Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. C. Kessler)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Funktionelle Bildgebung zur Perzeption affektiver Gesichter bei Patienten mit Multipler Sklerose

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von:
Matthias Grothe
geb. am: 17.03.1982
in: Löbau

Dekan:	Prof. Dr. H. Kroemer
1. Gutachter:	Prof. Dr. Dr. C. Kessler
2. Gutachter:	Prof. Dr. R. Verleger
Ort, Raum:	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ellernholzstr. 1-2, Bibliothek, 17475 Greifswald
Tag der Disputation:	24.10.2011

Inhalt

Inhalt ..... - 3 -
1. Einleitung ..... - 4 -
1.1. Multiple Sklerose ..... - 4 -
1.1.1. Diagnose ..... - 5 -
1.1.2. Therapie ..... - 7 -
1.1.3. Pathophysiologie ..... - 9 -
1.1.4. Symptome ..... - 11 -
1.2. Studienlage der neuropsychologischen Beeinträchtigungen ..... - 12 -
1.3. Eigene Fragestellung ..... - 13 -
2. Material und Methoden ..... - 15 -
2.1. Studienteilnehmer und Vorstudie ..... - 15 -
2.2. Paradigma ..... - 16 -
2.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomografie ..... - 17 -
2.4. Eigener Versuchsaufbau ..... - 18 -
2.5. Läsionsmessung ..... - 18 -
2.6. Auswertung ..... - 19 -
3. Ergebnisse ..... - 21 -
3.1. Verlaufsparameter der MS-Patienten ..... - 21 -
3.2. Testresultate ..... - 21 -
3.3. Performance und klinischer Verlauf ..... - 22 -
3.4. Performance und fMRT ..... - 22 -
3.5. Performance und Läsionen der weißen Substanz ..... - 23 -
4. Diskussion ..... - 24 -
5. Literatur ..... - 28 -
6. Zusammenfassung ..... - 38 -
7. Eidesstattliche Erklärung ..... - 39 -
8. Danksagung ..... - 40 -
9. Appendix ..... - 41 -

1. Einleitung

Die ersten Aufzeichnungen über Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfolgten in Europa in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts.

In Frankreich war es vor allem Jean Martin Charcot, der in jener Zeit erste klinische und pathologische Berichte über die Erkrankung, die er *le sclerose en plaque* nannte, verfasste (Charcot, 1868). Ausgehend von seinen Beobachtungen in der Pariser Salpêtrière formulierte er eine Symptomen-Trias, bestehend aus Blickrichtungsnystagmus, Intentionstremor und einer skandierenden Sprache, welches bis heute als das „Charcot-Trias“ von MS-Patienten bekannt ist.

Schon in diesen ersten Beschreibungen wurden neben den motorischen sowohl kognitive als auch affektive Beeinträchtigungen beschrieben, folgendes Zitat stammt aus den Aufzeichnungen des britischen Arztes Dr. William Moxon (1875): *“The intellect, and control of the emotions ultimately somewhat impaired without morbid delusions or morbid moral aberration”* (Pearce, 2005).

Obwohl dies bereits seit 130 Jahren bekannt ist, stehen es bis heute die motorischen, nicht psychischen Symptome, die die Krankheit beschreiben, im Vordergrund:

„The emotional and relationship problems associated with MS have not always been fully appreciated by the medical profession, which has tended to concentrate on the physical effects of this disease. Yet the psychological problems of MS often cause more suffering than the physical effects.“ (Burnfield und Burnfield., 1978).

1.1. Multiple Sklerose

Die Anzahl der MS-Patienten wird nach einer Hochrechnung für Deutschland mit 122.000 angegeben, was einer Prävalenzrate von 149,1/100.000 Einwohnern entspricht (Hein und Hopfenmüller, 2000), weltweit geht man von ca. 2 Millionen erkrankten Personen aus. Die jährlichen Kosten der Versorgung der Patienten in der Bundesrepublik belaufen sich auf ca. 4 Milliarden Euro pro Jahr, oder ca. 30.000 Euro pro Patient pro Jahr (Kobelt et al., 2006). Wie häufig bei chronischen Erkrankungen ist dabei eine fast exponentielle Kostenzunahme bei längerem Krankheitsbestehen, insbesondere bei zunehmender Behinderung, zu erkennen.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter ist das 30. Lebensjahr, aber sowohl Erstmanifestationen in der ersten als auch siebten Lebensdekade sind möglich. Dabei beginnt

die Erkrankung in über 80% der Fälle mit einem initialen neurologischen Defizit, dessen klinische Symptomatik, zum Beispiel Sensibilitätsstörungen, Gangstörungen oder Visusstörungen, in der Regel nach 6-8 Wochen regredient ist. Diese häufigste Form, die schubförmig verlaufende Multiple Sklerose (relapsing remitting, RRMS), von der häufiger Frauen als Männer betroffen sind, weist ohne Therapie initial eine mittlere Schubfrequenz von 0,9/Jahr auf, welche im weiteren Krankheitsverlauf weniger wird (Scalfari et al., 2010; Tremlett et al., 2008). Als Schub wird dabei ein neu auftretendes, neurologisches Defizit formuliert, welches mindestens 24 Stunden persistiert, mindestens 30 Tage nach einem vormaligen Ereignis auftritt und nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann (McDonald et al., 2001). Neben Infekten ist es bei Patienten vor allem eine neurologische Verschlechterung bei erhöhter Umgebungstemperatur, das Uthoff-Phänomen, welche eine Schubsymptomatik vortäuschen kann. Im Krankheitsverlauf konvertiert die Mehrzahl der unbehandelten Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose in eine schleichende, nicht regrediente Form, die sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS). Dabei divergieren die Angaben hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Konversion, in älteren Studien ging man von bis 90% nach 25 Jahren Erkrankung aus (Weinshenker et al., 1989), neuere Beobachtungsstudien beschreiben eine Chronofizierung von ca. 35% der Patienten nach 20 Jahren (Koch et al., 2010) und über 80% nach 28 Jahren (Scalfari et al., 2010). Bei ca. 10-15% der Patienten ist die Erkrankung primär progredient (PPMS), wobei eine langsame, stetige, klinische Verschlechterung vorliegt, ohne dass sich einzelne Schubereignisse abgrenzen lassen.

1.1.1. Diagnose

Drei Kriterien sind bei der Diagnosestellung wichtig: der klinische Status, die Kernspintomografie sowie die Liquordiagnostik. Dabei ist es Ziel, die Kriterien eines zeitlichen Verlaufes der Krankheit sowie einer Veränderung der klinischen Symptomatik, die zeitliche und räumliche Dissimination, aufzuzeigen, um dann bei Ausschluss einer anderen Erkrankung und sich zeigenden Anzeichen einer chronisch entzündlichen Erkrankung die Diagnose Multiple Sklerose zu stellen.

Klinisch sind die zum Untersuchungszeitpunkt vorhandenen, fokal neurologischen Defizite, sowie die anamnestischen Angaben bisheriger neurologischer Ereignisse zu eruieren. Das ermöglicht es eventuell, bereits anhand der klinischen Symptomatik die zeitliche und räumliche Verteilung der Erkrankung zu ermitteln. Die neurophysiologische Methodik der

evozierten Potentiale ermöglicht es zusätzlich, jedes einzelne funktionelle System (auditiv, visuell, sensibel, motorisch) hinsichtlich Beeinträchtigungen zu überprüfen, welche subjektiv eventuell gar nicht als betroffen eingeschätzt werden. Dabei werden die verschiedenen Leitungszeiten beziehungsweise die auftretenden Leitungsverzögerungen als indirekte Hinweise einer zentralnervösen Leitungsschädigung angesehen.

Die Kernspintomografie dient der Darstellung cerebraler und spinaler Krankheitsherde. Diese Methode erlaubt es, einen Krankheitsprozess im Sinne der zeitlichen und räumlichen Verteilung auch dann darzustellen, wenn es keine klinische Verschlechterung der Symptomatik gibt.

Die Liquordiagnostik schließlich dient dem Nachweis von Antikörperbanden, so genannter oligoklonaler Banden (OKB), in der Elektrophorese. Diese Antikörperbanden, also der Nachweis multipler, gegen verschiedene Epitope gerichtete Antikörper, gilt als Hinweis einer chronischen ZNS-Entzündung. Dabei ist die Sensitivität dieser Diagnostik sehr hoch, bei ca. 95% der Patienten mit einer Multiplen Sklerose können positive OKB nachgewiesen werden (Link und Huang, 2006).

Differentialdiagnostisch ist es erforderlich, eine infektiöse, vaskulitische (das heißt autoimmun, gegen Gefäßwände gerichtete), paraneoplastische und ischämische Genese auszuschließen.

Mit dem Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Verteilung der Krankheitsaktivität, den sich liquorchemisch zeigenden Hinweisen einer entzündlichen Erkrankung und dem Ausschluss einer anderen Genese und kann schließlich die Diagnose Multiple Sklerose gestellt werden.

Die McDonald-Kriterien (McDonald et al., 2001) bzw. die 2005 nochmals überarbeiteten Kriterien (Polman et al., 2005) fassen die unterschiedlichen Möglichkeiten einer räumlichen und/oder zeitlichen Verteilung zusammen, um die Diagnose Multiple Sklerose zu stellen (siehe Tabelle 1).

Nach den genannten Kriterien ist eine Diagnosestellung nach dem erstmaligen Auftreten eines neurologischen Defizites bei Fehlen des zeitlichen Verlaufes nicht möglich. Zur Diagnose der Erkrankung zu diesem Zeitpunkt wurde der Begriff des klinisch isolierten Syndroms (CIS) eingeführt. Anhand der weiterführenden Studien wurde erst kürzlich der Vorschlag gemacht, bereits zum Zeitpunkt des CIS, wenn in der initialen Bildgebung neben typischen, nicht kontrastmittelaufnehmenden Läsionen auch kontrastmittelaufnehmende Läsionen zu finden sind, das Kriterium der Verteilung in der Zeit gegeben ist, und somit bei zusätzlich

bestehender Verteilung im Raum die Diagnose einer Multiplen Sklerose gestellt werden kann (Montalban et al., 2010).

Schübe	Objektivierbare klinische Läsionen	Zusätzliche Bedingungen zur Diagnosestellung
2 oder mehr	2 oder mehr	Keine
2 oder mehr	1	- *räumliche* Dissimination (MRT) **oder** - positiver Liquor und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT **oder** - weiterer klinischer Schub
1	2 oder mehr	- *zeitliche* Dissimination im MRT **oder** - zweiter klinischer Schub
1	1	- *räumliche* Dissimination (MRT) **oder** - positiver Liquor und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT **und** - *zeitliche* Dissimination im MRT **oder** - zweiter klinischer Schub
0		- Progression über ein Jahr (retro- oder prospektiv) **und** - mindestens zwei der drei nachfolgenden: - cerebrales MRT 9 T2-Läsionen oder mindestens 4 T2-Läsionen mit pathologischen VEP - spinales MRT mindestens 2 fokale T2-Läsionen - positiver Liquor
Räumliche Dissiminationskriterien im MRT		Drei von vier Kriterien: - 1 Kontrastmittelaufnehmende Läsion oder 9 T2-Läsionen - 1 oder mehr infratenorielle Läsionen - 1 oder mehr juxtacortikale Läsionen - 3 oder mehr periventrikuläre Läsionen - Rückenmarksläsion kann als gleichwertig mit infratentorieller Hirnläsion betrachtet werden - anreichernde Rückenmarksläsion kann als gleichwertig mit anreichernden Hirnläsion betrachtet werden - individuelle Rückenmarksläsionen können zusammen mit Hirnläsionen zum Erreichen der erforderlichen Anzahl T2-Läsionen beitragen
Zeitliche Dissiminationskriterien im MRT		- kontrastmittelaufnehmende Läsion mindestens drei Monate nach Beginn des ersten klinischen Ereignisses an anderer Lokalisation als bei initialem Schub **oder** - neue T2-Läsion zu irgendeiner Zeit verglichen mit Referenzaufnahme, die mindestens 30 Tage nach Beginn des ersten klinischen Ereignisses erstellt wurde

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnosestellung Multiple Sklerose nach McDonald et al., 2001 bzw. Polman et al., 2005

1.1.2. Therapie

In der Therapie wird prinzipiell in eine Schubtherapie und in eine Basistherapie zur Reduktion bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression unterschieden. Neben diesen grundsätzlichen, krankheitsmodifizierenden Therapiestrategien gibt es zusätzlich das Feld der symptomatischen Behandlung.

Zur Therapie eines akuten Schubereignisses sind eine Cortisonstoßtherapie über drei oder fünf Tage, in Ausnahmefällen auch eine Plasmapharese bzw. Immunadsorption, lange etablierte Optionen (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group et al., 2008). Ziel der

Schubtherapie ist dabei, das neu aufgetretene neurologische Defizit weitestgehend durch das Unterbrechen der akuten Entzündung zu reduzieren oder bestenfalls zu beheben.
Eine Basistherapie ist zum einen indiziert, wenn die Diagnose der Multiplen Sklerose gestellt wird, wird in der Klinik aber häufig schon zum Zeitpunkt des ersten klinischen Ereignisses, also des CIS, begonnen. Die Leitlinien stellen die Indikation einer Basistherapie zum Zeitpunkt des ersten Schubes, falls sich eine funktionell bedeutsame Symptomatik binnen 8 Wochen nicht ausreichend zurückgebildet hat, falls im initialen MRT eine hohe Läsionslast (≥6) vorhanden ist oder falls in der Folgeuntersuchung im MRT nach 6 Monaten noch kontrastmittelaufnehmende Läsionen vorzufinden sind (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group et al., 2004).
Die immunmodulatorische Therapie bereits bei Diagnosestellung eines CIS unabhängig von weiteren Faktoren zu beginnen, bleibt dabei auch aktuell Diskussionsthema, da die Wahrscheinlichkeit, an einer klinisch definitiven Multiplen Sklerose zu leiden, je nach Publikation zwischen 38% und 62% angegeben wird (Beck et al., 2003; Fisniku et al., 2008). Dabei erhöht sich die jeweilig in den Studien angegebene Wahrscheinlichkeit nochmals erheblich, wenn in der initialen, cerebralen MR-Bildgebung suspekte Läsionen zu finden waren (zwischen 56% und 82%).
Als Basistherapie für die schubförmige Verlaufsform existieren mehrere Medikamente, welche immunmodulierend die Schubrate um ca. 30% senken: Interferone (Interferon ß 1a oder ß 1b) sowie Glatirameracetat gelten dabei hinsichtlich Nutzen und Risiko als ebenbürtig (Achiron und Fredrikson, 2009), bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen stehen zudem intravenöse Immunglobuline (IVIG) oder Azathioprin, bei nicht ausreichender Effektivität der Therapie oder hoher Schubfrequenz zusätzlich Natalizumab oder Mitoxantron zu Verfügung (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group et al., 2008). Natalizumab mit einer Schubreduktionsrate von 68% in einer zweijährigen Studie (Polman et al., 2006) ist von den Basistherapeutika hoch effizient, da es aber in der Behandlungszeit in Abhängigkeit der Anzahl der erhaltenen Infusionen mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,1 bis 0,156% zu lebensbedrohlichen, opportunistischen Infektionen mit dem JC-Virus kommen kann, jedoch nicht erste Wahl (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group et al., 2008; Tan und Koralnik 2010). Welchen Stellenwert die Medikamente, die sich zurzeit in verschiedenen Phasen der Zulassung befinden (z.B. Fingolimod, Cladribin, Rituximab oder Alemtuzumab) in Zukunft haben werden, gilt es abzuwarten.

Bei einer Konversion zur sekundären Progredienz ist das aktuelle, leitliniengerechte Therapeutikum bei rascher Zunahme der Behinderung und bisher fehlenden Rollstuhlpflicht Mitoxantron, wobei eine zeitliche Beschränkung der Therapiedauer durch die Kardiotoxizität der Substanz gegeben ist. Bei unzureichendem Therapieerfolg bzw. erreichter kumulativer Maximaldosis von Mitoxantron stehen ältere Medikamente zu Verfügung, in erster Linie Cyclophosphamid (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group et al., 2008).
Die primär progrediente Erkrankung ist in ihren Therapiemöglichkeiten sehr eingeschränkt, es existieren keine Studien, die eine Effektivität verschiedener Medikamente zeigen. So werden vor allem mehrtägige Cortisonstöße in regelmäßigen Abständen verwendet, daneben scheint es auch Hinweise hinsichtlich der Wirksamkeit von Cyclophosphamid und Mitoxantron zu geben (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group et al., 2008). Ergebnisse laufender Studien bezüglich der Wirksamkeit von Fingolimod in der Therapie von PPMS-Patienten stehen aktuell noch aus (Jones und Coles, 2010).
Die symptomatische Therapie, deren Ziel es in erster Linie ist, die bestehenden Symptome zu mindern und damit sekundäre Komplikationen zu vermeiden, umfasst eine Reihe von Möglichkeiten. Die vorrangigsten Symptome der Behandlungsnotwendigkeit sind dabei Spastik, Fatigue, Schmerzen, Blasen- und Mastdarmstörungen, sexuelle Dysfunktionen, Intentionstremor, Depression und kognitive Störungen. Therapeutische Maßnahmen umfassen dabei neben medikamentöser Therapie vor allem physiotherapeutische sowie rehabilitative Maßnahmen (für eine Übersicht der leitliniengerechten, symptomatischen Therapieansätze siehe Henze et al., 2006).

1.1.3. Pathophysiologie

Hinsichtlich der pathophysiologischen Vorgänge ist seit den ersten Beschreibungen von vor 130 Jahren, die den makroskopischen Befund der multiplen Sklerosierung darstellten, bis zum heutigen Zeitpunkt viel an Wissen hinzugekommen, ohne dass der Krankheitsprozess vollständig verstanden ist.
Dabei spielen im Verständnis der komplexen Vorgänge sowohl pathologische als auch demografische Studien eine wichtige Rolle.
Durch die existierenden Verlaufsbeobachtungsstudien existieren sowohl Belege für eine genetisch determinierte, als auch für eine im Verlauf erworbene, dabei wahrscheinlich infektiöse Genese (dabei vor allem durch den Epstein-Barr-Virus). Diskutiert wird auch eine

Akkumulation verschiedener, anderer, zumindest beteiligter Lifestyle-Faktoren, zum Beispiel Rauchen und Vitamin-D-Mangel (für eine Übersicht siehe Ramagopalan et al., 2010).

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen der weißen Substanz werden als Ergebnis einer komplexen Entzündungsreaktion angesehen. Ausgehend von einem Tiermodell der pathophysiologischen Vorgänge, der experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), wird eine primäre Rolle autoreaktiver T-Zellen angenommen. Autopsiestudien an menschlichen Gehirnen belegen aber eine differente Zellzusammensetzung als im Tiermodell, sodass eine ausschließliche Rolle von T-Zellen in der primären Pathologie angezweifelt wird (Lassmann et al., 2007; Lucchinetti et al., 2004). Nach initialer Aktivierung der Inflammation scheint das Immunsystem über eine Autoreaktivität zu verfügen, was bedeutet, dass es gegen verschiedene *körpereigene* Antigene gerichtet ist (zum Beispiel gegen eine Reihe von Myelinproteinen, zum Beispiel das myelinbasische Protein MBP oder das myelinassoziierte Glykoprotein MAG). Nach der Aktivierung durchwandern die Zellen dann die Blut-Hirn-Schranke, wodurch in einer immunvermittelten Wechselwirkung mit antigenpräsentierenden Zellen, Makrophagen, B-Zellen und Zytokinen eine cerebrale Entzündungsreaktion entsteht. Diese Entzündungsreaktion hat zur Folge, dass die Myelinschichten der Oligodendrozyten geschädigt werden (Lassmann et al., 2007; Lucchinetti et al., 2004).

Histopathologisch wurde anhand von Autopsiestudien die Einteilung der subcortikalen Entzündungsmuster beziehungsweise –reaktionen in vier Subtypen vorgeschlagen. Dabei wird eine indirekte Schädigung der Myelinscheide (Typ I Reaktion: immun-vermittelt durch zelluläre Mechanismen, Typ II Reaktion: immun-vermittelt durch vor allem humorale Mechanismen) von einer direkten Myelinzerstörung unterschieden, vermittelt über eine Oligodentrozytenschädigung (Typ III Reaktion: distale Olidodendrogliopathie mit Apoptose; Typ IV Reaktion: primäre Oligodendrozytenschädigung) (Lucchinetti et al., 2004). Dabei ist bis heute nicht geklärt, ob mehrere Pathomechanismen in einem Patienten parallel vorkommen können (Lassmann et al., 2007).

Neben dieser klassischen, schon seit dem 19. Jahrhundert bekannten Schädigung der weißen Substanz konnten in den letzten Jahre zusätzliche Pathomechanismen aufgedeckt werden, die am Krankheitsprozess beteiligt sind. So finden auch cortikale Demyelinisierungen und eine diffuse Entzündung der weißen Substanz statt (normal appearing weiße Substanz, NAWM). Dieser Prozess scheint dabei unabhängig von der Läsionslast und -verteilung der Plaques. Zusätzlich scheint auch eine Remyelinisierung der subcortikalen Läsionen stattzufinden (Lassmann et al., 2007). Insgesamt ist anzunehmen, dass alle Pathomechanismen ihrerseits

wiederum unterschiedlich in den verschiedenen klinischen Verlaufsformen auftreten: die, vor allem remyelinisierenden, daneben auch demyelinisierenden Läsionen der weißen Substanz bei Patienten mit RRMS; mehr de- als remyelinisierende Läsionen sowie eine cortikale Demyelinisierung in der SPMS-Verlaufsform und extreme cortikale Demyelinisierung mit extensiver diffuser Schädigung der normal appearing weißen Substanz in der PPMS-Verlaufsform (Lassmann et al., 2007). Dabei besteht neben der Inflammation eine neurodegenerative Pathologie, deren wechselseitige Interaktionen im Krankheitsverlauf aktuell nicht vollständig geklärt sind (Lassmann et al., 2008; Frischer et al., 2009).

1.1.4. Symptome

Die klinische Symptomatik der Patienten mit Multipler Sklerose ist sehr heterogen, jedes funktionelle System kann dabei geschädigt werden: Visus- und Blickmotorikstörungen, Hirnstammschädigungen mit anderen Hirnnervenausfällen, motorische Defizite, welche durch die Schädigung des ersten Motoneurons oder der Pyramidenbahn zu einer Spastik führen können, Sensibilitätsstörungen, Koordinationsstörungen, aber auch vegetative Störungen inklusive Blasen- und Mastdarmschädigung und Schmerzen sowie Depression und Müdigkeit (Fatigue) können bei Patienten im Krankheitsverlauf manifest werden. Auf die ebenfalls auftretenenden neuropsychologischen Defizite wird später im Detail eingegangen.

Zur klinischen Verlaufsbeurteilung wird die Expanded Disability Status Scale (EDSS) verwendet, die durch die Einschätzung verschiedener Funktionssysteme eine Quantifizierung des Behinderungsgrades von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod durch MS) ermöglicht (Kurtzke, 1983).

Zur Beurteilung der kognitiven beziehungsweise exekutiven Defizite wird in der Routine oftmals der PASAT-Score (Paced auditory serial-addition task; Gronwall, 1977) verwendet. Dabei hört der Patient eine Reihe von Zahlen, von denen er stets die zwei zuletzt gehörten addieren muss und dies laut äußert. Die Gesamtzahl der richtigen Antworten (maximal 60) wird dabei registriert. Zur Evaluation des Depressionsgrades wird der BDI-score (Beck depression inventory; Beck et al., 1987) genutzt, ein Selbstbefragungsbogen, anhand dessen eine Einstufung von minimaler bis schwerer Depression vorgenommen werden kann.

1.2. Studienlage der neuropsychologischen Beeinträchtigungen

Systematische Studien über kognitive Störungen bei MS-Patienten zeigen hauptsächlich Beeinträchtigungen der Wortflüssigkeit, der Aufmerksamkeit sowie der Merkfähigkeit, wobei die Häufigkeit in größeren Kohorten mit 43%-46% angegeben wird (Rao et al., 1991; McIntosh-Michaelis et al., 1991; Chiaravalloti und DeLuca, 2008). Dabei haben verschiedene Gruppen immer wieder versucht, die Ätiologie der Defizite mit bildgebenden Methoden zu erforschen und kamen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen: so konnten die kognitiven Defizite mit dem Läsionsvolumen der weißen Substanz (Camp et al., 1999; Deloire et al., 2005), mit der Verteilung der Läsionen (Sperling et al., 2001), mit einer Diskonnektion (Dineen et al., 2009) oder mit der cortikalen Atrophie (Amato et al., 2004; Benedict et al., 2006; Morgen et al., 2006) erklärt werden. Dem gegenüber stehen Studien, die keinerlei Korrelationen fanden (zum Beispiel Mainero et al., 2004). Ein vollständig differenter Erklärungsansatz geht ätiologisch von der klinischen Verlaufsform beziehungsweise der Krankheitsdauer als spezifisches Unterscheidungsmerkmal aus – so scheinen Patienten mit einer schubförmig verlaufenden sowie einer primär progredienten Multiplen Sklerose weniger kognitive Defizite aufzuweisen als Patienten mit einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform (eine Übersicht siehe Amato et al., 2006).

Zum Thema affektiver Beeinträchtigungen bei MS-Patienten gibt es vergleichsweise wenig Untersuchungen. Depression, Psychosen, Euphorie sowie pathologisches Lachen und Weinen werden übereinstimmend als höher prävalent bei Patienten mit Multipler Sklerose verglichen mit der Normalbevölkerung angegeben (Feinstein, 2004; Feinstein, 2007; Jeffries, 2006; Kesselring et al., 2001).

Auch in diesem Bereich gab es verschiedene ätiologische Erklärungsversuche. Noch in den siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts wurden Studien publiziert, die davon ausgingen, Patienten mit Multipler Sklerose bereits präklinisch anhand einer „prämorbiden Persönlichkeit“ zu erkennen, die sich in hysterischen Verhaltensweisen zeigen würde (Paulley, 1976). Davon abgrenzbar werden mittlerweile die neuropsychologischen Beeinträchtigungen als Folge der cortikalen und subcortikalen Pathologie betrachtet.

Depression, als Symptom mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 50% (Feinstein, 2004), wurde initial eher als reaktiv denn als eigenständiges Symptom angesehen (McIvor et al., 1984). Gegenwärtig geht man sowohl von reaktiven als auch krankheitsspezifischen Aspekten

aus, wobei die schwere der Depression mit dem Ausmaß und der Verteilung der Pathologie der grauen und weißen Substanz korreliert (Chiaravalloti und DeLuca, 2008).
Das Auftreten von Euphorie als inadäquate, gehobene Stimmungslage wird ebenfalls unterschiedlich interpretiert. Es werden einerseits frontale sowie limbische, demyelinisierende Läsionen als auslösend angeschuldigt (Minden et al., 1990), andere Erklärungsansätze beschreiben die Symptomatik ausgeprägter bei Patienten mit einer progredienten im Vergleich zu einer schubförmig remittierenden Verlaufsform (Fishman et al., 2004).
Bei den Psychosen und dem pathologischen Lachen und Weinen werden ebenfalls spezifische, die Symptome verursachende Läsionsareale temporal bei Psychosen (Feinstein et al., 1992) und im Bereich des Hirnstamms beim pathologischen Lachen dargestellt (de Seze et al., 2006).

Rao und Kollegen beschreiben im Leben der Patienten ein „psychosocial maladjustment“, was bedeutet, die Patienten haben eine eingeschränkte soziale Kompetenz und Interaktionsfähigkeit, welche nicht mit den gleichzeitig bestehenden depressiven Beeinträchtigungen erklärt werden können: *„The results of self-report personality testing indicate that cognitively impaired patients do not demonstrate a higher rate of depression or anxiety than cognitively intact patients. […] This pattern of behavioral disturbance [confusion, emotional instability] appears to be unrelated to clinical depression.“* (Rao et al., 1991b). Dieses „psychosocial maladjustment“ ist auch von anderen Autoren beschrieben worden, wobei ein großer Einfluss dieser sozialen Einschränkungen auf das alltägliche Leben herausgearbeitet wurde. So konnten Mohr und Mitarbeiter bei 94 MS-Patienten hinsichtlich ihres psychosozialen Befindens vermehrt Hinweise auf eine Demoralisierung sowie sich verschlechternde Beziehungen zu anderen Personen finden (Mohr et al., 1999).

1.3. Eigene Fragestellung

Ausgehend von der geschilderten Studienlage, die beschreibt, dass kognitive und affektive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Multipler Sklerose vorkommen, ist es Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob bei diesen Patienten eine Beeinträchtigung hinsichtlich der Informationsverarbeitung sozialer, alltagsrelevanter Stimuli, nämlich expressiver Gesichter, nachgewiesen werden kann, und ob sich die Ätiologie der Störung anhand krankheitsspezifischer Merkmale eingrenzen lässt.

Beatty und Mitarbeiter haben bei MS-Patienten die Verarbeitung von affektiven Gesichtern als eigenständige Entität untersucht und eine Beeinträchtigung herausgearbeitet (Beatty et al., 1989). Sie schlussfolgerten bei einer ebenfalls bestehenden, beeinträchtigten Gesichterdiskriminierungsleistung, dass ein beeinträchtigtes Affekterkennen sekundär zur gestörten Gesichterdiskriminierung ist.

Um diese Hypothese zu überprüfen, führten wir eine Vorstudie durch, in der bei insgesamt 61 Patienten mit Hilfe der Tübinger Affekt Batterie (Breitenstein et al., 1996) die Affektwahrnehmung überprüft wurde (Berneiser, 2006). Dabei zeigte sich bei den Patienten ein gestörtes „affect matching“, das heißt eine gestörte Zuordnungsfähigkeit einer dargestellten Gesichtsexpression zu einer Auswahl verschiedener Expressionen.

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) lassen sich diese Untersuchungen bildgebend durchführen. Ziel ist es, die bei der Erkennung emotionaler Gesichter involvierten Hirnareale hinsichtlich ihrer Aktivierung zu identifizieren und einen Vergleich zwischen unbeeinträchtigten Kontrollpersonen und MS-Patienten durchzuführen. Eine ausführliche Darstellung der beteiligten Areale fusiform face area (FFA), Sulcus temporalis superior (fSTS), Amygdala, vorderer Teil des Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC), Insula und orbitofrontaler Cortex (OFC) ist dabei Bestandteil der Publikation[1]. Weiterführend wurden verschiedene krankheitsspezifische Parameter bestimmt, um beeinflussende Faktoren herauszuarbeiten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die in der Vorstudie gezeigten Defizite in der Affektwahrnehmung bildgebend zu überprüfen und darzustellen, die Aktivität der verschiedenen cerebralen Areale zu vergleichen, die in der Perzeption solcher Aufgaben involviert sind, sowie mit Hilfe verschiedener krankheitsbezogener Verlaufsparameter nähere Aussagen zur Genese der Beeinträchtigung zu treffen.

[1] Mit Publikation wird sich hier und im Folgenden auf den Artikel „Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis“ in *Behavioural brain research* 205, 280-285 bezogen, der dieser Dissertation zugrunde liegt und im Anhang zu finden ist.

2. Material und Methoden[2]

2.1. Studienteilnehmer und Vorstudie

In der Vorstudie von Berneiser wurden insgesamt 61 Patienten aus der MS-Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Greifswald mit der deutschen Übersetzung der Florida Affect Battery (Bowers et al., 1991), der Tübinger Affekt Batterie, untersucht. Der dabei verwendete Expressionsteil der Affektbatterie prüft dabei die Fähigkeit, Gesichter hinsichtlich ihrer Emotionalität (neutral, glücklich, traurig, ängstlich sowie ärgerlich) zu erkennen bzw. zu unterscheiden (Bowers et al., 1991). In dem Expressionsteil wurden fünf Untertests durchgeführt:

1. Gesichterunterscheidung
2. Affektunterscheidung
3. Expressionsbenennung
4. Expressionsauswahl
5. Expressionszuordnung

Dabei zeigte sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 53 Gesunden eine unbeeinträchtigte Fähigkeit, Gesichter zu unterscheiden (Untertest 1), was diskrepant zur Studie von Beatty und Mitarbeitern war (Beatty et al., 1989). Es zeigte sich jedoch bei den MS-Patienten eine hochsignifikante Beeinträchtigung im 5. Untertest, der Expressionszuordnung (Berneiser, 2006).
Für die von uns durchgeführte fMRT-Studie wurden zunächst 11 gesunde Kontrollpersonen mit der gleichen Batterie getestet und insgesamt 22 Patienten aus der Vorstudie ausgewählt, die in ihrer Performanceleistung entweder als unbeeinträchtigt (unimpaired MS patients, MS_u, N=11) oder beeinträchtigt galten (impaired MS patients, MS_i, N=11). Ausgehend von der Gesamtleistung der Gesunden wurde für die Gruppe der MS-Patienten festgelegt, dass als beeinträchtigt galt, wenn die individuelle Gesamtleistung mehr als 2 Standartabweichungen unter der durchschnittlichen Leistung der Kontrollpersonen lag. So wurden drei Gruppen gebildet: eine Gruppe gesunder Kontrollen, eine Gruppe mit MS-

[2] Dieser Abschnitt beschreibt prinzipielle und theoretische Grundlagen der Arbeit. Für speziellere Parameter und detailliertere Angaben siehe Publikation.

Patienten, die im Vortest keine affektive Beeinträchtigung aufwies, sowie ein Gruppe von MS-Patienten mit auffälligem Vortest.
Zur Einschätzung sowohl des Schweregrades der Erkrankung als auch des kognitiven und depressiven Beeinträchtigungsgrades wurde der EDSS-, der PASAT- sowie der BDI-Wert jedes Patienten erhoben. Die Antworten und die Reaktionszeiten jedes Probanden wurden individuell parallel zur Messung aufgezeichnet.

2.2. Paradigma

Als Paradigma zur Überprüfung der affektiven Gesichterprozessierung wählten wir den 5. Untertest der Florida Affect Battery aus, da er von den in der Vorstudie verwendeten Tests bei den MS-Patienten im Vergleich zur Normalgruppe am stärksten beeinträchtigt war.
Zur Darstellung im fMRT wählten wir, abweichend von der Vortestung, das Bildmaterial Karolinska directed emotional faces (Lundqvist et al., 1998), um zum einen Lerneffekte auszuschließen, zum anderen eine höhere Auflösung in der Darstellung zu garantieren, als mit den Originalbildern der Florida Affect Battery möglich gewesen wäre.
Dabei wurde initial ein Bild einer Expression (neutral, glücklich, traurig, ängstlich oder zornig) präsentiert, gefolgt von einem Kontrollbild, welches vier Gesichter mit jeweils vier unterschiedlichen Expressionen darstellte. Ziel der Aufgabe war es, das Gesicht mit der gleichen Emotion zu finden und per Tastendruck auszuwählen (Beispieldatensatz siehe Abbildung 1).

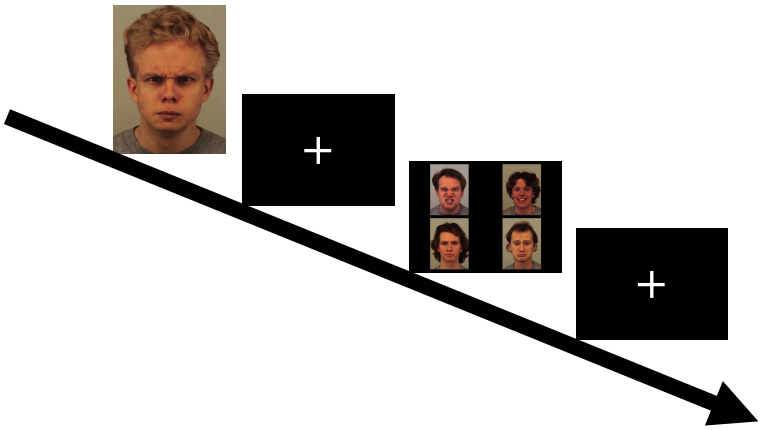


Abbildung 1: Beispiel für Darstellung der Expressionszuordnung

2.3. Grundlagen der funktionellen Kernspintomografie

Die funktionelle Kernspintomografie ist eine spezielle Form der Datenakquirierung des MRT, um die so genannte neurovaskuläre Kopplung darzustellen. Dabei wird das Verhältnis von sauerstoffbeladenen (oxygenierten) und sauerstoffentladenen (desoxygenierten) Hämoglobinmolekülen als „endogenes Kontrastmittel“ genutzt.

Das Grundprinzip dabei ist folgendes: Bei einer Aktivierung eines bestimmten cerebralen Areals kommt es durch den erhöhten Energiebedarf zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Nach einer kurzen Verzögerung wird lokal der cerebrale Blutfluss durch Gefäßdilatation erhöht („functional hyperemia“), wodurch nach initialer Verringerung der Sauerstoffkonzentration eine übermäßige Sauerstoffmehranreicherung in diesem Areal resultiert. Die bei der Gefäßerweiterung beteiligten Grundprozesse sind im Einzelnen noch nicht endgültig geklärt, es werden eine direkte Neuron-Astrozyten-Gefäß-Interaktion, eine Wirkung über gefäßaktive Substanzen wie Prostaglandine oder Stickstoffmonoxid und andere, metabolische Kaskaden diskutiert (für einen Überblick siehe Riera et al., 2008). Es entsteht somit eine kurzzeitige Minder-, gefolgt von einer länger anhaltenden Mehranreicherung des Blutes an Sauerstoff. Der Sauerstoff seinerseits wird durch Hämoglobin als Trägermolekül transportiert. Die physikalische Grundlage der Nutzbarkeit im MRT ist die paramagnetische Eigenschaft des desoxygenierten Hämoglobins. Eine sauerstoffgesättigte Häm-Gruppe (jedes Hämoglobinmolekül besteht aus insgesamt vier Häm-Gruppen) besitzt durch vollständig gepaarte Elektronen diamagnetische Eigenschaften und hat dadurch wenig relaxationszeit-verändernde Eigenschaften auf die umgebenden Protonen. Entgegengesetzt verhält es sich mit der desoxygenierten Häm-Gruppe. Wenn kein Sauerstoffmolekül allosterisch an die Häm-Gruppe angelagert ist, befinden sich ungepaarte Elektronen in der Hülle des Eisenions, weshalb sich paramagnetische, das lokale Magnetfeld zusätzlich beeinflussende Eigenschaften ausbilden. Dadurch verkürzt sich die Relaxationszeit, was zu einer Signaländerung führt.

Eine Aktivierung eines cerebralen Areals führt somit lokal zu einem typischen zeitlichen Verlauf einer sich ändernden Sauerstoffkonzentration, der sich bildmorphologisch im MRT mittels sich verändernder Relaxationsparameter nachweisen lässt – der Blood oxygenation level dependent (BOLD)-Signalkurve.

Zur Darstellung verschiedener Paradigmen stehen zwei verschiedene Modi zu Verfügung: das block-design und das event-related-design. Vorteil des block-design ist es, durch jeweilige Darstellung längerer Blöcke eine hohe Signalstärke zu erzielen. Die Länge der einzelnen

Blöcke ist aber für eine Aufzeichnung einer speziellen, antwortgeleiteten Auswertung wie die in dieser Arbeit gewählte Aufgabe weniger gut geeignet. Diesbezüglich behilft man sich mit dem event-related design: die Stimuli werden jeweils nur kurz präsentiert, aber ihrerseits immer von längeren Pausen unterbrochen, um eine möglichst vollständige BOLD-Signalkurve im Verlauf zu erhalten. Um eine Abtastrate zu verschiedenen Zeitpunkten zu gewährleisten und somit eine genauere Darstellung des BOLD-Signals zu ermöglichen, verschiebt man die Anfangszeitpunkte der Durchgänge der Testung und erzeugt somit eine stimulus onset asynchronity (SOA). Somit ist zum einen eine Verkürzung der Unterbrechungspausen möglich, zum anderen auch eine Reduktion der Anzahl der Durchgänge.
Die in dieser Studie verwendete MR-Sequenz der Datenerhebung ist das echo planar imaging (EPI). Damit ist eine schnelle Datenerhebung möglich, aber die örtliche Auflösung ist nur gering.[3]

2.4. Eigener Versuchsaufbau

Die Aufgabe, die übereinstimmende Expression aus den vier dargestellten Gesichtern auszuwählen, wurde im event-related design der funktionellen Kernspintomografie durchgeführt.
Es wurden insgesamt 60 Wiederholungen der Abfrage durchgeführt. Dabei wurde das initiale Bild für 3 Sekunden präsentiert. Nachfolgend wurde ein Fixationskreuz für 3, 4,5 oder 6 Sekunden gezeigt, wodurch eine SOA ermöglicht wurde. Nachfolgend wurde zunächst für 6 Sekunden das Abfragebild präsentiert, bevor erneut ein Fixationskreuz für 9 Sekunden folgte. Dadurch entstand eine Gesamtlänge von 22,5 ± 1,5 Sekunden pro Abfrage.

2.5. Läsionsmessung

Zusätzlich zur funktionellen Messung erfolgte bei allen MS-Patienten eine strukturelle MRT-Bildgebung. Mit Hilfe der akquirierten, axialen T2-gewichteten Bilder konnten die subcortikalen, demyeliniserenden Herde dargestellt werden. Damit wurden Läsionskarten

[3] Für eine weiterführende Darstellung der physikalischen fMRT-Grundlagen siehe: Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (2001): *Functional MRI: An introduction to methods*.

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. Auswertung

Die im fMRT-Scanner erhobenen Daten wurden mit dem Programm „Statistical parametric mapping“ (SPM5, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, http://www.fil.ion. ucl.ac.uk./spm) verarbeitet.
Nachfolgend werden die Schritte grundsätzlichen erläutert, die für eine statistische Auswertung auf Einzelebene (sogenannte first level oder single subject Analyse) oder auf Gruppenebene (second level oder random effects Analyse) notwendig sind.

1. Anpassung an Referenzschicht (slice timing): Durch das event-related design bzw. der damit verbundenen SOA erfolgt die Datenerhebung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dadurch muss eine Phasenkorrektur zu einer Referenzschicht erfolgen, meist der Mittelschicht, da die Interpolationsfehler mit Größe des zeitlichen Abstandes zunehmen.
2. Bewegungskorrektur (realignment): Während der Datenerhebung im Scanner kommt es zu Bewegungsartefakten. Durch die Bewegungskorrektur in sechs Ebenen (jeweils drei zur translatorischen sowie rotatorischen Ebenen) können diese Fehler korrigiert und minimiert werden.
3. Korrektur unterschiedlicher Positionen (coregister): Da die funktionellen EPI-Daten eine geringe örtliche Auflösung besitzen, werden sie mit den höher auflösenden strukturellen MRT-Daten verknüpft.
4. Partitionierung des Bildes (segmentation): Die Daten werden zusätzlich in die anatomische graue und weiße Substanz sowie den Liquorraum unterteilt. Dadurch sind eine bessere Koregistrierung anhand der verschiedenen Gewebetypen beziehungsweise deren Grauwertabstufungen möglich.
5. Anpassung an einen standardisierten Raum (normalisation): Um eine Gruppenstatistik durchzuführen, werden die individuellen anatomischen Daten an ein Referenzgehirn angepasst. Das im SPM verwendete Referenzgehirn stellt einen Mittelwert von 305 individuellen Gehirnen dar, dem montreal neurological institute (MNI)-brain.

6. Verknüpfung von Bildpunkten (smoothing): Die Aktivierungskarte beinhaltet stets fehlerhafte Aktivierungen. Eine Glättung ist eine Verknüpfung benachbarter Bildpunkte, der Voxel, nach einer definierten Filtermaske (kernel), um Bereiche mit untypischen Aktivierungen zu erkennen und als Rauschen zu entfernen.

Nach Beendigung der Vorverarbeitung erfolgte die Erstellung individueller, statistischer Kontraste auf Einzel- sowie Gruppenebene. Das theoretische Konzept, welches der statistischen Bearbeitung der Daten zugrunde liegt, ist das sogenannte general linear modell (GLM). Anhand der Zeitpunkte, welche durch das Paradigma vordefiniert werden, wird für jedes Voxel mit Hilfe der theroretischen BOLD-Kurve eine Aktivierung angenommen. In einem zweiten Schritt, dem eigentlichen Schätzen der Matrix, wird dann eine statistische Analyse über den zeitlichen Verlauf eines jeden Voxel durchgeführt. Mit Hilfe verschiedener, gerichteter oder ungerichteter statistischer Tests wird so eine Aktivierungswahrscheinlichkeit ermittelt, mit welcher das einzelne Voxel in einem Paradigma eine Aktivierung zeigt (weiterführend siehe Friston et al., 2007 sowie Publikation).
Neben den Einzel- und Gruppenanalysen erfolgten Korrelationsanalysen der Aktivierungskarten mit jeweils der individuellen Läsionslast, der EDSS-, PASAT-, BDI-Werte und der Performanceleistung.
Zusätzlich erfolgte eine statistische Analyse zum Zusammenhang der Läsionsverteilung der demyelinisierenden Herde mit der Performanceleistung durch das voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM; Bates et al., 2003), einer Möglichkeit, eine kontinuierliche Variable (hier die Performanceleistung) mit Läsionsorten in Beziehung zu setzen.

3. Ergebnisse[4]

3.1. Verlaufsparameter der MS-Patienten

Die affektiv beeinträchtigten MS-Patienten waren, verglichen mit den unbeeinträchtigten MS-Patienten, signifikant mehr beeinträchtigt in der PASAT-Leistung (p=0,03) und waren zu einem höheren Grad depressiv verstimmt (p=0,02). Die EDSS-Einstufung der Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied der Beeinträchtigung (p=0,07).

3.2. Testresultate

Wie im Vorfeld festgelegt unterschieden sich die Gruppen anhand ihrer TAB-Gesamtleistung in der Vortestung signifikant (Gesamtperformance (Prozent korrekt) HC 94,4±2,3; MS_u 95,9±1,7; MS_i 85,6±5,3; F=28,77; p<0,001). Anzumerken ist dabei, dass wie in der Vorstudie von Berneiser in der Vortestung die Fähigkeit im Untertest der Gesichterdiskrimination bei allen Gruppen nicht beeinträchtigt war (Performance (Prozent korrekt) HC 98,7±2,8; MS_u 99±2,4; MS_i 97±4,0; F=1,41; p=0,26).
Wie erwartet bestätigte sich auch die sich im Vortest zeigende Beeinträchtigung in der Expressionszuordnung auch in der fMRT-Untersuchung für die Gruppe der affektiv beeinträchtigten MS-Patienten (fMRT: Prozent korrekt erkannte Expressionen: HC 75,8±7,3; MS_u 75,0±7,8; MS_i 55,0±18,9; F=9,33; p=0,001; Vortest: F=15,93; p<0,001). Interessanterweise ließ sich der Unterschied zwischen den Gruppen im Scanner nur isoliert bei der Beurteilung negativ valenter Emotionen nachweisen, also in der Zuordnung von traurigen, ängstlichen oder ärgerlichen Expressionen (ANOVA glückliche Expression F=2,82; p=0,08 im Vergleich zu ANOVA negativ valenter Expressionen F=9,16; p=0,001). Zudem war über alle Gruppen hinweg die Reaktionszeit auf positive, glückliche Gesichter signifikant kürzer als auf negative Expressionen (Mittelwert Reaktionszeit zu glücklich (in msec) 2825±954; Mittelwert Reaktionszeit negativ valente Expressionen (in msec) 3772±981; F=22,67; p<0,001). Dem gegenüber gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Reaktionszeit jeder einzelnen Expression.

[4] Angegeben sind die wesentlichen Resultate. Für eine ausführlichere Darstellung siehe Publikation.

Aufgrund der isoliert bestehenden Beeinträchtigung der Zuordnung negativ valenter Emotionen erfolgten die weiteren Auswertungen und Korrelationen zur Prozessierung der Expressionen Trauer, Angst, Ärger.

3.3. Performance und klinischer Verlauf

In einer Korrelation der Performanceleistung mit den Verlaufsparametern zeigte sich jeweils ein Trend, ohne jedoch die Signifikanzschwelle von $p<0,05$ zu erreichen: Die Anzahl der richtig erkannten, negativ valenten Expressionen korrelierte mit dem EDSS-Wert mit einem Korrelationskoeffizienten $r=-0,43$ ($p=0,06$), mit dem BDI-Wert $r=-0,41$ ($p=0,08$) sowie mit dem PASAT-Wert $r=0,4$ ($p=0,07$).

3.4. Performance und fMRT

Bereits in den Gruppenstatistiken der einzelnen Gruppen zeigte sich, dass die als unbeeinträchtigt definierten Gruppen alle vorher deklarierten Bereiche aktivieren können, während die als beeinträchtigt definierte Gruppe nur eine Aktivierung in den Regionen der frühen Informationsverarbeitung (Amygdala, FFA) zeigten. Dabei wird deutlich, dass im Vergleich zwischen der affektiv beeinträchtigten und den unbeeinträchtigten Gruppen vor allem frontale Regionen die höchsten Aktivierungsdifferenzen haben. So stellt sich sowohl im Vergleich der gesunden Kontrollen zu den beeinträchtigten MS-Patienten als auch im Vergleich der beiden Patientengruppen ein Bereich mit dem höchsten Grad an differenter Aktivierung dar, der vom linken orbitofrontalen Cortex bis in die vordere Inselregion reicht. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch eine Korrelation zwischen der Performanceleistung der Versuchsteilnehmer mit den jeweils dazugehörigen fMRT-Aktivierungskarten: von allen uns interessierenden Regionen war es nur jenes Cluster, ausgehend vom ventrolateralen Teil des orbitofrontalen Cortex bis in den vorderen, insulären Cortex, welches eine signifikante Korrelation aufwies – im Voxel mit der am höchsten signifikanten Aktivierung ($T=4,91$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,67$ (siehe Abbildung 2).
Eine beeinträchtigte Fähigkeit, negativ valente Expressionen zu erkennen, korrelierte also mit der Beeinträchtigung, den Bereich des linken, ventrolateralen bis anterior insulären Cortex zu aktivieren.

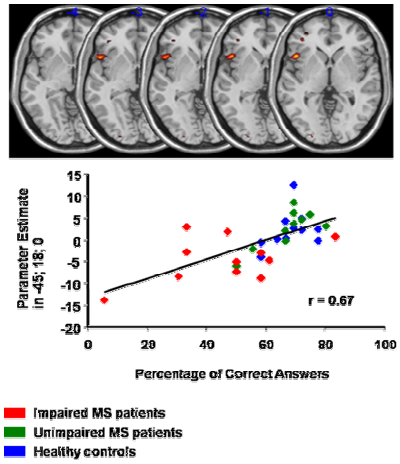


Abbildung 2: Regressionsanalyse zwischen Signalintensität und Fähigkeit des Erkennens negativ valenter Expressionen. Angegeben die Korrelation im am höchsten aktivierten Voxel.

3.5. Performance und Läsionen der weißen Substanz

Es zeigten sich weder im direkten Vergleich der Läsionslast zwischen den Patientengruppen noch in der Korrelation der Performance in der Erkennensrate negativer Expressionen mit der Läsionslast signifikante Resultate. Demgegenüber überschritten aber in der Korrelation der Läsionsverteilung mit der Performanceleistung insgesamt vier Cluster die Signifikanzschwelle, am höchsten signifikant ein Läsionsbereich am Hinterhorn des linken Seitenventrikels (siehe Abbildung 3).

Eine beeinträchtigte Fähigkeit, negativ valente Expressionen zu erkennen, korrelierte also mit der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer subcortikalen Läsion am Hinterhorn des linken Seitenventrikels.

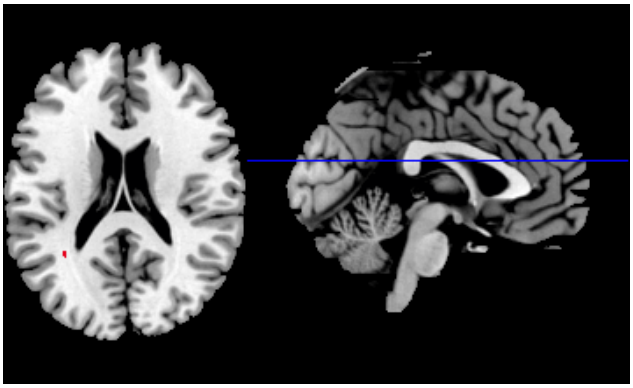


Abbildung 3: Läsionscluster mit höchster Korrelation
MNI Koordinaten -33 -53 20; z = 13,43

4. Diskussion

In dieser Studie konnten wir zum einen die Ergebnisse der Vorarbeit von Berneiser replizieren: Ein Teil der Patienten mit Multipler Sklerose weist ein Defizit in der Erkennung von emotionalen Gesichtsausdrücken auf, und das unabhängig von der Fähigkeit der Gesichtererkennung. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass eine verminderte Aktivierung in einem Areal im Übergang der linken Insel zum linken ventrolateralen Präfrontalcortex dieses klinische Defizit erklären kann. Diese relativ zur Vergleichsgruppe verminderte Aktivierung werten wir als Zeichen einer Diskonnektion in der Informationsvermittlung von frühen visuell zu höher emotional verarbeitenden Arealen. So weist die in der statistischen Analyse herausgearbeitete Läsion eine anatomische Position in einer Region von Faserverbindungen vom fSTS zu mehr frontal gelegenen Arealen auf (Cavada et al., 2000; Middleton und Strick, 1996).

Eine beeinträchtigte Expressionserkennung konnte auch bei anderen Krankheitsbildern nachgewiesen werden. Hornak und Mitarbeiter haben zum Beispiel bei Patienten mit Frontalhirnläsionen zeigen können, dass, obwohl hinsichtlich ihrer Läsionsorte inhomogen, die Patienten in der Summe im Erkennen emotionaler Gesichter beeinträchtigt waren (Hornak et al., 1996; Hornak et al., 2003). Daneben belegen Studien verschiedener Arbeitsgruppen bei Patienten mit autistischer Erkrankung, Demenzerkrankungen sowie Schizophrenie eine gestörte Expressionserkennung (Sasson et al., 2007; Rosen et al., 2006; Phillips et al., 2003; Pelphrey et al., 2004).

Eine mögliche Ursache des neuropsychologischen Defizits bei autistischen Patienten kann die gestörte, frühe Informationsverarbeitung in der Amygdala, im Gyrus fusiformis sowie im Sulcus temporalis superior sein: So zeigen Studien mit autistischen Probanden eine Blickfixation auf soziale wie auch nicht-soziale Stimuli von gleicher Dauer. Dies wird als ein Unvermögen des Erkennens des emotionalen Informationsgehaltes gewertet und eben mit einer gestörten, frühen Informationsverarbeitung erklärt (Sasson et al., 2007; Pelphrey et al., 2004).

Die Erkenntnisse hinsichtlich Expressionserkennung bei Demenzerkrankten sowie Patienten mit Schizophrenie erstrecken sich noch weiter – beide Patientengruppen zeigen ähnliche, klinische Defizite wie die in dieser Studie herausgearbeiteten Einschränkungen. In einem Studiendesign der Bearbeitung der Florida Affect Battery fanden Rosen und Kollegen mit Hilfe einer bildmorphologischen Cortexdickenmessung, der Voxel Based Morphometrie

(VBM), bei den klinisch beeinträchtigten Demenzpatienten eine cortikale Atrophie im Bereich des ventrolateralen Präfrontalcortex (Rosen et al., 2006), identisch mit der von uns gezeigten Region der Minderaktivierung. Vergleichbare Defizite bei Schizophrenieerkrankten werden mit einer Minderperfusion frontal und – auch hier wieder übereinstimmend mit unseren Resultaten – der anterioren Inselregion erklärt (Phillips et al., 2003).

Betrachtet man darüber hinaus das qualitative Ausmaß der klinischen Beeinträchtigungen, zeigen sich weitere Gemeinsamkeiten. Während traumatische Frontalhirnpatienten und autistische Patienten eine beeinträchtigte Fähigkeit in der Erkennung aller dargebotenen Expressionen aufweisen, war das klinische Defizit bei Demenz-Patienten und Schizophrenen, also bei den Patienten mit einer relativ spezifischen ventrolateral-insulären Aktivitätsminderung, isoliert im Erkennen negativ valenter Expressionen. Eine verminderte Möglichkeit in der Aktivierung, ob durch Hypoperfusion oder Atrophie bedingt, führt bei verschiedenen Patientengruppen demnach zu einer gleichartigen, klinischen Beeinträchtigung. In Bestätigung der dominanten Rolle dieser Areale fanden histologische Studien in ventrolateral-insulären Regionen Zellpopulationen, sogenannte von-Economo-Zellen, denen eine spezifische Funktion in sozialer Kognition zugesprochen wird (Allman et al., 2005).

Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass eine Reaktion auf glückliche Expressionen schneller und fehlerfreier erfolgt als im Vergleich auf negativ valente Expressionen (Tracy und Robins, 2008), was sich auch in unserer Studie bestätigte. Inwiefern dabei eine vollkommen differente Verarbeitung negativ valenter Emotionen (Cacioppo und Gardner, 1999) oder aber eine bessere Kompensationsfähigkeit für positive Expressionen im Falle einer hirnorganischen Schädigung vorliegt, bleibt unklar.

Die ventrolateral-insuläre Minderaktivierung wurde als Korrelat der klinischen Beeinträchtigung herausgearbeitet. In einem weiteren Schritt ist es uns gelungen, eine krankheitsspezifische subcortikale Läsion, welche wir als ursächlich für die gestörte Informationsverarbeitung und somit für die verminderte Aktivierung ansehen, herauszustellen. Dabei folgen wir der Argumentation vieler Vorstudien, welche spezifische Läsionen bei Patienten mit Multipler Sklerose als Ursache für motorische und kognitive Defizite im Allgemeinen (Charil et al., 2003) und Defizite in verschiedenen kognitiven Tasks im Speziellen (z.B. Lazeron et al., 2005) ansehen. In einem bisher noch nicht genutzten, statistischen Ansatz ist es uns nun erstmals gelungen, einzelne Läsionslokalisationen zu ermitteln, die eine Korrelation mit einer beeinträchtigten Fähigkeit aufweisen. Kritisch lässt sich aber hinzufügen, dass in dieser bildgebenden Studie nicht die ganze

Krankheitspathologie erfasst wurde, und dadurch nicht alle beteiligten Pathomechanismen zur Erklärung hinzugezogen werden konnten. So existieren neben Arbeiten, welche die subcortikalen Läsionen mit einer klinischen Störung korrelieren mittlerweile auch eine Reihe anderer Ansätze, die belegen, dass die kortikale Atrophie (z.B. Morgen et al., 2006) und die quantitative Verminderung der Fasersysteme in der weißen Substanz (was möglicherweise der Krankheitsentität der NAWM-Läsionen entspricht; z.B. Dineen et al., 2009) an der klinischen Symptomatik beteiligt sind. Obwohl es uns erstmals gelang, zwei verschiedene Methoden miteinander zu kombinieren, um eine höhere Aussagekraft in Bezug zur Krankheitspathologie zu erreichen, muss es Ziel weiterer Studien sein, mehrere methodische Ansätze zu verwenden, um das Zusammenwirken möglichst vieler beteiligter Pathomechanismen zu verstehen.

Unabhängig davon stellt die Studie heraus, dass es ein Defizit in der expressiven Gesichterdarstellung gibt, das nicht mit einer depressiven Verstimmung oder exekutiven Beeinträchtigung erklärt werden kann. Es scheint sich somit um ein eigenständiges, neuropsychologisches Defizit zu handeln, das eine ausgesprochene Kernkompetenz im Alltag betrifft.

Zur Einschätzung des Behinderungsgrades und des Krankheitsverlaufes wird, wie eingangs erwähnt, der EDSS-score verwendet. Dieser besteht aus insgesamt sieben sogenannten funktionellen Systemen, von denen eines den Bereich der „cerebralen Funktionen“ darstellt. Bei einer Einteilung von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod durch MS) stellt in der Spanne von 4,0 bis 8,0 die maximal mögliche Gehstrecke einen Hauptbewertungspunkt dar. Das Ausmaß neuropsychologischer Defizite, die im funktionellen System der cerebralen Funktionen bewertet werden und ihrerseits einen mindestens ebenso großen Einfluss auf die Alltagsfähigkeit haben, spielt in dieser Einteilung eine eher untergeordnete Rolle. Ausgehend von der zunehmenden Anzahl an wissenschaftlichen Belegen dieser kognitiven Störungen verwenden sowohl Wissenschaftler als auch eine Vielzahl von MS-Zentren zunehmend zusätzlich den Multiple Sclerosis functional composite (MSFC; Fischer et al., 1999) zur Bewertung des Behinderungsgrades. Im Unterschied zu der Betonung auf fokal-neurologische Beeinträchtigungen des EDSS verwendet der MSFC neben einer Gehstrecke einen Stecktest zur Einschätzung der feinmotorischen Fähigkeiten und einen kognitiven Test, den PASAT-Test. Nicht zuletzt mit Hilfe einer solchen Bewertungsskala verstärkt sich die Aufmerksamkeit auf die kognitiven Defizite bei Patienten mit Multipler Sklerose.

Mehrere Forschungsansätze beschäftigen sich mit der Fähigkeit des Erkennens der Intention einer Geste beziehungsweise deren Rolle in der alltäglichen Kommunikation. Eine

Gemeinsamkeit verschiedener Ansätze, von denen die „theory of mind“ und „social cognition“ die bekanntesten sind, ist, dass sie die Kommunikation als das zentrale Mittel eines adäquaten Zusammenlebens in einer sozialen Gesellschaft herausstellen (für einen Überblick siehe Förstl, 2007). Eine verminderte Fähigkeit, die emotionale Intention einer Geste zu erkennen oder wahrzunehmen kann die alltägliche Kommunikation sehr beeinträchtigen. Bezogen auf die vorliegende Studie können zumindest ein Teil dieser beschriebenen sozialen Beeinträchtigungen mit den defizitären ventrolateral-insulären Leistungen erklärt werden, die Rao „psychosocial maladjustment“ nannte.

Durch diese Studie konnten somit neuropsychologische Defizite von MS-Patienten in einem alltäglichen Bereich bestätigt und zum Teil pathophysiologisch erklärt werden. Ziel weiterer Forschung sollte es sein, diese Beeinträchtigungen genauer zu evaluieren und zu beschreiben, damit Bewertungsskalen entwickelt werden können, um neuropsychologische Defizite bei MS-Patienten zu diagnostizieren und entsprechend therapieren zu können.

5. Literatur

Achiron, A., Fredrikson, S. (2009): „Lessons from randomised direct comparative trials", in *Journal of the Neurological Sciences* 277 S1, S19-S24.

Allman, J.M., Watson, K.K., Tetreault, N.A., Hakeem, A.Y. (2005): „Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons", in *Trends in Cognitive Sciences* 9, 367-373.

Amato, M.P., Bartolozzi, M.L., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., De Stefano, N. (2004): „Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment", in *Neurology* 63, 89-93.

Amato, M.P., Zipoli, V., Portaccio, E. (2006): „Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies", in *Journal of the Neurological Sciences* 245, 41-46.

Bates, E., Wilson, S.M., Saygin, A.P., Dick, F., Sereno, M.I., Knight, R.T., Dronkers, N.F. (2003): „Voxel-based lesion-symptom mapping", in *Nature Neuroscience* 6, 448-450.

Beatty, W.W., Goodkin, D.E., Weir, W.S., Staton, R.D., Monson, N., Beatty, P.A. (1989): „Affective judgements by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis", in *Bulletin of the Psychonomic Society* 27, 361-364.

Beck, A.T., Steer, R.A. (2001): *Beck Depression Inventory (BDI)*, 2. Auflage. Bern: Huber.

Beck, R.W., Trobe, J.D., Moke, P.S., Gal, R.L., Xing, D., Bhatti, M.T., Brodsky, M.C., Buckley, E.G., Chrousos, G.A., Corbett, J., Eggenberger, E., Goodwin, J.A., Katz, B., Kaufman, D.I., Keltner, J.L., Kupersmith, M.J., Miller, N.R., Nazarian, S., Orengo-Nania, S., Savino, P.J., Shults, W.T., Smith, C.H., Wall, M., Optic Neuritis Study Group (2003): „High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial", in *Archives of Ophthalmology* 121(7), 944-949.

Benedict, R.H., Bruce, J.M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., Zivadinov, R. (2006): „Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis“, in *Archives of Neurology* 63, 1301-1306.

Berneiser, J. (2006): „Beeinträchtigung der nonverbalen Affektwahrnehmung bei Multiple Sklerose Patienten”, unveröffentlichte Diplomarbeit Universität Greifswald.

Bowers, D., Blonder, L.X., Heilman, K.M. (1991): *The Florida Affect Battery*. Gainsville: Center for Neuropsychological Studies.

Breitenstein, C., Daum, I., Ackermann, H., Luetgehetmann, R., Mueller, E. (1996): „Erfassung der Emotionswahrnehmung bei zentralnervösen Läsionen und Erkrankungen: Psychometrische Gütekriterien der "Tübinger Affekt Batterie" [Assessment of deficits in emotional perception following cortical and subcortical brain damage: Psychometric properties of the "Tübingen Affekt Batterie"]“, in *Neurologie & Rehabilitation* 2, 93-101.

Burnfield, A., Burnfield, P. (1978): „Common psychological problems in multiple sclerosis“, in *British Medical Journal* 1, 1193-1194.

Camp, S.J., Stevenson, V.L., Thompson, A.J., Miller, D.H., Borras, C., Auriacombe, S., Brochet, B., Falautano, M., Filippi, M., Hérissé-Dulo, L., Montalban, X., Parrcira, E., Polman, C.H., De Sa, J., Langdon, D.W. (1999): „Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates“, in *Brain* 122, 1341-1348.

Cavada, C., Company, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R.J., Reinoso-Suarez, F. (2000): „The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review“, in *Cerebral Cortex* 10, 220-242.

Cacioppo, J.T., Gardner, W.L. (1999): „Emotion“, in *Annual review of psychology* 50, 191-214.

Charcot, J.M. (1868): „Histologie de la sclérose en plaques“, in *Gazette des Hospitaux Civils et Militaires* 41, 554, 557–558, 566.

Chiaravalloti, N.D., DeLuca J. (2008): „Cognitive impairment in multiple sclerosis“, in *Lancet Neurology* 7, 1139-1151.

Charil, A., Zijdenbos, A.P., Taylor J., Boelman, C., Worsley, K.J., Evans, A.C., Dagher, A. (2003): „Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets“, in *NeuroImage* 19, 532-544.

Deloire, M.S., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., Barroso, B., Ouallet, J.C., Pachai, C., Galliaud, E., Petry, K.G., Dousset, V., Fabrigoule, C., Brochet, B. (2005): „Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis“, in *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76, 519-526.

de Seze, J., Zephir, H., Hautecoeur, P., Mackowiak, A., Cabaret, M., Vermersch, P. (2006): „Pathologic laughing and intractable hiccups can occur early in multiple sclerosis“, in *Neurology* 67, 1684-1686.

Dineen, R.A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C.M., Morgan, P.S., Constantinescu, C.S., Auer, D.P. (2009): „Disconnection an a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis“, in *Brain* 132, 239-249.

Feinstein, A. (2004): „The neuropsychiatry of multiple sclerosis“, in *Canadian Journal of Psychiatry* 49, 157-163.

Feinstein, A. (2007): „Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis“, in *Journal of Neurology* 254 Suppl 2, II73-II76.

Feinstein, A., du Boulay, G., Ron, M.A. (1992): „Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study“, in *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 161, 680–685.

Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein, K., O'Connor, P., Black, S. (2004): „Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression“, in *Neurology* 62, 586-590.

Fischer, J.S., Rudick, R.A., Cutter, G.R., Reingold, S.C. (1999): „The multiple sclerosis functional composite (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment“, in *Multiple Sclerosis* 5, 244-250.

Fishman, I., Benedict, R.H., Bakshi, R., Priore, R., Weinstock-Guttman, B. (2004): „Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis“, in *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 16, 350-356.

Fisniku, L.K., Brex, P.A., Altmann, D.R., Miszkiel, K.A., Benton, C.E., Lanyon, R., Thompson, A.J., Miller, D.H. (2008): „Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis“, in *Brain* 131, 808-817.

Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W. (2007): *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images.* Amsterdam: Elsevier Academic Press.

Förstl, H. (2007): *Theory of mind: Neurobiologie und Psychologie sozialen Verhaltens.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Gronwall, D. M. (1977): „Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion“, in *Perceptual and Motor Skills* 44, 367-373.

Hein, T., Hopfenmüller, W. (2000): „Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]“, in *Nervenarzt* 71, 288-294.

Henze, T., Rieckmann, P., Toyka, K.V., Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society (2006): „Symptomatic treatment of multiple sclerosis“, in *European Neurology* 56, 78-105.

Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R., Polkey, C.E. (2003): „Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices“, in: *Brain* 126, 1691-1712.

Hornak, J., Rolls, E.T., Wade, D. (1996): „Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage“, in *Neuropsychologia* 34, 247-261.

Jefferies, K. (2006): „The neuropsychiatry of multiple sclerosis“, in *Advances in Psychiatric Treatment* 12, 214-220.

Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (2001): *Functional MRI: An introduction to methods*. Oxford: Oxford University Press.

Jones, J.L., Coles, A.J. (2010): „New treatment strategies in multiple sclerosis”, in *Experimental Neurology* 225, 34-39.

Kesselring, J., Klement, U. (2001): „Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis“, in *Journal of Neurology* 248, 180-183.

Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S., Jonsson, B. (2006): „Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe”, in *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77, 918-926.

Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P., Tremlett, H., the UBC MS clinic neurologists (2010): „The natural history of secondary progressive multiple sclerosis”, in *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81, 1039-1043.

Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A.O., Lotze, M. (2009): „Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis“, in *Behavioural brain research* 205, 280-285.

Kurtzke, J.F. (1983): „Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)“, in *Neurology* 33, 1444-1452.

Lassmann, H. (2008): „Models of multiple sclerosis: new insights into pathophysiology and repair“, in *Current Opinion in Neurology* 21, 242-247.

Lassmann, H., Brück, W., Lucchinetti, C.F. (2007): „The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview“, in *Brain Pathology* 17, 210–218.

Lazeron, R.H., Boringa, J.B., Schouten, M., Uitdehaag, B.M., Bergers, E., Lindeboom, J., Eikelenboom, M.I., Schelters, P.H., Barkhof, F., Polman, C.H. (2005): „Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis“, in *Multiple Sclerosis* 11, 524-531.

Link, H., Huang, Y.M. (2006): „Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness”, in *Journal of Neuroimmunology* 180, 17-28.

Lucchinetti, C.F., Brück, W., Lassmann, H. (2004): „Evidence for pathogenetic heterogeneity in multiple sclerosis“, in *Annals of Neurology* 56, 308.

Lundqvist, D., Flykt, A., Öhmann, A. (1998): *The Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF)*. Stockholm: Karolinska Institute.

Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., Bozzao, L., Pantano, P. (2004): „fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis“, in *NeuroImage* 21, 858-867.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y., Wolinsky, J.S. (2001): „Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis“, in *Annals of Neurology* 50, 121-127.

McIvor, G.P., Riklan, M., Reznikoff, M. (1984): „Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions, and perceived social support“, in *Journal of Clinical Psychology* 40, 1028-1033.

Middleton, F.A., Strick, P.L. (1996): „The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia“, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 8683-8687.

Minden, S.L., Schiffer, R.B. (1990): „Affective Disorders in Multiple Sclerosis“, in *Archives of Neurology* 47, 98-104.

Mohr, D.C., Dick, L.P., Russo, D., Pinn, J., Boudewyn, A.C., Likosky, W., Goodkin, D.E. (1999): „The psychosocial impact of multiple sclerosis: exploring the patient's perspective“, in *Health Psychology* 18, 376-382.

Montalban, X., Tintoré, M., Swanton, J., Barkhof, F., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Kappos, L., Palace, J., Polman, C., Rovaris, M., de Stefano, N., Thompson, A., Yousry, T., Rovira, A., Miller, D.H. (2010): „MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes“, in *Neurology* 74, 427-434.

Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S.M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C.R., Oschmann, P., Kaps, M., Vaitl, D. (2006): „Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS“, in *NeuroImage* 30, 891-898.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) (2004): „Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application”, in *Journal of Neurology* 251, 1329-1339.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl, H., Toyka, K.V., Rieckmann, P., Gold, R., Hartung, H.P., Hohlfeld, R. (2008): „Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations”, in *Journal of Neurology* 255, 1449-1463.

Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., Lawrence A.D. (2003): „Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis“, in *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* 3, 207-233.

Paulley, J.W. (1976): „Psychological management of multiple sclerosis. An overview“, in *Psychotherapy and Psychosomatics* 727, 26–40.

Pearce, J.M. (2005): „Historical descriptions of multiple sclerosis”, in *European Neurology* 54, 49-53.

Pelphrey, K., Adolphs, R., Morris, J.P. (2004): „Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism“, in *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 10, 259-271.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003): „Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders“, in *Biological Psychiatry* 54, 515-528.

Polman, C.H., O'Connor, P.W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D.H., Phillips, J.T., Lublin, F.D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M.A., Sandrock, A.W., AFFIRM Investigators (2006): „A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis“, in *New England Journal of Medicine* 354, 899–910.

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S. (2005): „Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"“, in *Annals of Neurology* 58, 840-846.

Ramagopalan, S.V., Dobson, R., Meier, U.C., Giovannoni, G. (2010): „Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways“, in *Lancet Neurology* 9, 727-739.

Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991): „Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction", in *Neurology* 41, 685-691.

Rao, S.M., Leo, G.J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991): „Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning", in *Neurology* 41, 692-696.

Riera, J.J., Schousboe, A., Waagepetersen, H.S., Howarth, C., Hyder, F. (2008): „The micro-architecture of the cerebral cortex: functional neuroimaging models and metabolism", in *NeuroImage* 40, 1436-1459.

Rosen, H.J., Wilson, M.R., Schauer, G.F., Allison, S., Gorno-Tempini, M.L., Pace-Savitsky, C., Kramer, J.H., Levenson, R.W., Weiner, M., Miller, B.L. (2006): „Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia", in *Neuropsychologia* 44, 365-373.

Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S.M., Penn, D.L., Adolphs, R., Piven, J. (2007): „Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia", in *Neuropsychologia* 45, 2580-2588.

Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G.P., Muraro, P.A., Daumer, M., Ebers, G.C. (2010): „The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability", in *Brain* 133, 1914-1929.

Sperling, R.A., Guttmann, C.R., Hohol, M.J., Warfield, S.K., Jakab, M., Parente, M., Diamond, E.L., Daffner, K.R., Olek, M.J., Orav, E.J., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Weiner, H.L. (2001): „Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study", in *Archives of Neurology* 58, 115-121.

Tan, C.S., Koralnik, I.J. (2010): „Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis", in *Lancet Neurology* 9, 425-437.

Tracy, J.L., Robins, R.W. (2008): „The automaticity of emotion recognition“, in *Emotion* 8, 81-95.

Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J., Devonshire, V., the UBC MS clinic neurologists (2008): „Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent”, in *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79, 1368-1374.

Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, .J, Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C. (1989): „The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability”, in *Brain* 112, 133-146.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die beeinträchtigten Fähigkeiten von Patienten mit Multipler Sklerose hinsichtlich der Wahrnehmung emotionaler Gesichter darzustellen. Dabei wiesen die Patienten, welche schon im Vorfeld als beeinträchtigt eingestuft wurden, in der fMRT-Untersuchung eine signifikant niedrigere Aktivierung in einem Hirnareal auf, welches in der Literatur als beteiligt beim Erkennen von Expressionen beschrieben wird. Diese Minderaktivierung ist wiederum mit einer Läsion in der weißen Substanz assoziiert, welche die Signalübertragung von primär wahrnehmenden zu höher verarbeitenden Arealen vermittelt. Diese Ergebnisse sind der Inhalt der veröffentlichten Publikation „Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis“, erschienen 2009 in *Behavioural brain research* 205, 280-285, welche die Grundlage für die hier vorgelegte veröffentlichungsbasierte Dissertation darstellt.

Weiterhin zeigt die Dissertationsschrift neben einigen methodischen Anmerkungen, dass die Studienlage der neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei Patienten mit Multipler Sklerose hinsichtlich der verwendeten Methoden und der daraus gezogenen Schlussfolgerungen heterogen ist. Abschließend wird im letzten Teil der Stellenwert der Ergebnisse in der aktuellen Literatur diskutiert und Bezug auf weitere Forschungsziele genommen.

Die Ergebnisse der Studie belegen somit eine neuropsychologische Beeinträchtigung, die mit Hilfe der verwendeten bildgebenden Methoden pathophysiologisch zugeordnet werden kann. Dadurch wird ein neues wissenschaftliches Feld hinsichtlich affektiver Beeinträchtigungen bei Patienten mit Multipler Sklerose eröffnet, dass einen Ausgangpunkt für weitere Forschung darstellt.

7. 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 vorgelegt worden.

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

Datum Unterschrift

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. phil. Hamm und Prof. Dr. med. Lotze danke ich für die Einführung in die theoretische und praktische Wissenschaft.
Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kessler für die Überlassung des Themas und die Anregungen bei der Erstellung der Arbeit.
Herrn PD Dr. med. Dressel danke ich für die Hilfe bei der Auswahl der Patienten aus der MS-Ambulanz und für seine konstruktiven Vorschläge.
Ich danke Dr. phil. Wendt und Julia Berneiser für die stetige Unterstützung und die Geduld, mir statistische Grundlagen beibringen zu wollen.
Ich danke meiner Lebensgefährtin Lydia Grothe für die Rücksicht, die es mir trotz vollem Alltag ermöglich hat, diese Arbeit zu vollenden. Ich danke ihr für die aufbauenden Worte an schwierigen Tagen.
Ich danke meiner Familie für die Kraft, die sie in mich investierte.

9. Appendix

Im Folgenden befindet sich die dieser Dissertation zugrunde liegende Publikation:

Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A.O., Lotze, M. (2009) „Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis“ in *Behavioural brain research* 205, 280-285.

Des Weiteren folgen die dazugehörigen Supplementary Methods sowie die Supplementary Table.

Behavioural Brain Research 205 (2009) 280–285

Contents lists available at ScienceDirect

Behavioural Brain Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbr

Research report

Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis

Matthias Krause[a,c], Julia Wendt[b], Alexander Dressel[a], Julia Berneiser[a,c], Christof Kessler[a], Alfons O. Hamm[b], Martin Lotze[c,*]

[a] Department of Neurology, University of Greifswald, Greifswald,Germany
[b] Department of Psychology, University of Greifswald, Greifswald, Germany
[c] Functional Imaging Unit, Center of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University of Greifswald, Greifswald, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Received 12 May 2009
Received in revised form 3 August 2009
Accepted 8 August 2009
Available online 15 August 2009

Keywords:
Functional neuroimaging
FMRI
Behavior
Multiple sclerosis

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is associated with the occurrence of white matter plaques in the central nervous system. These are frequently located in areas interconnecting areas associated with the processing of emotions. Although recent behavioral studies indicated social and affective disturbances in many of these patients, functional studies investigating specific emotional recognition in MS are lacking.

We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) and lesion mapping in MS-patients to investigate correlates between these measures and emotional facial recognition. Eleven patients whose affective ability was impaired were compared with eleven unimpaired MS-patients and eleven healthy controls (HCs) using a facial expression matching task.

Decreased recognition performance was limited to the detection of unpleasant facial expressions (sad, fearful, angry). In evaluating the functional activation maps for the unpleasant facial expressions, we found decreased insular and ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) activation in the impaired group versus the unimpaired groups. We found a close relationship between the inability of solving the task and decreased activation of the left VLPFC and the left anterior insula. In addition, we found a correlation between decreased performance accuracy and the presence of lesions in the left temporal white matter.

These data suggest that emotion recognition deficits in MS-patients might be due to the interruption of processing emotionally relevant information, which leads to decreased activation of the VLPFC and the insula.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Recognizing emotions from facial expressions is essential for perceiving the intentions and dispositions of others. This can be considered a key skill for the understanding of relevant social information in everyday life [12]. Recent lesion and functional magnetic resonance imaging studies have delineated the functional anatomy of this ability [2] demonstrating that emotion recognition from facial expressions consists of different processes: initial visual perception, activation of an emotional state via somatic representation, appraisal of the socio-environmental context, decision about the social meaning, and regulation of possible responses [1,14]. Two approaches have been used to separately examine these processes: correlation of lesion locations with neuropsychological deficits and the correlation of activation intensity with recognition performance. However, it would be advantageous to apply both strategies in MS patients since inflammatory foci are widespread throughout the white matter of the CNS and an understanding of the disturbance of emotional recognition in MS might only be possible by employing different methodological approaches.

Functional imaging studies provided clear evidence for the early pathway used for processing facial information. However, downstream emotional facial recognition is incompletely understood. After activating early visual areas, facial stimuli are selectively processed in a special region of the fusiform gyrus, the fusiform face area (FFA) and in the facial part of the superior temporal sulcus or fSTS [18]. While the FFA is recruited more by invariant features of faces like identity, and thus seems to be involved in face recognition, the fSTS codes the more changeable aspects of the face, like lip speech, gaze fixations, and emotional facial expression [3]. It is well established that the amygdala plays an essential role in this processing emotional qualities of facial expressions. Additionally, the amygdala is involved in automatic attention capture by emotional

* Corresponding author at: University of Greifswald, Functional Imaging Unit, Center of Diagnostic Radiology and Neuroradiology, Greifswald, Germany.
Tel.: +49 3834 866899; fax: +49 3834 866898.
E-mail address: martin.lotze@uni-greifswald.de (M. Lotze).

0166-4328/$ – see front matter © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.bbr.2009.08.009

stimuli as well as in filtering emotionally relevant information from perceptual cues [40].

While the amygdala seems to be critical for extracting emotional relevant information from external cues from the environment, the anterior insula is involved in creating an "emotional state", in which it integrates the viscerception of the internal body state and information from the environment to a "feeling state" [2]. To complete this "emotional state", the anterior cingulate cortex (ACC) generates the appropriate "motivational state" [15]. The entire network is completed with the involvement of the orbitofrontal cortex (OFC) which is crucial for the processing of non-conscious aspects of facial expressions and is involved in the regulation of control to the social stimuli [2].

The role of the OFC in the recognition of emotional facial expression is not clearly understood, although an involvement of this area in emotional facial recognition in healthy subjects has been demonstrated [23,24]. Moreover, the precise spatial differentiation of this area is inconsistent. We may divide the OFC into two subdivisions, the ventromedial PFC (VMPFC), more involved in stimulus driven processing of emotional materials, and the ventrolateral PFC (VLPFC), involved in more cognitive aspects of emotional material [2,27].

Patients with multiple sclerosis show impairments in social interaction and report affective disturbances [19], but are rarely investigated for dysfunctions in emotion recognition. There is only one study by Beatty and collaborators [6] in which 21 MS-patients were studied with a facial affect matching task. They found significant impairments in emotion recognition in MS-patients compared with controls, but they explained it by a general impairment in facial identification. To test patients for this ability again, we investigated 61 patients with MS for emotion recognition in a prestudy [8, under review]. We found clear deficits in emotion recognition using the Florida Affect Battery (FAB; [10]), while these patients showed no impairments in the facial identification task.

Here, we investigated differences in emotional recognition among patients with high and no emotional recognition impairments or HCs. We correlated fMRI-data and behavioral performance data with lesion load and lesion location. The emotion matching subtasks of the FAB were adapted to the environment of the fMRI scanner.

We investigated the following questions:

(a) Are emotion recognition deficits in MS patients related to clinical data such as disability status, depression, cognitive impairments, lesion location and lesion load?
(b) Which cerebral areas associated with emotional recognition are differently involved among patients with behavioral impairments and patients without such deficits or unimpaired healthy controls?
(c) Does activation in regions processing emotional recognition correlate with task performance accuracy?

2. Methods

2.1. Participants

Patients with multiple sclerosis according to the McDonald Criteria [25] were eligible for the study, if they were clinically stable for at least 30 days and EDSS (Expanded Disability Status Scale; [20]) was ≤ 5. The patients were recruited from the Neurology clinic at Greifswald University. The study was approved by the ethics committee of the Medical faculty of the University of Greifswald. All participants gave written informed consent according to the guidelines of the Declaration of Helsinki.

Via ambulant testing of the facial expression part of the Florida Affect Battery (FAB; details provided in Supplementary Methods), we tested 61 MS-patients according to their affective ability [8, under review]. In the current study, the 5th subtest of the FAB (facial emotion matching task), where subjects had to match emotional expression from a previously shown portrait to one of four portraits (each showing another type of emotional expression) was adapted to the scanner environment. With the use of the facial expression part of the FAB, the perception of affect can be tested in five different tasks with increasing difficulty. In the first task, two neutral faces have to be categorized as being either of same or different identity. This task can serve as a perceptual control task. In the facial emotion matching task (the fifth subtest in the FAB), two cards are presented simultaneously during each trial: one with a single photograph of an individual depicting a particular emotion and the other with five photographs of faces of different individuals, each with a different facial expression. Participants are required to choose the face on the second card depicting the emotion shown on the first card.

Out of the 61 MS-patients tested with the facial expression part of the FAB, we selected 22 patients in order to form two groups ($N = 11$ for each group; see Table 1) that differ significantly in their emotion recognition performance: MS-patients with deficits in emotion recognition (impaired MS-patients; age: 42.7 ± 8.4 years ($\pm$standard deviation)) and a group of MS-patients without such deficits (unimpaired MS-patients; age: 36.3 ± 10.0 years). Out of these 22 patients, 17 took immunomodulators: beta interferon ($n = 9$) and Glatiramer acetate ($n = 8$). A patient was defined as impaired in emotion recognition if the total number of right answers to the FAB was at least 2 standard deviations below mean of right answers of a control group of 11 HCs (age: 41.8 ± 5.8 years) without neurological or psychiatric history (recognition rate: $94.4 \pm 2.3\%$, recognition rate for Impaired MS-patients $85.6 \pm 5.3\%$, $t(1,21) = 5.12$, $p < 0.001$; recognition rate for unimpaired MS-patients $95.9 \pm 1.7\%$). All groups were balanced in respect to gender (nine women, two men). In contrast to their different results of the total facial part of the FAB, groups performed similar in the facial identity task (1st subtest of the FAB; see Supplementary Methods); percentage of correct responses: unimpaired MS-patients: $99 \pm 2.4\%$, impaired MS-patients: $97 \pm 4.0\%$, HCs: $98.7 \pm 2.8\%$; $F(2,32) = 1.41$, $p = 0.26$. In this field, intact facial discrimination independent of perceptual impairment was guaranteed. In contrast, the impaired MS-patients performed worse in every other subtest (2nd: $F(2,32) = 12.9$, $p < 0.001$; 3rd: $F(2,32) = 5.35$, $p < 0.01$; 4th: $F(2,32) = 7.67$, $p < 0.002$; 5th: $F(2,32) = 15.93$, $p < 0.001$).

2.2. Apparatus and procedure

During the scanning period, participants had to perform a facial affect matching task as an adaptation of the 5th subtest of the FAB. During each of 60 trials, a photograph of a single individual showing one of five expressions (happy, sad, fearful, angry and neutral) was presented for 3 s, each expression presented twelve times in randomized order (for details see Supplementary Fig. 1). After presenting a fixation cross the second picture with four photographs of faces of different individuals was presented for 6 s and the participant was instructed to choose the face depicting the concordant emotion. The participant was instructed to press one of four buttons on a keypad. After responding, the chosen face was framed in color irrespective of correctness. Behavioral responses and response time were stored. The selection screen was followed by a 9 s fixation cross.

Scanning was performed with a 1.5 T whole body scanner (Siemens Symphony), consisting of anatomical MRI (T1-weighted: TR 368 ms; TE: 4 ms; T2-weighted: TR:

Table 1
Group characteristics. Differences in EDSS, PASAT and BDI were tested using unpaired *t*-test.

	Healthy controls ($N = 11$)	Unimpaired MS patients ($N = 11$)	Impaired MS patients ($N = 11$)	p
Age	41.8 ± 5.8 years	36.3 ± 10.0 years	42.7 ± 8.4 years	
Gender	Nine female, two male	Nine female, two male	Nine female, two male	
Course of disease*		10 RR; 1 PP	7 RR; 4 SP	
EDSS		Median 1.5 (range 0–3.5)	Median 3.5 (range 1–5)	0.07
PASAT		Mean 51.7 (SD 13.0)	Mean 37.1 (SD 14.4)	0.03
BDI		Mean 5.0 (SD 5.6)	Mean 14.4 (SD 9.6)	0.02

EDSS, Expanded Disability Status Scale; PASAT, paced auditory serial-addition task; BDI, Beck's Depression.
* RR, relapsing remitting; PP, primary progressive; SP, secondary progressive.

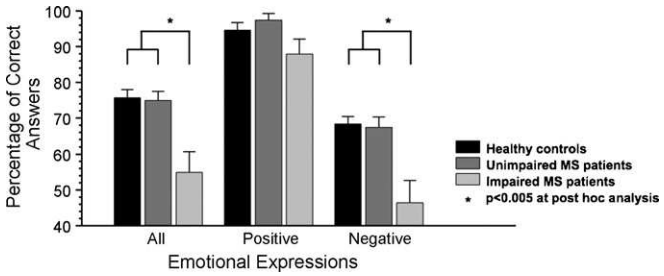


Fig. 1. Performance on facial emotion matching task. The total accuracy and the accuracy of identifying unpleasant facial expressions showed significant group differences ($p < 0.01$). Post hoc Tukey analyses showed that the performance of emotionally impaired MS-patients was significantly lower than both HCs and unimpaired MS-patients ($p < 0.005$), whereas accuracy between HCs and unimpaired MS-patients did not differ. These differences were observed in the total accuracy and the accuracy in identifying unpleasant facial expressions (sad, fearful, angry), but not the accuracy in identifying happy facial expressions.

3410 ms; TE: 123 ms; each scan 33 axial slices of 3 mm thickness and a T1-weighted MPrage-sequence; 1 mm × 1 mm × 1 mm) and echo planar imaging (EPI; TE: 50 ms; TR: 3000 ms; 33 axial slices of 3 mm thickness and 0.75 mm gap; matrix 64 × 64).

2.3. Data analysis

The white matter lesion volume of each MS patient was evaluated in the axial T2 images by means of a manual region of interest delineation of hyperintense lesions by an experienced neurologist and a volume of lesion calculation within the MRIcron software package (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron). Group differences in lesion volume, PASAT- and BDI- scores were analyzed using two sample *t*-tests performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 16.0). Response time and number of correct responses were analyzed using analyses of variances (ANOVA) with facial expression (angry vs. sad vs. fearful vs. happy vs. neutral) as within subject variable and group impaired MS-patients vs. unimpaired MS-patients vs. HCs as between subject variable. Post hoc comparisons were calculated using Tukey's HSD test. Spearman rank correlation analysis between behavioral performance scores and EDSS, lesion volume, PASAT- and BDI were calculated. Each analysis was considered significant at $p < 0.05$.

With non-parametric mapping (NPM), the relationship between the location of the brain lesions and the behavioral performance can be calculated statistically in order to identify lesions that specifically correlate with observed impairments in the emotion matching task. Normalized individual lesion maps were integrated in the MRIcron NPM analyzing package (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/npm/index.html). With these data, we performed voxel-based lesion symptom mapping (VLSM; with Brunner–Munzel-test (for a detailed statistical overview, see [33]). Computed results were considered significant at $p < 0.001$ corrected for multiple comparisons.

The fMRI data were analyzed with the Statistical Parametric Mapping Program (SPM5; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk./spm) described in detail in the Supplementary Methods. For each subject, one sample t-test for each emotional expression (happy, sad, fearful, angry and neutral) was calculated and corresponding contrast images of each subject were entered into a second level random effects analysis for group evaluations. Statistical thresholds for ROI-analysis (amygdala, insula, ACC and OFC) were set at $p < 0.001$, uncorrected. A regression analysis was performed for analyzing the specific regions responsible for the accuracy of solving the facial emotion-matching task using the number of correct answers as covariate. In the same way, we performed correlation analyses with EDSS, lesion volume, PASAT- and BDI score to investigate possible activation differences related to disease or behavioral aspects.

3. Results

3.1. Behavioral data

During scanning, impaired MS-patients showed significantly less correct responses in the FAB than the other two groups ($F(2,31) = 9.33$, $p < 0.01$; data of all groups and conditions plotted in Fig. 1). Group differences in emotion recognition performance were more pronounced for the recognition of unpleasant facial expressions (HCs 68.4 ± 6.6 %, unimpaired MS-patients 67.5 ± 8.8 %, impaired MS-patients 46.5 ± 20.4 %; $F(2,31) = 9.16$, $p < 0.01$). Post hoc Tukey analyses demonstrated that performance was higher in controls than in impaired MS-patients ($p < 0.005$) but not different in unimpaired groups. Positive emotional expressions showed no differences between groups. Response times to happy facial expressions were significantly faster than to negative emotional expressions ($F(1,127) = 22.67$, $p < 0.001$).

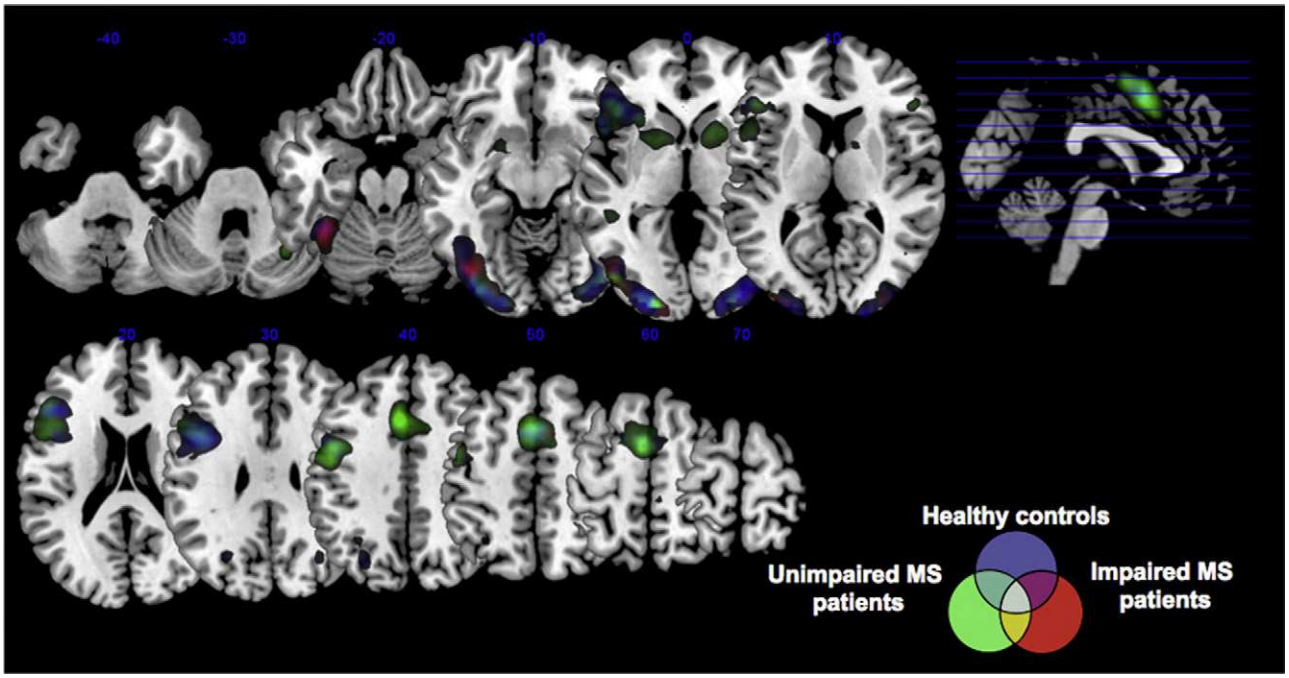


Fig. 2. Axial slices showing activity related to responsiveness to unpleasant facial expressions (sad, fearful, angry) for HCs (blue), unimpaired MS-patients (green) and impaired MS-patients (red). Each group had activations predominantly in occipitotemporal visual areas and in the prefrontal cortex. Activity was thresholded at $p_{corr} < 0.05$ with a minimal cluster size of 10 voxels.

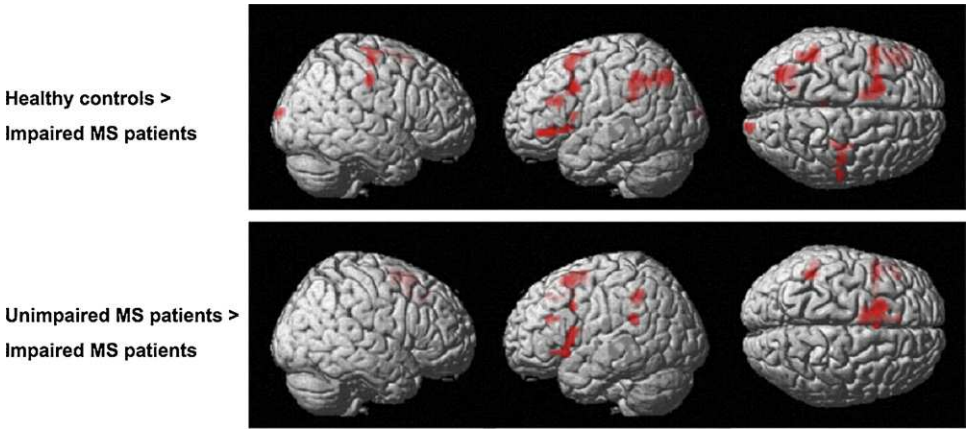


Fig. 3. Segmented brain surface with projected activation maps related to responsiveness to unpleasant facial expressions (sad, fearful, and angry) for healthy controls minus impaired MS patients (top) and unimpaired minus impaired MS patients (bottom). The differences were located predominantly in the left hemisphere (VLPFC, insula). Activity was thresholded at $p_{corr.} < 0.05$ with a minimal cluster size of 10 voxels.

For the assessment of other interactions, several tests were performed additionally: paced auditory serial-addition task (PASAT [16]; unimpaired MS-group: mean 51.7 ± 13.0; impaired MS-group: mean 14.4 ± 9.6; different with $p = 0.03$); Beck's Depression Inventory (BDI [7]; unimpaired MS-group: mean 5.0 ± 5.6 and impaired group: mean 14.4 ± 9.6; different with $p = 0.02$) and Expanded Disability Status Scale (EDSS [20]; unimpaired MS-group: median 1.5 (range 0–3.5); impaired MS-group: median 3.5 (range 1–5); not significantly different with $p = 0.07$).

3.2. Functional neuroimaging data

3.2.1. Within-group analysis

Since behavioral data indicated only differences for unpleasant facial expressions (sad, fearful, and angry) fMRI-differences were only tested for this emotional dimension (Fig. 2, Supplementary Table 1 listing all clusters of activation). As predicted, significant activation was found predominantly in frontal and temporooccipital regions. In contrast, the impaired MS-patients only showed significant activation in regions involved in the early processing of emotional faces, including the fusiform face area (coordinates: −36 −51 −18; $t = 12.65$) and amygdala (coordinates: −24 0 −12; $t = 4.31$). This suggests that emotion recognition deficits are associated with reduced activation of frontal and temporal cortical regions.

3.2.2. Between-group analysis

Whereas the comparison between HCs and unimpaired MS-patients revealed only a slight difference in the OFC, impaired MS-patients showed decreased activation in FFA, fSTS, ACC, insula and left OFC (BA 10, 47). fSTS, insula and left OFC (BA 47) activation were furthermore decreased in the impaired compared to the unimpaired patient group (Fig. 3, Table 2, Supplementary Table 2 listing all clusters of activation).

3.2.3. Correlation analysis

The percentage of correctly recognized unpleasant facial expressions correlated significantly with an increased activation of a cluster in the left BA 47 that mainly encompasses the VLPFC (coordinates: −45 18 0; $t = 4.91$) together with a small part of the left anterior insula (coordinates: −45 15 0; $t = 4.43$; see Fig. 4). None of the other predefined areas (FFA, fSTS, amygdala and ACC) showed a significant correlation. In correlating neuropsychological with behavioral data, accuracy of identifying unpleasant facial expres-

Table 2
Between-group ROI-analyses of areas involved in the processing of unpleasant facial expressions.

Region	Healthy controls > impaired MS patients						Unimpaired MS > impaired MS patients						Healthy controls > unimpaired MS patients					
	BA[a]	MNI coordinates			T[b]	k[c]	BA	MNI coordinates			T	k	BA	MNI coordinates			T	k
		x	y	z				x	y	z				x	y	z		
FFA		45	−48	−21	5.45	74					n.s.						n.s.	
fSTS	21	−60	−30	0	5.28	30	21	−63	−30	0	4.82	46					n.s.	
		54	−42	9	3.49	7		45	−36	3	4.25	26						
Amygdala					n.s.						n.s.						n.s.	
ACC		−6	18	27	3.71	12					n.s.						n.s.	
Insula	47	−45	15	0	5.09	42	47	−45	15	0	5.34	26					n.s.	
		30	−18	18	4.37	9												
		36	27	0	4.34	18												
OFC	47	−51	18	−3	7.51	36	47	−51	18	−6	6.14	55	10	−27	51	−3	4.31	24
	47	−51	33	−3	6.74	9	47	−51	33	−3	4.72	6						
	10	−30	51	0	5.00	19												
	10	−39	48	3	4.34	11												

Small volume correction for the a priori regions of interest using threshold $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons. FFA, fusiform face area; fSTS, facial part of superior temporal sulcus; ACC, anterior cingulate cortex; OFC, orbital frontal cortex.

[a] BA: Brodman area.

[b] *T*: highest *T* score within a region.

[c] *k*: Cluster size in voxel (1 voxel = 27 mm^2).

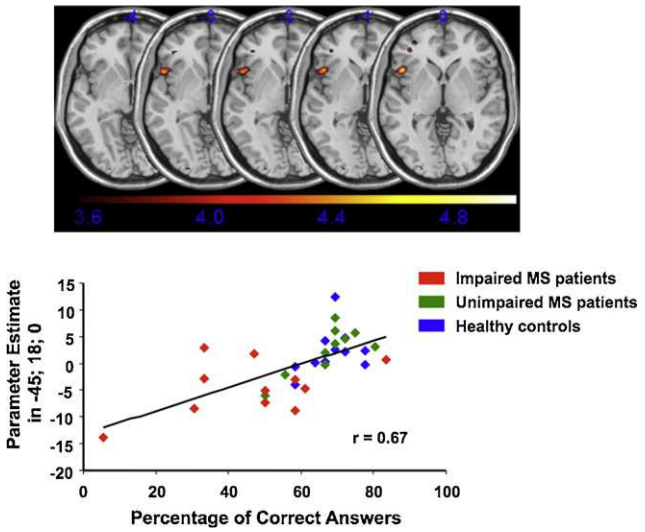


Fig. 4. Regression analysis between signal intensity and the percentage of correct answers to unpleasant facial expressions. Of the regions of interest, only a cluster enclosing the VLPFC and the anterior insula showed significant activations (depicted on five axial slices with MNI *z*-coordinates; color-coded *t*-scale). Significant linear correlations were detected between blood oxygenation level-dependent (BOLD) intensities for each subject and parameter estimates of the highest activated voxels.

sions showed a trend for a negative correlation with activation of EDSS ($r = -0.43$; $p = 0.06$) and BDI ($r = -0.41$; $p = 0.08$) and a trend for a positive correlation with activation of PASAT ($r = 0.40$; $p = 0.07$).

EDSS, lesion volume, PASAT- or BDI-scores showed no relevant or significant correlation with the BOLD-signal strength in any of the ROIs, suggesting a specific role of the left VLPFC for emotion recognition performance, which is not influenced by general cognitive impairments or mood states.

3.2.4. Lesion measurements

Lesion volumes between unimpaired (5.1 cm^3; range 0.1–41.7) and impaired (3.3 cm^3; range 0.4–13.8) MS-patients were comparable ($t = 0.93$; $p = 0.36$). Recognition rates of unpleasant facial expressions showed no significant correlation to the lesion volume ($r = -0.26$; $p = 0.26$). Correlation analysis between lesion distribution and behavioral performance in recognizing unpleasant facial expressions revealed a most significant location in the left temporal white matter (coordinates: −33 −53 20; $z = 13.43$).

4. Discussion

The aim of our study was to identify the essential cerebral structures involved in emotion perception dysfunction in a group of MS-patients who was known to be impaired in emotion recognition. We used functional MRI during a facial affect matching task. Consistent with Beatty et al. [6], we found impaired emotion recognition. However, in contrast to their findings, no impairment was found in face identification, suggesting that the emotion recognition deficit is not due to a general impairment in discrimination of facial stimuli. We tested other possible influences like cognitive ability and depression, which differed between the groups but did not correlate with task accuracy.

The facial expression matching task used in our study is comparable to other studies evaluating dysfunction in the recognition of facial expressions in dementia [34] or schizophrenia [35]. Consistent with the current findings, these impairments were often most pronounced for recognizing unpleasant emotions from faces, while no deficits were observed for recognizing happy facial expression. One reason might be that recognizing a happy facial expression may be easier and therefore can be better compensated [37]. The data of the current experiment would support such an interpretation.

For the unimpaired patient and HC-groups, the activation of all crucial regions of the neural system of emotion recognition is consistent with several neuroimaging studies of facial expression perception and judgement [29,31]. The anterior insula, which had been linked functionally to the VLPFC in respect to the ability to simulate the emotional state of others [36], showed decreased activation in those subjects who had problems in emotional facial expression recognition. This decrease correlated with lower emotion recognition performance. This finding is consistent with observations of insular activation in anticipation of emotionally aversive stimuli [30] and facial expression rating [11].

The more cognitive demand is required, the more lateral regions are activated [27,21]. Typically, the VLPFC has been described to be important for the processing of facial expression tasks [23,17]. A meta-analysis [38], which compared emotion induction tasks and cognitive tasks found that in emotion induction tasks, activation of area BA 47 was most often reported [29]. In a study of the recognition of emotional expressions with the FAB in patients with dementia, Rosen et al. [34] found that tissue loss in BA 47, detected with voxel based morphometry (VBM), correlated with inability to recognize negative emotions.

Although anatomically, Brodman area 47 is part of the VLPFC [28], voxelwise anatomical region correction assigns parts of the insular region to BA 47 as well. Other cytoarchitectonic, anatomical classifications define these regions as orbitoinsular [39]. Our findings are in agreement with this orbitoinsular activation pattern observed during emotion recognition. Interestingly, this frontoinsular cortex contains so called von Economo cells, which are suggested to play an important role in social cognition [4]. Thus, we hypothesize that the orbitoinsular cluster, comprising both the VLPFC and parts of the anterior insula, is the crucial region responsible for the deficits in emotion perception in impaired MS-patients.

In examining emotional, social, and cognitive interactions, Olsson and Ochsner [27] suggested a more functional-anatomical system of activation. They proposed a frontal framework with three dimensions: a medial-lateral dimension processing internal/emotional to external/cognitive, a ventral–dorsal dimension representing the stimulus driven to a reflective dimension, and an anterior to posterior dimension to lessen complexity. According to this model, the VLPFC BOLD-effect observed in the control groups corresponds with the stimulus driven external characteristic of the emotion perception task; decreasing recruitment leads to decreased accuracy.

In patients with MS, both cognitive and affective disturbances are believed to be due to the distribution of lesions [32], to the total lesion burden [9], or to cerebral atrophy [22]. In our study, the two MS-groups did not differ significantly in total lesion volume, nor did the total lesion load correlate with any activation during task performance.

With VLSM, the relationship between anatomical lesions and behavioral impairments can be tested voxelwise [33,5]. This method enables to ascertain which lesions are crucial for neuropsychological impairments like emotion perception dysfunction. This is superior to other studies that subdivide the brain into different subregions and correlate their regional lesion volume with behavioural data [22]. To our knowledge, the method used in this study has never been used to correlate neuropsychological data with lesion maps in MS-patients.

Using voxel-based lesion symptom mapping, we found that the most significant lesion was found in the left temporal periventricular white matter. Therefore, we suggest an impairment in information transmission from temporal visual processing areas to frontal regulation areas. In this white matter area, several projections pass, interconnecting the OFC and the STS [13,26].

An interruption of these connections may lead to a blockade in information processing and impairs the extraction of emotional meaning from the emotional stimulus material.

Combining the results of fMRI and VLSM methods, our data demonstrate that decreased activation of the VLPFC and the anterior insula is correlated with decreased accuracy in the emotion perception task. Furthermore, recognition failure correlated with white matter lesions in the temporal lobe. The combination of both methods suggests that temporal white matter lesions might cause an impaired interconnection of temporal facial processing and ventro-lateral prefrontal emotional facial recognition.

Critically, we are aware of several limitations. First, although emotion recognition in our data was not correlated with depression or cognition, only studies with more participants can rule out these covariates definitely. Second, we did not focus on grey matter abnormalities. Studies combining VLSM and VBM would be necessary to understand possible interactions. Third, structural connectivity analyses like fiber tracking is needed to understand MS related white matter fiber abnormalities.

Nevertheless, this study strongly suggests emotion recognition abnormalities in a subgroup of MS patients. More research is needed to understand more about the underlying cause. But knowledge about disease related neuropsychological impairments is useful for the handling of everyday life, both for patients and their therapists.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bbr.2009.08.009.

References

[1] Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol 2002;12:169–77.
[2] Adolphs R. How do we know the minds of others? Domain-specificity, simulation, and enactive social cognition. Brain Res 2006;1079:25–35.
[3] Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. Trends Cogn Sci 2000;4:267–78.
[4] Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. Trends Cogn Sci 2005;9:367–73.
[5] Bates E, Wilson SM, Saygin AP, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. Nat Neurosci 2003;6:448–50.
[6] Beatty WW, Goodkin DE, Weir WS, Staton RD, Monson N, Beatty PA. Affective judgements by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. Bull Psychon Soc 1989;27:361–4.
[7] Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory (BDI). San Antonio: The Psychological Corporation Inc; 1987.
[8] Berneiser J, Wendt J, Dressel A, Kessler C, Hamm A. Impaired recognition of emotions in facial expressions in patients with multiple sclerosis. Neuropsychologia, submitted for publication.
[9] Bobholz JA, Rao SM, Lobeck L, et al. fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. Neurology 2006;67:1640–5.
[10] Bowers D, Blonder LX, Heilman KM. The Florida affect battery. Gainsville, FL: Center for Neuropsychological Studies; 1991.
[11] Britton JC, Taylor SF, Sudheimer KD, Liberzon I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. Neuroimage 2006;31:906–19.
[12] Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. Concepts Neurosci 1990;1:27–51.
[13] Cavada C, Company T, Tejedor J, Cruz-Rizzolo RJ, Reinoso-Suarez F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. Cereb Cortex 2000;10:220–42.
[14] Craig AD. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? Trends Cogn Sci 2005;9:566–71.
[15] Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. J Comp Neurol 2005;493:154–66.
[16] Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. Percept Mot Skills 1977;44:367–73.
[17] Habel U, Klein M, Kellermann T, Shah NJ, Schneider F. Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. Neuroimage 2005;26:206–14.
[18] Kanwisher N, Yovel G. The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2006;361:2109–28.
[19] Kesselring J, Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. J Neurol 2001;248:180–3.
[20] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444–52.
[21] Lange K, Williams LM, Young AW, et al. Task instructions modulate neural responses to fearful facial expressions. Biol Psychiatry 2003;53:226–32.
[22] Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler 2005;11:524–31.
[23] Lotze M, Heymans U, Birbaumer N, et al. Differential cerebral activation during observation of expressive gestures and motor acts. Neuropsychologia 2006;44:1787–95.
[24] Lotze M, Reimold M, Heymans U, Laihinen A, Patt M, Halsband U. Reduced ventrolateral fMRI response during observation of emotional gestures related to reduced dopamine in the putamen. J Cogn Neurosci 2008.
[25] 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;50:121–7.
[26] Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:8683–7.
[27] Olsson A, Ochsner KN. The role of social cognition in emotion. Trends Cogn Sci 2008;12:65–71.
[28] Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. Cereb Cortex 2000;10:206–19.
[29] Palermo R, Rhodes G. Are you always on my mind? A review of how face perception and attention interact. Neuropsychologia 2007;45:75–92.
[30] Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB. Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. Neuroimage 2003;19:1439–48.
[31] 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;16:331–48.
[32] Reischies FM, Baum K, Nehrig C, Schorner W. Psychopathological symptoms and magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. Biol Psychiatry 1993;33:676–8.
[33] Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. J Cogn Neurosci 2007;19:1081–8.
[34] Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF, et al. Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. Neuropsychologia 2006;44:365–73.
[35] Sasson N, Tsuchiya N, Hurley R, Couture SM, Penn DL, Adolphs R, et al. Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. Neuropsychologia 2007;45:2580–8.
[36] Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. Science 2004;303:1157–62.
[37] Skowronski JJ, Carlston DE. Negativity and extremity biases in impression formation: a review of explanations. Psychol Bull 1989;105:131–42.
[38] Steele JD, Lawrie SM. Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. Neuroimage 2004;21:868–75.
[39] Triarhou LC. A proposed number system for the 107 cortical areas of Economo and Koskinas, and Brodmann area correlations. Stereotact Funct Neurosurg 2007;85:204–15.
[40] Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. Neuropsychologia 2007;45:174–94.

Supplementary Methods:

Florida Affect Battery (FAB):

With the use of the facial expression part of the FAB, the perception of affect can be tested in five different tasks with increasing difficulty. In the first task, two neutral faces have to be categorized as being either of same or different identity. This task can serve as a perceptual control task. In the facial emotion matching task (the fifth subtest in the FAB), two cards are presented simultaneously during each trial: one with a single photograph of an individual depicting a particular emotion and the other with five photographs of faces of different individuals, each with a different facial expression. Participants are required to choose the face on the second card depicting the emotion shown on the first card.

During pretesting of the FAB outside of the scanner both groups of patients did not differ significantly in the face identification task and showed a performance that was comparable to that of HC participants (percentage of correct response: Unimpaired MS-patients 99 ±2.4 %, Impaired MS-patients 97 ±4.0 %, HCs 98.7 ±2.8 %; $F(2,32)=1.41$, $p =0.26$). We found the same ability to discriminate facial identity in the MS patient group compared with HCs.

The FAB-task in the FMRI-scanner:

Subjects were placed in a supine position on the padded scanner and the pictures could be seen via a mirror fixed on the head coil. A detailed description of the FAB in the scanner is provided in Suppl-Figure 1. During each of 60 trials, a photograph of a single individual showing one of five expressions (happy, sad, fearful, angry and neutral) was presented for 3sec., each expression presented twelve times in randomized order. Pictures of facial expressions were used taken from the Karolinska Directed Emotional Faces database (Lundqvist et al., 1998) to avoid a learning transfer from the previous test on which the selection of participants was based. After presenting a fixation cross (3, 4.5 or 6sec. of duration) the second picture with four photographs of faces of different individuals was

presented for 6 seconds. In contrast to the original FAB subtest, we depicted four different facial expressions in the retrieval picture, each positioned in the corners of the screen, one of them showing the same expression as in the face displayed at first. The participant was instructed to choose the face depicting the concordant emotion. In this field, each expression was presented in 48 of the 60 retrieval pictures in randomized order. In sum, mean intersession interval (ISI) was 22.5sec. The participant was instructed to press one of four buttons on a keypad. After responding, the face which was chosen was framed in colour irrespective of correctness. Behavioural responses and response time were stored. The selection screen was followed by a 9 second fixation cross.

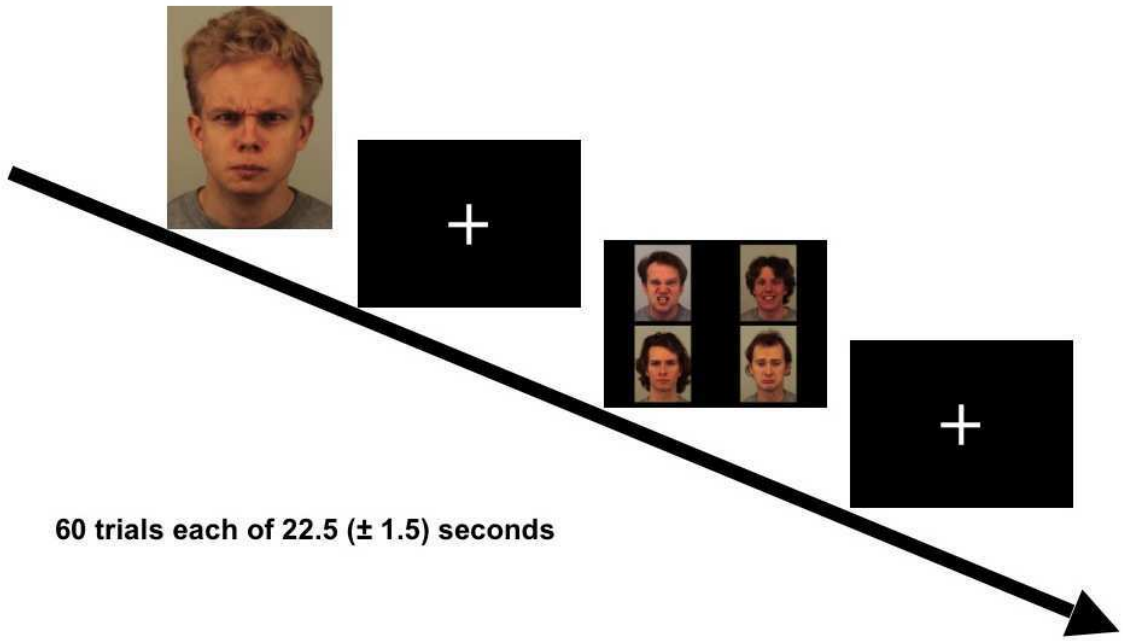
FMRI-data evaluation:

The fMRI data were analyzed with the Statistical Parametric Mapping Program (SPM5; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk./spm) running under Matlab version 7.1 (MathWorks Inc; Natick, MA; USA). Image pre-processing included reslicing, realignment to the first image, coregistering and segmentation. To take into account incorrect normalization procedures due to white matter lesions, we used the MRIcron software to mask the lesion of each patient. This mask was then incorporated into the normalization to the Montreal Neurological Institute template implemented in SPM5. Smoothing was performed using a 8 mm full-width-at-half-maximum Gaussian Kernel (Friston et al., 1995a). For each subject, one sample t-test for each emotional expression (happy, sad, fearful, angry and neutral) was calculated by using the general linear model (Friston et al., 1995b). To design between-group contrasts, corresponding contrast images of each subject were entered into a second level random effects analysis.

Whole brain analyses were computed with an intensity threshold of $p<0.05$ corrected (family wise error FWE; (Brown and Russel, 1997) and with an extend threshold of more than 10 contiguous activated voxels. Using Small Volume Correction (SVC), we analyzed brain areas

specifically involved in emotion cognition tasks. This method corrects for anatomical regions defined with the WFU PickAtlas (Maldjian et al., 2003) within the activity map. The regions amygdala, insula, ACC and OFC (including BA 10-14, 47; (Ongur and Price, 2000; Petrides, 2005) were defined based on the AAL brain atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). FFA and fSTS were defined by drawing a mask around the regions on a normalized T1 structural image using MRIcron with reference to previous studies: FFA extending from -84 mm posteriorly to -40 mm anteriorly on the fusiform gyrus (Kanwisher et al., 1997; Winston et al., 2003); fSTS extending from -59 mm to -19 mm on STS (Allison et al., 2000; Winston et al., 2004). Total volume of FFA mask was approximately 26cm^3, volume of fSTS mask approximately 17cm^3. For these analyses of the regions of interest (ROI) we used an uncorrected threshold with $p<0.001$ and with an extent threshold of more than 10 contiguous activated voxels (and more than 5 contiguous activated voxels within the cluster of activation). In analyzing the specific regions responsible for the accuracy of solving the facial emotion matching task, we performed a regression analysis using the number of correct answers as covariate. For the correlation analysis we used the ROI-method for the regions mentioned above. In the same way, we performed correlation analyses with EDSS, lesion volume, PASAT- and BDI score to investigate possible activation differences related to disease or behavioural aspects. Correlations between contrast parameter estimates and number of correct responses were calculated using Spearman-correlations via SPSS at $p<0.05$.

Supplementary Figure 1:



Experimental design and example of stimuli. A facial expression picture (happy, neutral, sad, fearful, or angry), displayed for 3 seconds, was followed by a picture of a fixation cross. Variable duration (3, 4.5 or 6 s) jittered start time of the retrieval-picture. The image displayed four different expressions, one of them representing the same emotional mien. After 6 seconds, an additional fixation cross (duration 9 s) appeared. Sixty trials were presented.

Supplementary Table 1: Within-group analyses for healthy controls, the unimpaired MS patients and the impaired MS patients during processing of unpleasant facial expressions.

Region[1]	Side	MNI coordinates			T[2]	k[3]
		x	y	z		
Healthy controls						
Fusiform Gyrus	R	36	-45	-21	15.17	751
Lingual Gyrus	L	-21	-93	-6	13.91	621
Frontal Operculum	L	-42	6	27	13.60	755
Medial Frontal Gyrus	L	-3	9	51	11.78	283
Insula	R	36	27	0	8.88	32
Inferior Frontal Gyrus	R	51	9	30	8.71	203
Inferior Parietal Lobule	L	-30	-57	45	8.66	97
Precuneus	R	30	-69	33	6.93	18
Caudate	R	12	12	-6	6.49	18
Unimpaired MS patients						
Cingulate Gyrus	L	-6	18	39	17.32	487
Cuneus	L	-18	-96	0	14.03	234
Precentral Gyrus	L	-48	0	39	12.81	846
Inferior Occipital Gyrus	R	39	-84	-9	10.69	441
Frontal Operculum	R	39	6	27	10.25	250
Putamen	R	21	12	-3	9.00	123
Superior Temporal Gyrus	L	-48	-39	6	8.90	30
Thalamus	R	6	-18	3	8.53	36
Impaired MS patients						
Inferior Occipital Gyrus	L	-39	-75	-6	14.53	427
Fusiform Gyrus	R	39	-57	-15	9.44	59
Superior Frontal Gyrus	R	9	6	57	8.57	72
Middle Occipital Gyrus	R	30	-93	9	8.46	133
Midbrain	L/R	0	-3	-3	7.63	12
Frontal Operculum	L	-39	3	24	7.00	16

1) Regions according to WFU-Pickatlas; **2)** T: highest T score within a region; **3)** k: Cluster Size in voxel (1 voxel = 27 mm^3); Corrected for multiple comparisons at $p<0.05$

Supplementary Table2: Between-group ROI-analyses of areas involved in unpleasant facial expression processing, comparing healthy controls, unimpaired MS patients and impaired MS patients.

Region[1]	Side	MNI coordinates			T[2]	k[3]
		x	y	z		
Healthy controls > impaired MS patients						
Middle Frontal Gyrus	L	-15	9	63	8.08	91
Supramarginal Gyrus	L	-45	-45	42	7.62	112
Inferior Frontal Gyrus	L	-51	18	-3	7.51	82
Middle Frontal Gyrus	L	-45	12	33	7.23	79
Precuneus	L	-33	-69	42	7.01	114
Middle Occipital Gyrus	R	18	-102	12	6.64	15
Middle Frontal Gyrus	L	-45	24	24	6.39	38
Precentral Gyrus	R	57	-21	42	6.11	22
Precentral Gyrus	L	-51	12	9	5.99	11
Cingulate Gyrus	L	-3	-36	27	5.99	15
Postcentral Gyrus	R	45	-18	60	5.96	29
Unimpaired MS patients > impaired MS patients						
Superior Frontal Gyrus	L	-15	12	60	7.65	138
Middle Frontal Gyrus	L	-45	12	33	6.86	17
Inferior Frontal Gyrus	L	-51	12	12	6.80	63
Inferior Parietal Lobule	L	-45	-48	45	6.47	27
Inferior Parietal Lobule	L	-54	-42	24	6.01	21
Middle Frontal Gyrus	L	-45	30	24	5.76	10
Healthy controls > unimpaired MS patients						
Cuneus	R	18	-90	6	6.09	12

[1)] Regions according to WFU-Pickatlas; [2)] T: highest T score within a region; [3)] k: Cluster Size in voxel (1 voxel = 27 mm^3); Corrected for multiple comparisons at $p<0.05$