neurosci.* 2018;12:84.
153. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology.* 1998;50(6):1833-1836.
154. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology.* 2002;58(1):143-146.
155. Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet.* 2005;366(9485):579-582.
156. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology.* 2004;63(6):1081-1083.
157. Schimrigk S, Adibi I, Eberl A, et al. Immunoabsorption as relapse escalation therapy for multiple sclerosis. *Aktuelle Neurol.* 2012;39(4):174-179.
158. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46(6):878-886.
159. Zettl UK, Hartung HP, Pahnke A, Brueck W, Benecke R, Pahnke J. Lesion pathology

- predicts response to plasma exchange in secondary progressive MS. *Neurology*. 2006;67(8):1515-1516.
160. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma Exchange Therapy in Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis. *Blood Purif*. 2009;28(2):108-115.
 161. Sutton DM, Nair RC, Rock G. Complications of plasma exchange. *Transfusion*. 1989;29(2):124-127.
 162. Rieckmann P, Toyka K V. [Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002]. *Nervenarzt*. 2002;73(6):556-563.
 163. Comi G, Martino G. MS treatment: new perspectives. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(3):339-345.
 164. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9357):545-552.
 165. Achiron A, Fredrikson S. Lessons from randomised direct comparative trials. *J Neurol Sci*. 2009;277 Suppl:S19-24.
 166. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(5):CD004678.
 167. Grigoriadis N, Linnebank M, Alexandri N, Muehl S, Hofbauer GFL. Considerations on long-term immuno-intervention in the treatment of multiple sclerosis: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(15):2085-2095.
 168. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD003982.
 169. Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;223(1):1-11.
 170. Gray O, McDonnell G V, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(4):CD002936.
 171. McCool R, Wilson K, Arber M, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:55-61.

172. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler J*. 2018;24(12):1594-1604.
173. Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(2):93-105.
174. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-1787.
175. Hoffmann F., Roche Ltd. *Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (ASCLEPIOS I)*. Basel; 2018.
176. Novartis. *Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. (ASCLEPIOS I)*.
177. Novartis. *Efficacy and Safety of Ofatumumab Compared to Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. (ASCLEPIOS II)*.
178. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. *Neurology*. 2014;82(7):573-581.
179. Hauser S, Bar-Or A, Cohen JA, et al. B-cell Depletion and Efficacy Outcomes with Ofatumumab: Subgroup Analysis From the Pooled Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials (2356). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement).
180. Montalban X, Cohen JA, Comi G, et al. Ofatumumab Reduces Disability Progression Independent of Relapse Activity in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (1845). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement).
181. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
182. Tan CS, Koralnik IJ. Beyond progressive multifocal leukoencephalopathy: expanded pathogenesis of JC virus infection in the central nervous system. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):425-437.
183. Gold R, Hartung H-P. Langzeittherapie mit Fingolimod bei schubförmiger MS:

- Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten einer Phase-II-Extensionsstudie nach 5 Jahren. *Aktuelle Neurol.* 2013;40(02):79-84.
184. Koehler J, Beer K, Pette M. Mitoxantron-therapie bei multipler sklerose. *Aktuelle Neurol.* 1998;25(6):262-264.
 185. Rossato LG, Costa VM, de Pinho PG, et al. The metabolic profile of mitoxantrone and its relation with mitoxantrone-induced cardiotoxicity. *Arch Toxicol.* 2013;87(10):1809-1820.
 186. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2005;(4):CD002127.
 187. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(2):143-150. doi:10.1080/14656566.2018.1551363
 188. Riederer F. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *J für Neurol Neurochir und Psychiatr.* 2017;18(1):30-31. doi:10.1056/nejmoa1606468
 189. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):643-652.
 190. Henze T, Rieckmann P, Toyka K V. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol.* 2006;56(2):78-105.
 191. Tiemann L, Penner I, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler J.* 2009;15(10):1164-1174.
 192. Fisher JS. Using the wechsler memory scale-revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 1988;2(2):149-172.
 193. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988;45(6):611-619.
 194. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurgery, Psychiatry.* 1984;47:250-255.

195. Patti F, Amato M, Trojano M, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler J*. 2009;15(7):779-788.
196. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: A quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(6):810-824.
197. Beatty WW, Monson N. Metamemory in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1991;13(2):309-327.
198. Miyamoto K, Osada T, Setsuie R, et al. Causal neural network of metamemory for retrospection in primates. *Science (80-)*. 2017;355(6321):188-193.
199. Cummings JL. Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *Br J Psychiatry*. 1986;149:682-697.
200. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(3):281-285.
201. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*. 1990;47(3):297-301.
202. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain*. 1994;117 (Pt 5):1115-1126.
203. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 1985;53(1):103-110.
204. Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1996;53(10):980-984.
205. Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*. 1997;11(3):357-366.
206. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: A controlled study with MRI correlates. *Brain*. 1999;122(7):1341-1348.
207. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, et al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *Neurol*

- Neurosurg Psychiatry*. 1992;5555(7).
208. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991;41(5):692-696.
 209. Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1984;41(6):625-631.
 210. Ivnik RJ. Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *J Clin Psychiatry*. 1978;39(4):304-307, 311-312.
 211. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):1942-1945.
 212. Bennett DA, Arnold SE, Valenzuela MJ, Brayne C, Schneider JA. Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. *Acta Neuropathol*. 2014;127(1):137-150.
 213. Bisecco A, Santangelo G, Trojano L, et al. Cognitive reserve is consistently related to cognitive performance in Multiple Sclerosis (P2.423). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
 214. Penner I-K, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(S2):II53-II57.
 215. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler J*. 2010;16(12):1474-1482.
 216. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler J*. 2010;16(1):62-67.
 217. Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J, CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J*. 2010;16(8):919-925.
 218. Julian L, Serafin D, Charvet L, et al. Cognitive Impairment Occurs in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *J Child Neurol*. 2013;28(1):102-107.
 219. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple

- sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-691.
220. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1990;47(1):94-97.
221. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*. 1991;30 (Pt 4):333-348.
222. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(4):549-558.
223. Penner I-K. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurol Scand*. 2016;134:19-23.
224. Cheng EM, Crandall CJ, Bever CT, et al. Quality indicators for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2010;16(8):970-980.
225. Langdon D, Amato M, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J*. 2012;18(6):891-898.
226. Benedict RHB, Fischer JS, Beatty WW, et al. Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach. *Clin Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect D)*. 2002;16(3):381-397.
227. Marrie RA, Goldman M. Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2007;13(9):1176-1182.
228. Aupperle RL, Beatty WW, deNAP Shelton F, Gontkovsky ST. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2002;8(5):382-389.
229. Langdon D, Amato M, Boringa J et al. The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): first consensus steps towards a brief universal cognitive assessment for MS. *Neurology*. 2011;76(479).
230. Scherer P, Baum K, Bauer H, Göhler H, Miltenburger C. [Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple

- sclerosis patients]. *Nervenarzt*. 2004;75(10):984-990.
231. Scherer P. Cognitive screening in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(S2):II26-II29.
 232. Filser M, Schreiber H, Pöttgen J, Ullrich S, Lang M, Penner IK. The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J Neurol*. 2018;265(11):2587-2593.
 233. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39(2 Pt 1):161-166.
 234. Rao SM, Bernardin L, Leo GJ, Ellington L, Ryan SB, Burg LS. Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. *Arch Neurol*. 1989;46(8):918-920.
 235. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(3 Pt 1):420-425.
 236. Pinter D, Khalil M, Pichler A, et al. Predictive value of different conventional and non-conventional MRI-parameters for specific domains of cognitive function in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin*. 2015;7:715-720.
 237. Deloire MSA, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(13):1161-1167.
 238. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e44826.
 239. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(3):425-432.
 240. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical demyelination in multiple sclerosis: A substrate for cognitive deficits? *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):123-126.
 241. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1144-1150.
 242. Artemiadis A, Anagnostouli M, Zalonis I, Chairopoulos K, Triantafyllou N. Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*.

- 2018;21:1-8.
243. Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, et al. Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(1):18-24.
 244. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1082-1092.
 245. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*. 2011;17(2):173-180.
 246. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(1):139-146.
 247. Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, et al. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*. 2013;80(2):210-219.
 248. Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, et al. Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(8):776-783.
 249. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):685-692.
 250. das Nair R, Martin K-J, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008754.
 251. Greene YM, Tariot PN, Wishart H, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(3):350-356.
 252. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*. 2000;48(6):885-892.
 253. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple

- sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010;290(1-2):75-79.
254. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathol.* 2015;25(1):79-98.
 255. Goverover Y, Haas S, DeLuca J. Money Management Activities in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97(11):1901-1907.
 256. Baughman BC, Basso MR, Sinclair RR, Combs DR, Roper BL. Staying on the job: The relationship between work performance and cognition in individuals diagnosed with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37(6):630-640.
 257. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC. Employment in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255(9):1354-1360.
 258. Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars MA, Ávila C, Ávila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol.* 2008;30(7):789-796.
 259. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND, Chiaravalloti ND. Is Speed of Processing or Working Memory the Primary Information Processing Deficit in Multiple Sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(4):550-562.
 260. Genova HM, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND, Moore NB, DeLuca J, DeLuca J. Processing Speed Versus Working Memory: Contributions to an Information-Processing Task in Multiple Sclerosis. *Appl Neuropsychol.* 2012;19(2):132-140.
 261. Leavitt VM, Lengenfelder J, Moore NB, Chiaravalloti ND, DeLuca J, DeLuca J. The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33(5):580-586.
 262. Lengenfelder J, BRYANT D, DIAMOND B, et al. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006;21(3):229-238.
 263. Denney DR, LYNCH SG, Lynch SG. The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: Processing speed versus interference. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(03):451.

264. Drew MA, Starkey NJ, Isler RB, Isler RB. Examining the Link between Information Processing Speed and Executive Functioning in Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(1):47-58.
265. Henry JD, PHILLIPS LH, BEATTY WW, et al. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(02):277.
266. Macniven JAB, DAVIS C, HO M-Y, et al. Stroop performance in multiple sclerosis: Information processing, selective attention, or executive functioning? *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14(05).
267. Owens EM, Denney DR, Lynch SG, Lynch SG. Difficulties in Planning Among Patients with Multiple Sclerosis: A Relative Consequence of Deficits in Information Processing Speed. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(05):613-620.
268. Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti N, Wylie G, Wylie G. The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35(6):631-641.
269. Chiaravalloti ND, Stojanovic-Radic J, DeLuca J, Deluca J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35(2):180-191.
270. Strober LB, Christodoulou C, Benedict RH, et al. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler J*. 2012;18(5):647-653.
271. Schultheis MT, Weisser V, Ang J, et al. Examining the Relationship Between Cognition and Driving Performance in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(3):465-473.
272. Goverover Y, Genova H, Hillary F, DeLuca J. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2007;13(5):636-644.
273. Barkercollo S. Quality of life in multiple sclerosis: Does information-processing speed have an independent effect? *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(2):167-174.
274. Sosnoff JJ, Balantrapu S, Pilutti LA, et al. Cognitive Processing Speed Is Related to Fall Frequency in Older Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*.

- 2013;94(8):1567-1572.
275. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, et al. Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. Aktas O, ed. *PLoS One*. 2013;8(8):e71058.
 276. Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(12):1665-1672.
 277. Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, et al. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(4):281-289.
 278. Brissart H, Morele E, Baumann C, et al. Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2013;35(8):867-872.
 279. Denney D, SWOROWSKI L, LYNCH S, Lynch S. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(8):967-981.
 280. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Polman CH, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):187-194.
 281. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, et al. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004;63(2):335-339.
 282. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O, Almkvist O. Selective Decline in Information Processing in Subgroups of Multiple Sclerosis: An 8-Year Longitudinal Study. *Eur Neurol*. 2007;57(4):193-202.
 283. Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler J*. 2017;23(6):772-789.
 284. Bever C, Grattan L, Panitch H, Johnson K. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler J*. 1995;1(3):165-169.
 285. Nagels G, D'hooghe MB, Kos D, Engelborghs S, De Deyn PP. Within-session practice effect on paced auditory serial addition test in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2008;14(1):106-111.

286. Benedict RHB, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):332-342.
287. Forn C, Belenguier A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA, Ávila C. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(1):42-50.
288. Sacco R, Bisecco A, Corbo D, et al. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing–remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J Neurol*. 2015;262(7):1691-1697.
289. Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, et al. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1290-1296.
290. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(1):139-146.
291. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019;25(2):204-216.
292. Forn C, Belloch V, Bustamante JC, et al. A symbol digit modalities test version suitable for functional MRI studies. *Neurosci Lett*. 2009;456(1):11-14.
293. Forn C, Rocca MA, Boscá I, Casanova B, Sanjuan A, Filippi M. Analysis of “task-positive” and “task-negative” functional networks during the performance of the Symbol Digit Modalities Test in patients at presentation with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Exp Brain Res*. 2013;225(3):399-407.
294. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):28-39.
295. Genova HM, HILLARY FG, WYLIE G, RYPMA B, DELUCA J, Deluca J. Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(03):383.
296. Leavitt VM, Wylie G, Genova HM, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple

- sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(4):409-417.
297. Silva PHR, Spedo CT, Barreira AA, Leoni RF. Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:136-143.
 298. Dobryakova E, Costa SL, Wylie GR, DeLuca J, Genova HM. Altered Effective Connectivity during a Processing Speed Task in Individuals with Multiple Sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(2):216-224.
 299. Silva PHR, Spedo CT, Baldassarini CR, et al. Brain functional and effective connectivity underlying the information processing speed assessed by the Symbol Digit Modalities Test. *Neuroimage*. 2019;184:761-770.
 300. Hirsch JA, Martinez LM. Circuits that build visual cortical receptive fields. *Trends Neurosci*. 2006;29(1):30-39.
 301. Nauhaus I, Nielsen KJ. Building maps from maps in primary visual cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;24:1-6.
 302. Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A. The role of parietal cortex in visuomotor control: What have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia*. 2006;44(13):2668-2684.
 303. Culham JC, Valyear KF. Human parietal cortex in action. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(2):205-212.
 304. Corbetta M, Shulman GL, Miezin FM, Petersen SE. Superior Parietal Cortex Activation During Spatial Attention Shifts and Visual Feature Conjunction. *Science (80-)*. 1995;270(5237):802-805.
 305. Lara AH, Wallis JD. The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Front Syst Neurosci*. 2015;9:173.
 306. Snow PJ. The Structural and Functional Organization of Cognition. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:501.
 307. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *Neuroimage*. 2012;59(2):1560-1570.
 308. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *The Cerebellum*. 2014;13(1):151-177.

309. Chouinard PA, Paus T. The Primary Motor and Premotor Areas of the Human Cerebral Cortex. *Neurosci.* 2006;12(2):143-152.
310. Hoshi E, Tanji J. Distinctions between dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(2):234-242.
311. Gallivan JP, Culham JC. Neural coding within human brain areas involved in actions. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;33:141-149.
312. Milner B, Petrides M. Behavioural effects of frontal-lobe lesions in man. *Trends Neurosci.* 1984;7(11):403-407.
313. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science.* 1991;251(4996):947-950.
314. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci.* 1988;8(11):4049-4068.
315. Roland PE. *Brain Activation.* New York: Wiley-Liss; 1993.
316. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 1989;61(2):331-349.
317. Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L. Similarities and Differences in the Neural Correlates of Episodic Memory Retrieval and Working Memory. *Neuroimage.* 2002;16(2):317-330.
318. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *Neuroimage.* 2002;16(2):331-348.
319. Grabner R, Popotnig F, Ropele S, et al. Brain activation patterns elicited by the 'Faces Symbol Test' — a pilot fMRI study. *Mult Scler J.* 2008;14(3):354-363.
320. Rypma B, Berger JS, Prabhakaran V, et al. Neural correlates of cognitive efficiency. *Neuroimage.* 2006;33(3):969-979.
321. Basho S, Palmer ED, Rubio MA, Wulfeck B, Müller R-A. Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: Paced production and overt speech. *Neuropsychologia.* 2007;45(8):1697-1706.

322. Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, et al. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage*. 2006;31(2):686-691.
323. Brown M, Semelka R. *MRI Basic Principles and Applications*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2003.
324. Brant-Zawadzki M, Gillan GD, Nitz WR. MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology*. 1992;182(3):769-775.
325. Okuda T, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. Brain Lesions: When Should Fluid-attenuated Inversion-Recovery Sequences Be Used in MR Evaluation? *Radiology*. 1999;212(3):793-798.
326. Erihaum JC-HN, 1988 undefined. Statistical power analysis for the behavioral sciences {Ind cd.
327. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(5):721-733.
328. Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *Neuroimage*. 2017;154:128-149.
329. Friston KJ (Karl J., Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Penny WD. *Statistical Parametric Mapping : The Analysis of Funtional Brain Images*. Elsevier/Academic Press; 2007.
330. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007;2(1):67-70.
331. Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space - Where and how variable? *Neuroimage*. 2000;11(1):66-84. doi:10.1006/nimg.1999.0516
332. Sallet J, Mars RB, Noonan MP, et al. The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques. *J Neurosci*. 2013;33(30):12255-12274.
333. Nichols T, Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. doi:10.1191/0962280203sm341ra

334. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test*. Los Angeles; 1982.
335. Akbar N, Honarmand K, Kou N, Feinstein A. Validity of a computerized version of the Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(3):373-379.
336. SHERIDAN L, FITZGERALD H, ADAMS K, et al. Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(1):23-28.
337. Qureshi SS, Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. An update on neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):300-308.
338. Coelho A, ??erani?? B, Prasher D, Miller DH, Luxon LM. Auditory Efferent Function Is Affected in Multiple Sclerosis. *Ear Hear*. 2007;28(5):593-604.
339. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*. 2010;74(16):1252-1259.
340. Otti A, Gündel H, Wohlschläger A, Zimmer C, Sorg C, Noll-Hussong M. “default-mode”-Netzwerk des Gehirns: Neurobiologie und klinische Bedeutung. *Nervenarzt*. 2012;83(1):16-24.
341. Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68(1):13-19.
342. Hulst HE, Steenwijk MD, Versteeg A, et al. Cognitive impairment in MS: Impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*. 2013;80(11):1025-1032.
343. Bush G, Frazier JA, Rauch SL, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1542-1552.
344. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000;4(6):215-222.
345. Alvarez JA, Emory E. Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(1):17-42.
346. Funahashi S. Working Memory in the Prefrontal Cortex. *Brain Sci*. 2017;7(12):49.
347. Vernet M, Quentin R, Chanes L, Mitsumasu A, Valero-CabrÃ© A. Frontal eye field,

- where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Front Integr Neurosci*. 2014;8:66.
348. Thakral PP, Slotnick SD. The role of parietal cortex during sustained visual spatial attention. *Brain Res*. 2009;1302:157-166.
349. Wang J, Yang Y, Fan L, et al. Convergent functional architecture of the superior parietal lobule unraveled with multimodal neuroimaging approaches. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(1):238-257.
350. Yu Q, Shim WM. Occipital, parietal, and frontal cortices selectively maintain task-relevant features of multi-feature objects in visual working memory. *Neuroimage*. 2017;157:97-107.
351. Scheperjans F, Eickhoff SB, Homke L, et al. Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex. *Cereb Cortex*. 2008;18(9):2141-2157.
352. Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(5):313-332.
353. Weier K, Banwell B, Cerasa A, et al. The Role of the Cerebellum in Multiple Sclerosis. *The Cerebellum*. 2015;14(3):364-374.
354. Grothe M, Lotze M, Langner S, Dressel A. Impairments in Walking Ability, Dexterity, and Cognitive Function in Multiple Sclerosis Are Associated with Different Regional Cerebellar Gray Matter Loss. *The Cerebellum*. 2017;16(5-6):945-950.
355. Parmar K, Stadelmann C, Rocca MA, et al. The role of the cerebellum in multiple sclerosis—150 years after Charcot. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;89:85-98.
356. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44(2):489-501.
357. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. *J Neurosci*. 2001;21(2):700-712.
358. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BTT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106(5):2322-2345.

359. Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Salamon G, Mazoyer B, Berthoz A. PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J Neurophysiol.* 1993;69(4):1009-1017.
360. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol.* 2005;1(4):e42.
361. Sporns O. The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1224(1):109-125.
362. van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci.* 2011;31(44):15775-15786.
363. Colizza V, Flammini A, Serrano MA, Vespignani A. Detecting rich-club ordering in complex networks. *Nat Phys.* 2006;2(2):110-115.
364. Zhou S, Mondragon RJ. The Rich-Club Phenomenon in the Internet Topology. *IEEE Commun Lett.* 2004;8(3):180-182.
365. McAuley JJ, da Fontoura Costa L, Caetano TS. Rich-club phenomenon across complex network hierarchies. *Appl Phys Lett.* 2007;91(8):084103.
366. Albert R, Jeong H, Barabasi A-L. Error and attack tolerance of complex networks. August 2000.
367. Callaway DS, Newman MEJ, Strogatz SH, Watts DJ. Network robustness and fragility: Percolation on random graphs. July 2000.
368. Tobyne SM, Ochoa WB, Bireley JD, et al. Cognitive impairment and the regional distribution of cerebellar lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(13):1687-1695.
369. Meijer KA, van Geest Q, Eijlers AJC, Geurts JJG, Schoonheim MM, Hulst HE. Is impaired information processing speed a matter of structural or functional damage in MS? *NeuroImage Clin.* 2018;20:844-850.
370. Audoin B, Van Au Duong M, Malikova I, et al. Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *J Neurol Sci.* 2006;245(1-2):87-91.
371. Schoonheim MM, Meijer KA, Geurts JJG. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2015;6(MAR).

372. Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(47):19066-19071.
373. Schoonheim MM, Geurts JJG, Landi D, et al. Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: A graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(1):52-61.
374. Filippi M, Rocca MA, Benedict RHB, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(23):2121-2128.
375. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(9):1122-1127.
376. Chillemi G, Scalera C, Terranova C, et al. Cognitive processes and cognitive reserve in multiple sclerosis. *Arch Ital Biol*. 2015;153:19-24.
377. Luerding R, Gebel S, Gebel E-M, Schwab-Malek S, Weissert R. Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2016;7.
378. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, et al. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(4):1627-1644.
379. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci*. 2017;28(8):845-860.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Dr. Matthias Grothe, der mit mir das Thema der vorliegenden Dissertation ausgearbeitet und mich an die funktionelle MRT-Forschung herangeführt hat. Ich bedanke mich für die Unterstützung, Korrekturen und Anregungen über all die Jahre. Ferner gilt mein Dank Frau Prof. Agnes Flöel für die Übernahme der Betreuung.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Martin Lotze und Herrn Dr. Martin Domin für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Daten.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern, ohne deren Unterstützung ich den eingeschlagenen Weg nie hätte beschreiten können.