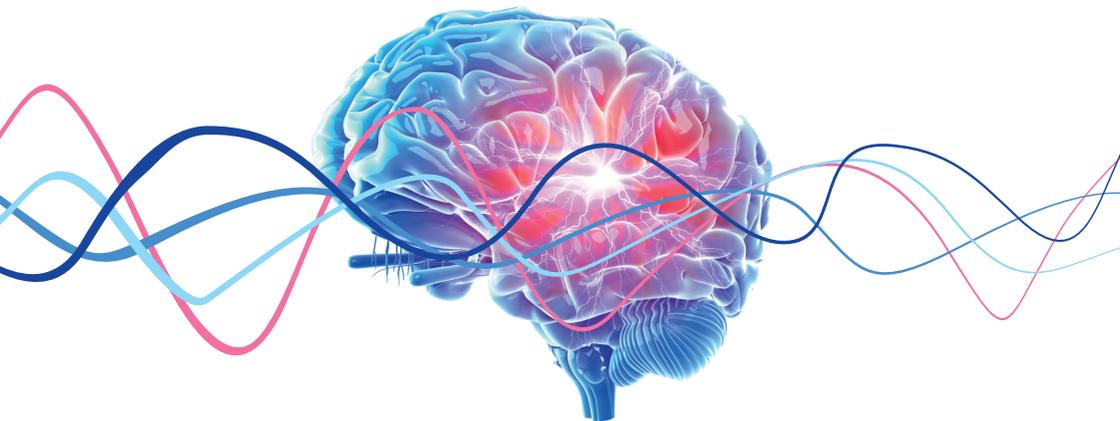


CLARA LUISE HÄRIG

Untersuchung der Kognition bei Patienten
mit schubförmiger Multipler Sklerose



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



with the motto: we are together
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2020

© 2020 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Untersuchung der Kognition bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Clara Luise Härig, geb. Lindenborn

aus Mainz

Gießen, 2019

Aus dem medizinischen Zentrum für Neurologie,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Kaps

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Berghoff

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. F. Leichsenring

Tag der Disputation: 01.07.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Multiple Sklerose	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.3	Krankheitsverlauf und Symptomatik	3
1.1.4	Diagnose	6
1.1.5	Therapie	8
1.3	Magnetresonanztomographie	10
1.3.1	Physikalische Grundlagen	10
1.3.2	Grundlagen der funktionellen Bildgebung	14
1.4	Anatomie der Hirnregionen	16
1.5	Kognition bei Patienten mit Multipler Sklerose	18
1.6	Fragestellung	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Untersuchungsablauf	22
2.2	Klinische Untersuchungen	22
2.2.1	Anamnese	22
2.2.2	Expanded Disability Status Scale	22
2.2.3	Fatigue Severity Scale	24
2.2.4	Beck Depressionsinventar II	24
2.2.5	Multiple Sklerose Inventar Cognition-Test	25
2.2.6	Laboruntersuchung	26
2.3	Studienpopulation	27
2.4	Aktivierungsaufgabe	28
2.5	Funktionelle Magnetresonanztomographie	30
2.5.1	Datenerhebung	30
2.5.2	Datenanalyse	32
2.5.2.1	Vorbereitung der Datensätze (Preprocessing)	32

2.5.2.2	Registrierung	33
2.5.2.3	Session-Level Analyse	33
2.5.2.4	Gruppenanalyse.....	34
2.5.2.5	Bestimmung der Läsionslast.....	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Studienpopulation.....	36
3.2	Reaktionszeiten.....	39
3.3	Läsionslast im MRT	40
3.4	Funktionelle Magnetresonanztomographie	42
3.4.1	Aktivierung in der Kontrollgruppe und bei Patienten mit RRMS	42
3.4.2	Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit RRMS.....	42
4	Diskussion.....	44
5	Zusammenfassung.....	50
6	Summary	51
7	Abkürzungsverzeichnis	52
8	Abbildungsverzeichnis	54
9	Tabellenverzeichnis	55
10	Literaturverzeichnis	56
11	Ehrenwörtliche Erklärung	63
12	Danksagung	64

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), deren genaue Ätiologie bislang ungeklärt ist. Es wird angenommen, dass körpereigene Immunzellen Entzündungsreaktionen hervorrufen, die zu Myelin- und Axondegeneration führen, was zur Folge hat, dass Erkrankte unter neurologischen Defiziten und kognitiven Einschränkungen leiden. Der Ablauf und die Symptomatik der MS variieren von schubförmig bis progredient und nach Lokalisation der Entzündungsherde.

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland liegt die Prävalenz der MS bei 83 - 108/ 100 000. [1] Die Inzidenz beträgt etwa 4/ 100 000. [1] Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. [2] Die MS tritt häufiger bei Frauen auf. Das Verhältnis von betroffenen Frauen zu betroffenen Männern ist in den letzten Jahrzehnten konstant angestiegen und beläuft sich derzeit bei knapp 3:1. [3] Auch geografische Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Entstehung der MS zu haben. So nimmt die Anzahl der Erkrankungen mit der Entfernung zum Äquator zu. [2]

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Bei bislang ungeklärter Ätiologie der Multiplen Sklerose wird von einem multifaktoriellen Zusammenspiel ausgegangen. Eine genetische Prädisposition wird durch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko naher Verwandter im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bestätigt. So ist das Risiko, an MS zu erkranken, bei Geschwistern mit 2 - 4 % etwa doppelt so hoch, wie bei Halbgeschwistern. Werden dizygote Zwillinge untersucht, liegt das Risiko bei ca. 5 %, während es bei monozygoten Zwillingen bei 30 % liegt. [4, 5] Da die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen nicht bei 100 % liegt, muss es weitere Faktoren geben, die zur Krankheitsentstehung beitragen. Neben Infektionen, Impfungen, mangelnder Sonnenexposition und Vitamin D-Mangel werden weitere Trigger, wie Diät, berufliche Exposition, Rauchen und andere Toxine diskutiert. [5] So sollen Kinder, die Passivrauch exponiert sind [6], ein erhöhtes Krankheitsrisiko haben, ebenso wie junge Erwachsene, die an Epstein-Bar-Virus (EBV) bzw. infektiöser Mononukleose erkranken. [5] Migrationsstudien sprechen dafür, dass die Exposition gegenüber Umwelteinflüssen in der Kindheit bzw. bis zum 15. Lebensjahr maßgeblich zum Risiko beiträgt, an MS zu erkranken. [2]

Auffällig hohe IgG-Konzentrationen (oligoklonale Banden = OKB) im ZNS bei über 90 % der MS-Patienten lassen eine infektiös- oder eine virus-getriggerte Immunopathie als Ursache vermuten. Analog der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie könnten bei MS Viren

nach längerer Latenz reaktiviert werden und zu einer Lyse der Oligodendrozyten führen. [7] Bisher ist kein Virus bekannt, das die MS auslöst. Allerdings sind diverse Infektionen mit Viren, wie z.B. Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus-6, Masern, Mumps und Parainfluenzavirus mit MS assoziiert. [8] Eine postinfektiöse zell-vermittelte Immunopathologie gegen Myelinproteine könnte ein möglicher Auslösefaktor der MS sein. [9]

Für die Multiple Sklerose kennzeichnend sind die sklerotischen Plaques, auch Entmarkungsherde genannt. Diese entstehen als Folge von Inflammation, Demyelinisierung, Remyelinisierung, Oligodendrozytenverlust, reaktiver Gliose und gehen mit axonaler und neuronaler Degeneration einher. [10] Die einzelnen Prozesse variieren innerhalb der Läsionen genau wie Lokalisation, Größe, Anzahl und Ausprägung sehr stark zwischen den einzelnen MS-Patienten. [11] Besonders häufig von Läsionen betroffene Bereiche sind der Sehnerv, das Rückenmark, der Hirnstamm, das Kleinhirn sowie die juxtakortikale und periventrikuläre weiße Substanz. [11, 12] Nachdem lange Zeit nur die weiße Substanz im Fokus der Forschung stand, ist heute bekannt, dass die graue Substanz und die tief liegenden Hirnkerne ebenfalls betroffen sind. [13]

Kernspintomographische sowie histopathologische Untersuchungen zur Genese der Hirnläsionen wiesen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke nach. In Läsionen jüngeren Alters konnte ein vermehrter Übertritt von Immunzellen in das Hirngewebe durch diese Barrierestörung gezeigt werden. Neben aktivierten Makrophagen wanderten Lymphozyten, vorrangig CD8-positive cytotoxische T-Lymphozyten und in geringerem Ausmaße CD4-positive T-Helferzellen, B-Lymphozyten und Plasmazellen ein. [12, 14] Als mögliche Ursache der Inflammation und Störung der Blut-Hirn-Schranke wird angenommen, dass aktivierte ZNS-autoantigenerkennende T-Zellen die fokale Entzündung auslösen, indem sie aus den postkapillären Venolen auswandern und im perivaskulären Raum durch molekuläres Mimikry restimuliert werden. [14, 15] Durch die ausgelöste Entzündung kommt es zu Veränderungen des Gefäßendothels und somit zur Störung der Blut-Hirn-Schranke, was eine weitere Infiltration von Immunzellen und ein Gewebsödem begünstigt. Diese Schrankenstörung kann mit Hilfe der Magnetresonanztomographie als Gadolinium-anreichernde „aktive“ Läsion dargestellt werden. Ausgeschüttete proinflammatorische Zytokine, wie Interferon- γ , Interleukin-23 und Tumornekrosefaktor- α , aktivieren zudem Makrophagen und Mikroglia, die durch lösliche Mediatoren, wie zum Beispiel reaktive Sauerstoffradikale, die Myelinscheiden angreifen. [15]

Bei der schubförmig remittierenden MS sind frische aktive Läsionen am häufigsten zu finden. Sie stellen das pathologische Korrelat zum klinischen Schub dar und sind gekennzeichnet von einer massiven Makrophageninfiltration. [12] Mit dem Rückgang der Inflammation und des

Gewebsödems kommt es zur Remission der Symptome in Abhängigkeit der Remyelinisierung der demyelinisierten Axone. [16]

1.1.3 Krankheitsverlauf und Symptomatik

Der Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose ist sehr variabel und die klinische Manifestation in Abhängigkeit der betroffenen Hirnregionen individuell sehr verschieden.

Besonders bei jungen Erwachsenen ist häufig das klinisch isolierte Syndrom (Clinically Isolated Syndrom = CIS) die Ersterscheinung der Multiplen Sklerose. Die stärksten Indikatoren für einen Übergang in eine MS sind der Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) im Liquor und klinisch stumme Läsionen im MRT. [17, 18] Bei Nachweis von klinisch stummen Läsionen im MRT liegt die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Demyelinisierung bzw. eines weiteren Schubes und somit Erfüllung der Diagnosekriterien für die schubförmig remittierende MS in den kommenden zwei Jahren bei 50 % und steigt im Verlauf von 20 Jahren auf 82 % an. [19]

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts erkannte und beschrieb Charcot Unterschiede in den Krankheitsverläufen. Allgemein anerkannt und bestätigt wurden der schubförmige sowie der chronisch-progrediente Verlauf durch Lublin und Reingold 1996. Der schubförmige Verlauf ist durch klare Schübe mit vollständiger Remission oder verbleibenden Residuen definiert. Der sekundär chronisch progrediente Verlauf zeigt initial eine schubförmige Phase gefolgt von einer Phase der progredienten Verschlechterung mit oder ohne weiteren Schüben. Es kann zu geringfügigen Remissionen und Plateaus kommen. Der primär chronisch-progrediente Verlauf zeigt bereits bei Krankheitsbeginn einen progredienten Verlauf, wobei auch hier geringfügige Symptombesserungen und Plateaus möglich sind, er tritt bei 10 - 15 % der Patienten auf. [20, 21]

85 % der MS Patienten zeigen initial einen schubförmig remittierenden Verlauf (Relapsing Remitting MS = RRMS), der nach einer mittleren Krankheitszeit von 19 Jahren bei 75 % der Patienten in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf (Secondary Progressiv MS = SPMS) übergeht. Der Übergang von RRMS in SPMS zeigt sich in einer kontinuierlichen Verstärkung der Symptome. [22] Abbildung 1 gibt einen Überblick über die einzelnen Verlaufsformen.

Ein Schub bezeichnet entweder neu aufgetretene oder eine deutliche Verstärkung bereits bestehender Symptome der MS. Ferner ist definiert, dass ein Schub mindestens für 24 Stunden besteht und zeitlich wenigstens einem Abstand von 30 Tage zu einem vorherigen Schub aufweist. [23] Ausgeschlossen werden müssen Verschlechterungen im Rahmen von Infektionen oder erhöhter Körpertemperatur, wie sie beispielsweise beim Uhthoff-Phänomen vorkommen. Das Uhthoff-Phänomen wird auch als Pseudoschub bezeichnet. Dabei handelt

es sich um eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik, die mit einer Erhöhung der Körpertemperatur in Verbindung steht. Typischerweise tritt dieses Phänomen nach einem heißen Bad, körperlicher Anstrengung oder heißem Wetter auf. Ein Schub kann bis zu einigen Wochen andauern und sich entweder komplett zurückbilden oder nur partiell. Dementsprechend wird von einer kompletten oder inkompletten Remission gesprochen. Die Remission findet meist innerhalb der ersten zwei Monate nach Beginn des Schubes statt. Nach sechs Monaten ist nur noch in 10 % der Fälle mit einer Besserung der neurologischen Defizite zu rechnen. Die Schubrate ist abhängig von dem Patienten und dem Krankheitsbeginn. Im Durchschnitt beträgt die Schubrate 0,5 Schübe pro Jahr, ein MS-Patient erleidet somit alle zwei Jahre einen Schub. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Schubrate ab. [21]

Prinzipiell kann jeder MS-Phänotyp mit den Bezeichnungen maligne und benigne beschrieben werden. Dazu wird die Schwere der Erkrankung in Relation zur Krankheitsdauer retrospektiv betrachtet. Die maligne MS zeichnet sich durch eine hohe Schubrate mit rasant fortschreitender Behinderung aus. Die benigne Variante ist durch einen milden Verlauf gekennzeichnet und liegt bei etwa 10 % der Patienten vor. Nach 20 Jahren klinisch manifester Krankheit sind keine signifikanten Behinderungen feststellbar. Der Krankheitsverlauf kann sich allerdings jederzeit wandeln, sodass die Betrachtung rein retrospektiv erfolgen sollte. [24, 25]

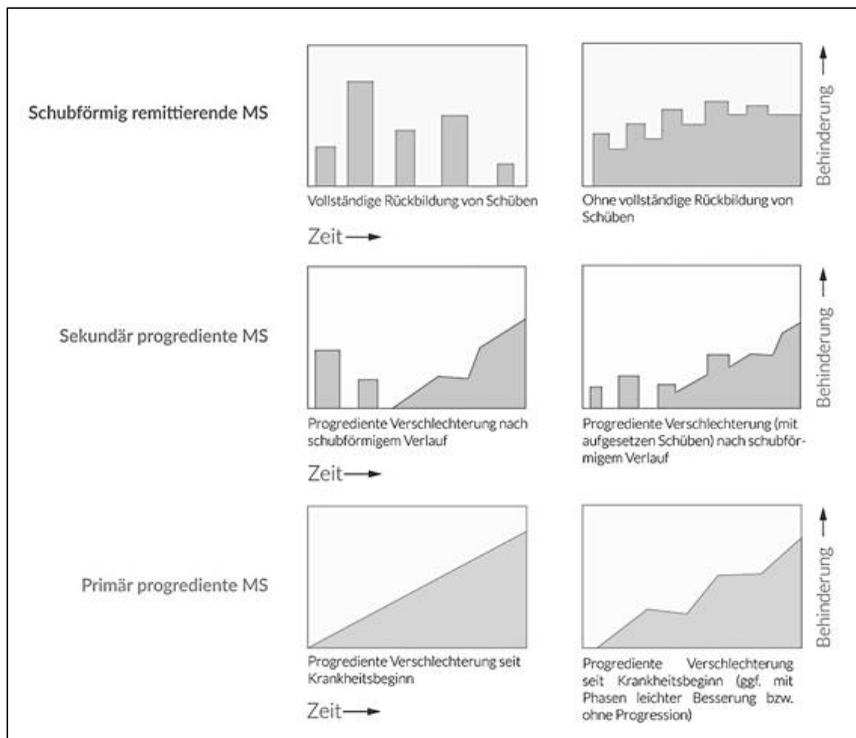


Abbildung 1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose: Die Abszissenachse der einzelnen Grafiken stellt die Zeit dar, die Ordinatenachse das Ausmaß der Behinderung. Die häufigste Verlaufsform ist initial die schubförmig-remittierende MS. Modifiziert nach Miamed „Multiple Sklerose“ (© MIAMED GmbH, Berlin und Köln, Germany; <https://amboss.miamed.de/library#xid=WR0PNF>; Stand: 22.12.2017)

Eine Langzeitprognose des Krankheitsverlaufs ist aufgrund der hohen Variabilität der Multiplen Sklerosen sehr schwierig. Im Laufe der Zeit haben sich allerdings Faktoren herausgestellt, die mit prognostisch günstigen beziehungsweise ungünstigen Verläufen in Verbindung gebracht werden konnten (Tabelle 1). Einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf haben u.a. eine hohe Entzündungsaktivität in der Frühphase der Erkrankung mit zahlreichen Läsionen in der T2-gewichteten MRT [26].

Tabelle 1: Übersicht der Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Prognostisch günstige Faktoren vs. prognostisch ungünstige Faktoren. (Modifiziert nach DGN/ KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS - Online Version Stand: 23.03.2014, Seite 9)

Prognostisch eher günstige Faktoren	Prognostisch eher ungünstige Faktoren
monosymptomatischer Beginn	polysymptomatischer Beginn
nur sensible Symptome	frühe motorische und zerebelläre Symptome
kurze Dauer der Schübe	lang anhaltende Schübe
gute Rückbildung der Schubfolgen	schlechte Rückbildung der Schubfolgen
erhaltene Gehfähigkeit	initial zahlreiche Läsionen in der MRT
Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr	früh pathologische SEP und MEP

Die MS betrifft das gesamte zentrale Nervensystem. Entzündungsherde können sich bspw. im Rückenmark, im Kleinhirn, im Hirnstamm sowie in den Großhirnhemisphären befinden, ebenso in der weißen oder grauen Substanz. Diese Tatsache erklärt, warum die neurologischen Symptome so vielgestaltig sein können, von Sehstörungen, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und Tremor bis hin zu Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion, Depression, Fatigue und kognitiver Funktionsstörung. [10, 25] Es gibt allerdings auch krankheitsspezifische Symptome, besonders charakteristisch sind das bereits oben erwähnte Uhthoff-Phänomen sowie das Lhermitte-Zeichen. Das Lhermitte-Zeichen wird auch positives Nackenbeugezeichen genannt, dabei kommt es beim Vornüberbeugen des Kopfes zu ausstrahlenden Parästhesien entlang der Wirbelsäule bis in die Gliedmaßen. [10]

1.1.4 Diagnose

Für die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose wird sich neben der Anamnese und des klinischen Befundes auch paraklinischer Untersuchungen, wie dem Befund des Liquor cerebrospinalis, der evozierten Potentiale und der Magnetresonanztomographie bedient. Die Grundlage der Diagnosestellung bilden die McDonald-Kriterien, die einen Nachweis der

Einleitung

räumlichen und zeitlichen Dissemination der Befunde fordern. [27] Ebenso müssen andere Ursachen für die Symptomatik ausgeschlossen werden. Zur Erleichterung einer frühzeitigen Diagnosestellung und Erhöhung deren Sensitivität und Spezifität wurden die Diagnosekriterien der MS zuletzt 2017 durch ein internationales Expertengremium revidiert. Hierbei wurde die Rolle der Liquordiagnostik bei der schubförmigen Verlaufsform gestärkt. [23, 28] Die für diese Arbeit verwendete Fassung der Diagnosekriterien aus dem Jahr 2010 ist in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: McDonald Diagnosekriterien der MS nach Polman et al. (2011) aus Schmid R. Hoffmann F.: Multiple Sklerose. Elsevir, Urban & Fischer, München 2012.

Klinische Befunde	Weitere für die Diagnose MS nötige Befunde
zwei oder mehr Schübe und objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen oder objektiver klinischer Nachweis einer Läsion und ein anamnestisch gesicherter Schub	keine
zwei oder mehr Schübe und objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	räumliche Dissemination, belegt durch MRT oder im weiteren Verlauf klinischer Schub, der einen anderen Läsionsort betrifft
ein Schub und objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	zeitliche Dissemination, belegt durch MRT oder zweiter klinischer Schub
ein Schub und objektiver klinischer Nachweis einer Läsion (klinisch isoliertes Syndrom)	räumliche und zeitliche Dissemination, belegt durch MRT oder Zweiter klinischer Schub
schleichend progrediente neurologische Ausfälle, welche die Diagnose MS (PPMS) vermuten lassen	Nachweis progredienter Krankheitszeichen über ein Jahr (retro- oder prospektiv) UND zwei von drei der folgenden Kriterien räumliche Dissemination, belegt durch mindestens eine T2-Läsion in mindestens einer Gehirnregion (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell) oder zwei oder mehr Läsionen im Rückenmark oder MS-typische Liquorveränderungen (OKB und/oder erhöhter IgG-Index)

1.1.5 Therapie

Multiple Sklerose ist bis heute nicht heilbar. Das Ziel der Therapie ist es, die Krankheitsaktivität zu minimieren und die auftretenden Symptome zu mindern. Eingeteilt werden die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten in eine akute Schubtherapie, eine immunmodulierende Langzeittherapie und in die symptomatische Behandlung von Beschwerden.

Zur Behandlung von akuten Schüben der MS mit funktionellen Beeinträchtigungen wird eine hochdosierte intravenöse Glukokortikoidtherapie von 500 - 1000 mg Methylprednisolon pro Tag über drei bis fünf Tage verwendet, um die Rückbildung der Symptome zu beschleunigen. Die Wirksamkeit wird mit der Suppression von zellulären und humoralen Immunprozessen und somit mit der Reduktion der Entzündungsreaktion sowie mit der Restaurierung der Blut-Hirn-Schranke erklärt. Bleiben die Symptome weitere zwei Wochen nach Beendigung der initialen Therapie bestehen, gibt es die Möglichkeit, die Therapie auf eine Ultrahochdosis intravenöse Glukokortikoidtherapie mit 2000 mg Methylprednisolon täglich über fünf Tage zu eskalieren. Halten die Symptome weiterhin an, kann eine Plasmapherese in Betracht gezogen werden. [29, 22]

Die immunmodulierende Langzeittherapie ist für die schubförmig remittierende, die sekundär progrediente Verlaufsform und inzwischen erste Präparate auch für die primär progrediente Verlaufsform zugelassen. Die Indikation muss individuell in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und dem klinischen Verlauf getroffen werden. Ein früher Therapiebeginn ist anzustreben, um die Schubhäufigkeit zu vermindern und die Behinderungsprogredienz aufzuhalten. Die Auswahl des Präparates sollte individuell auf den Patienten abgestimmt werden, neben der Krankheitsaktivität sollten vorhandene Begleiterkrankungen, das Risikoprofil mit teilweise ernstzunehmenden Nebenwirkungen sowie die Zugänglichkeit des Präparates berücksichtigt werden. [22, 30] Für die Behandlung der aktiven schubförmig remittierenden MS stehen eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung: Interferon- β -1a, Interferon- β -1b, Peginterferon- β -1a, Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Daclizumab, Natalizumab, Ocrelizumab und Alemtuzumab. [30]

Die Patienten dieser Studie wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit Interferon- β -1a, Interferon- β -1b oder Teriflunomid behandelt. Interferone sind seit über 20 Jahren in der Behandlung der MS erprobt und zeigen ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil. Sie werden zu den Zytokinen gezählt und haben starke immunmodulatorische, antiproliferatorische und antivirale Effekte. Interferon- β -1a unterscheidet sich gegenüber Interferon- β -1b in der Glykosylierung. Dies führt zu einer besseren Stabilität des Proteins und somit zu einer größeren biologischen Wirksamkeit. [31] Zu Beginn der Interferon-Therapie treten häufig grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost und Myalgien auf. Im Verlauf kann es zu Leberwerterhöhungen und Depressionen kommen. [29] Teriflunomid ist ein jüngeres Präparat,

welches oral appliziert werden kann. Es hemmt über die mitochondriale Dihydroorotate-Dehydrogenase die Pyrimidinsynthese und somit die Proliferation der T-Lymphozyten. Im Vergleich zu Placebo reduziert dieses Medikament die jährliche Schubrate um 31 % bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil. Häufige Nebenwirkungen, die mit der Therapie einhergehen, sind Übelkeit, Diarrhoe und Haarausfall. [22]

Für die sekundär progrediente Verlaufsform kann eine Therapie mit Interferon- β -1a, Interferon- β -1b, Mitoxantron, Cladribin oder Ocrelizumab in Erwägung gezogen werden. Zur Behandlung der primär progredienten Verlaufsform ist Ocrelizumab zugelassen. [30]

Zur Bewertung des Krankheitsverlaufs unter der immunmodulierenden Langzeittherapie sollten sowohl klinische Parameter, als auch die MRT-Diagnostik herangezogen werden. Hierzu wird empfohlen im Abstand von sechs Monaten nach Therapiebeginn sowie nach zwölf Monaten und im Verlauf je nach Risikoprofil jährlich eine MRT durchzuführen, um eine Zunahme der T2-Läsionen zu bewerten. Bei fehlender Wirksamkeit der immunmodulierenden Therapie oder dem Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen ist ein Therapiewechsel anzustreben. Hierbei sollte die Krankheitsaktivität sowie die Halbwertszeit der Vormedikation beachtet werden. Bei stabilem Krankheitsverlauf und fehlenden Nebenwirkungen wird empfohlen die Therapie fortzuführen. [30]

Die symptomatische Therapie beinhaltet medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie und psychologische Therapie. Ziel ist es, durch Symptome eingeschränkte funktionelle Fähigkeiten wiederherzustellen, zu verbessern und Komplikationen zu vermeiden. Medikamentöse Therapieempfehlungen gibt es bspw. gegen Spastiken. Empfohlene Spasmolytika sind unter anderem Baclofen, Tizanidin oder Gabapentin. Bei Blasenstörungen sollen Anticholinergika, wie Oxybutynin, Tolterodin und Solifenacin, nachweislich die Lebensqualität verbessern. Gegen andere Symptome, wie Ataxie oder kognitive Störungen, gibt es bislang keine effektive medikamentöse Therapie. Während Kortikosteroide eine transiente Verschlechterung der kognitiven Funktion bewirken können, scheint die Immuntherapie nicht nur den körperlichen Zustand, sondern auch die kognitiven Funktionen zu stabilisieren. Störungsspezifisches kognitives Training und die Vermittlung von Kompensationsstrategien sowie begleitende Psychotherapie haben sich in der Behandlung der kognitiven Funktionsstörungen etabliert. [29]

1.3 Magnetresonanztomographie

Die in dieser Arbeit verwendete funktionelle Magnetresonanztomographie basiert auf der Grundlage der Magnetresonanztomographie. Im Folgenden wird deren Bedeutung und Funktion erläutert.

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, stellt ein wichtiges Instrument in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose dar. Es ist ein bildgebendes Verfahren, das mit Hilfe eines magnetischen Feldes Schnittbilder des menschlichen Körpers in allen Ebenen generiert. Aus den Schnittbildern können anschließend 3D-Datensätze berechnet werden.

Bereits in den 80er-Jahren zeigte sich die Überlegenheit der Magnetresonanztomographie gegenüber der Computertomographie in der Darstellung von MS-Läsionen. [32] Diese wird einerseits anhand der besseren Weichteildarstellung sichtbar. Andererseits kann durch die Nutzung der MRT eine zusätzliche Strahlenbelastung vermieden werden. Aus diesen Gründen ist sie derzeit das bildgebende Verfahren der Wahl bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Bei Verdacht auf Multiple Sklerose spielt die MRT nach den McDonald-Kriterien eine zentrale Rolle in der Diagnosesicherung. [23, 27] Überdies kommt das breite Spektrum der MRT-Untersuchungstechniken wie die 3D-Bildgebung, die Diffusionsbildgebung, die perfusionsgewichtete und die funktionelle Bildgebung in der Erforschung und der Kontrolle des Behandlungserfolges der MS zur Anwendung.

Die folgende Darstellung der Funktionsweise der Magnetresonanztomographie bezieht sich vorwiegend auf die Literatur von Weishaupt, Köchli und Marinček (2013) [33].

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Bildgebung bedient sich dem Prinzip der Magnetresonanz (MR). Dabei spielen die physikalischen Eigenschaften der Wasserstoffatome des Körpers eine zentrale Rolle. Jedes Wasserstoffatom besitzt ein Proton und ein das Proton umkreisendes Elektron. Neben seiner positiven Ladung besitzt das Proton die Eigenschaft des Kernspins. Dies stellt eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen dar, die beschreibt, dass sich etwas wie ein Kreisel um sich selbst dreht. Die bewegte elektrische Ladung des Protons verhält sich wie ein Magnet und führt somit zu einem magnetischen Dipolmoment. Daraus resultiert die Möglichkeit, die Bewegung des Spins bzw. die Lage der Rotationsachse als Magnetvektor darzustellen. Ferner lässt sich die Lage der Rotationsachse durch elektromagnetische Wellen und Magnetfelder manipulieren: wirkt ein äußeres Magnetfeld B_0 auf die Spins, richten sich diese, wie viele winzige Kompassnadeln, allmählich parallel bzw. antiparallel zum Magnetfeld aus. Diese Veränderung der zunächst zufälligen Lage der Rotationsachse wird als Präzessionsbewegung

Einleitung

bezeichnet und erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz. Die Larmorfrequenz ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Auf ihr beruht die Magnetresonanz-Bildgebung.

Liegt dieses äußere Magnetfeld B_0 dauerhaft an, so kommt es mit der Zeit zur Beruhigung des Spinsystems und es entsteht ein stabiler Zustand, in dem sich die Längsmagnetisierung M_z in Z-Richtung ausbildet. Diese messbare Längsmagnetisierung M_z wird durch die Summe aller Spins gebildet. Die parallele Ausrichtung der Spins stellt einen energieärmeren Zustand dar, der stabiler und somit häufiger ist als die antiparallele. Da der Energiezustand der beiden Ausrichtungen von der Magnetfeldstärke abhängig ist, erhalten wir ein größeres M_z bei einem stärkeren Magnetfeld.

Möchte man nun dieses stabile Spinsystem anregen, wird eine Senderspule benötigt, die mit einer elektromagnetischen Welle mit einer Frequenz, die der Larmorfrequenz entspricht, Energie in das System gibt. Enthält dieser Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls) die richtige Leistung, kippen die Spins und mit ihnen die Längsmagnetisierung um genau 90° aus der Z-Richtung in die XY-Ebene. Der Summenvektor M_z wird jetzt zu M_{xy} und liegt als Transversalmagnetisierung vor. Der beschriebene Vorgang der Anregung des Spinsystems ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Bewegung von M_{xy} induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung mit der der Larmorfrequenz entsprechenden Frequenz. Diese Spannung ist das MR-Signal, welches mit Hilfe von Verstärkern und Computern für die Bildgebung weiterverarbeitet wird.

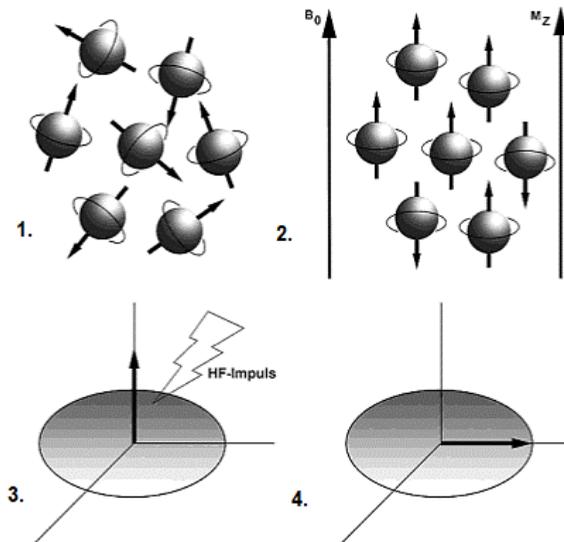


Abbildung 2: Anregung des Spinsystems: 1. Spins rotieren in einer beliebigen Richtung um ihre eigene Achse ohne Einfluss eines äußeren Magnetfeldes. 2. In einem Magnetfeld richtet sich ein Teil der Spins in Richtung des Magnetfeldes B_0 aus. Es bildet sich eine Längsmagnetisierung M_Z aus. 3. Durch einen geeigneten Hochfrequenz (HF)-Impuls kommt es, wie in 4. dargestellt zu einer Auslenkung des Vektors um genau 90° , wodurch die Längsmagnetisierung in die M_{XY} -Ebene umklappt. Modifiziert nach Weishaupt, Köchli und Marineck, „Wie funktioniert MRI?“ [33].

Eine Abnahme der transversalen Magnetisierung und somit eine Abnahme des MR-Signals wird durch Spin-Gitter-Wechselwirkung und Spin-Spin-Wechselwirkung, auch T1- bzw. T2-Relaxation genannt, herbeigeführt. Diese Wechselwirkungen finden unabhängig voneinander statt.

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung wird auch als longitudinale Relaxation bezeichnet. Sie beschreibt die Abnahme der transversalen Magnetisierung durch Energieabgabe der Spins an die Umgebung. Durch die Energieabgabe richten sich die Spins mit der Zeit wieder entlang des äußeren Magnetfeldes in Z-Richtung aus, sodass die Längsmagnetisierung M_z zunimmt. Umso größer M_z ist, umso stärker ist die Anregung durch den nächsten HF-Impuls. T1 ist die Zeitkonstante. Sie beschreibt wie schnell das Gewebe wieder erregt werden kann. Sie ist von der Stärke des Magnetfeldes B_0 sowie von der Bewegung der Moleküle abhängig. Für Gewebe liegt sie in der Größenordnung von einer halben bis zu mehreren Sekunden.

Die Spin-Spin-Wechselwirkungen führen zur transversalen Relaxation. Es kommt zum Verlust der Phasengleichheit. Zu Beginn kreisen die Protonen phasengleich. Allerdings dephasieren sie durch Inhomogenität des Magnetfeldes und Wechselwirkungen unter den einzelnen Spins mit der Zeit. Die Zeitkonstante T2 ist weitgehend unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes und gibt die Zeit an, in der das MR-Signal zerfällt ($\leq 300\text{ms}$).

Zusammenfassend ist das MR-Signal abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 sowie von den folgenden drei Gewebeparametern: der Protonendichte, die das Signalmaximum vorgibt, und den Relaxationszeiten T1 und T2. Die Gewebeparameter sind die Grundlage für die Berechnung der Bildkontraste. Durch unterschiedliche Wichtung dieser Eigenschaften lassen sich Rückschlüsse auf die Morphologie des jeweiligen Gewebes ziehen. Es gibt T1-, T2- oder protonengewichtete-Kontraste. Um ein MR-Bild berechnen zu können, müssen die Gewebeschichten mehrmals angeregt und gemessen werden.

Der T1-Kontrast wird über die Repetitionszeit (TR) gebildet. TR gibt an, wie viel Zeit die Spins haben, um vom angeregten Zustand wieder zurück in Z-Richtung zu kippen. Je länger die Zeitspanne ist, desto mehr Längsmagnetisierung steht für die nächste Anregung zur Verfügung. Eine kürzere Zeit bildet somit einen besseren Kontrast der einzelnen Gewebe ab.

Der Einfluss von T2 auf den Bildkontrast wird über die Echozeit (TE) bestimmt. Die Echozeit, ist die Zeit, die nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals vergeht. Liegt die TE im Bereich der vorkommenden T2-Relaxationszeiten, bilden sich die Gewebe unterschiedlich ab. Gewebe mit kurzer T2 haben bereits an Signalintensität verloren und erzeugen nur ein schwaches Signal, während Gewebe mit einer langen T2 ein hohes Signal aufweisen und im Bild hell erscheinen.

Bei einem T1-gewichteten Bild wählt man somit die TR kurz und die TE lang, bei der T2-Gewichtung ist TR und TE lang. Um die Protonendichte abzubilden, werden TR lang und TE kurz gewählt, sodass die Relaxationszeiten der einzelnen Gewebe kaum zum Tragen kommen.

Die Signalintensität einzelner Gewebe in T1- bzw. T2-gewichteten Bildern ist der Tabelle 3 zu entnehmen, wobei signalreiche, hyperintense Bereiche hell erscheinen.

Tabelle 3: Signalintensität einzelner Gewebe in T1- bzw. T2-gewichteten Bildern, modifiziert nach Weishaupt, Köchli und Marineck, „Wie funktioniert MRI?“ [32]

Gewebe	Bildwichtung	
	T1	T2
Fett	Hell	Hell
Wässrige Flüssigkeit	Dunkel	Hell
Tumor	Dunkel	Hell
Entzündung	Dunkel	Hell
Bindegewebe	Dunkel	Dunkel

Um den einzelnen Signalen eine Struktur zuordnen zu können, wird eine dreidimensionale Ortskodierung benötigt. Mit Hilfe von Gradientenspulen werden abgestufte Magnetfelder in allen drei Raumrichtungen erzeugt, die eine Ortskodierung und somit eine Zuordnung von Signalen zu einzelnen Volumenelementen (Voxeln) zulassen. Die Ortsinformation wird über Phasen- und Frequenzkodierung erzeugt und durch den Rekonstruktionsrechner mittels eines komplexen mathematischen Verfahrens, der Fourier-Transformation, in einen dreidimensionalen Datensatz umgewandelt.

Um eine Magnetresonanztomographie durchzuführen, wird zusammenfassend das Folgende benötigt:

- Ein starker Magnet zur Erzeugung des Magnetfeldes B_0
- Gradientenspulen in X-, Y- und Z-Richtung zur Erzeugung von Magnetfeldgradienten
- Ein Hochfrequenzsender mit Sende- und Empfangsspulen
- Ein Computer zur Steuerung des Tomographen, zur Rekonstruktion der MR-Bilder und für die Gesamtkoordinierung

1.3.2 Grundlagen der funktionellen Bildgebung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie zielt darauf ab, nicht strukturelle, sondern funktionelle Eigenschaften darzustellen. Sie macht es möglich, subtile Veränderungen der Hirntätigkeit mit einer räumlichen Auflösung $\leq 1-2$ mm und einer zeitlichen Auflösung bis zu 100 ms nachzuweisen. Zentraler Vorteil ist dabei die Strahlenfreiheit. Die Untersuchung ist nicht invasiv. Da das Blut als endogenes Kontrastmittel fungiert, kann auf die Verwendung exogener Kontrastmittel verzichtet werden.

Es wird davon ausgegangen, dass spezifische Hirnareale durch äußere Stimuli eine Zunahme der neuronalen Aktivität zeigen, die mit einem erhöhten Energiebedarf einhergeht. Der Energiebedarf wird überwiegend durch den oxidativen Abbau von Glukose gedeckt. Folglich wird der Sauerstoffbedarf der spezifischen aktivierten Hirnregionen erhöht, woraufhin es reaktiv zur Gefäßdilataion kommt. Der kapillare Blutfluss und das Blutvolumen steigen somit in den aktivierten Regionen an. Allerdings überwiegt die Sauerstoffzufuhr den Bedarf und es kommt zum vorübergehenden Anstieg des Sauerstoffgehaltes im lokalen Kapillarnett. Sauerstoffbeladenes Hämoglobin, Oxyhämoglobin, ist diamagnetisch und hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Relaxationszeiten des umgebenden Wassers. Wohingegen Desoxyhämoglobin, als unbeladenes Hämoglobin, paramagnetisch ist und durch lokale Feldinhomogenitäten die T₂-Relaxationszeit des umgebenden Wassers verkürzt. Der erhöhte Sauerstoffgehalt im Blut führt zu einer Verschiebung zum Oxyhämoglobin und somit zu einer verlängerten T₂-Relaxationszeit. Dadurch kommt es zum Signalanstieg in T₂-gewichteten Bildern. Dies erklärt, warum eine T₂-gewichtete Sequenz als Grundlage der funktionellen Bildgebung dient. Dieser Effekt wird BOLD (blood oxygen level dependent)-Effekt genannt und ist von der Magnetfeldstärke des Tomographen abhängig.

Für den Nachweis des BOLD-Effektes werden stark T₂-gewichtete Echoplanarsequenzen (echo planar imaging = EPI) verwendet. Sie haben den Vorteil, dass sie eine sehr kurze Akquisitionszeit haben. Das Gehirn kann in wenigen Sekunden abgebildet werden und funktionelle Veränderungen können aufgedeckt werden. Die Messung wird kontinuierlich durchgeführt, sodass alle Schichten wiederholt aufgenommen werden, während sich Hirnaktivierung und Ruhepausen abwechseln. Im Anschluss wird für jedes Voxel die lokale Signalveränderung ermittelt und die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der sie durch die äußere Anregung verursacht wurde. Übersteigt die Wahrscheinlichkeit einen definierten Schwellenwert, gilt dieses Voxel als aktiviert. Um die Aktivierung visuell zu beurteilen und lokalisieren zu können, wird eine Karte mit den aktivierten Voxeln über anatomische MR-Bilder mit höherer Auflösung gelegt. Für eine funktionelle Magnetresonanztomographie bedarf es verschiedener Sequenzen: eine kurze orientierende Scout-Untersuchung, um die richtige Lage des Patienten zu überprüfen, eine anatomische Sequenz mit einer hohen räumlichen Auflösung und eine Echoplanarsequenz, um den BOLD-Kontrast darzustellen.

1.4 Anatomie der Hirnregionen

Diese Arbeit befasst sich mit Hirnregionen, die nachweislich mit kognitiven Defiziten bei MS in Verbindung stehen. Daher werden zunächst die betreffenden Hirnareale aufgeführt und ihre Funktion erläutert.

Der Fokus liegt in dieser Arbeit auf der tiefen grauen Substanz (Deep grey matter = DGM). Als DGM werden subkortikal gelegene Hirnkerne, wie Thalamus, Putamen, Nucleus caudatus und Globus pallidum bezeichnet. Zur Vereinfachung werden in dieser Arbeit auch Hippocampus und Gyrus cinguli anterior zur DGM gezählt. Im Folgenden werden die genannten Hirnstrukturen in Anlehnung an die Literatur von Trepel (2009) [34] vorgestellt und ihre Funktion erläutert. In Abbildung 3 sind die einzelnen Hirnareale orientierend in einem Frontalschnitt abgebildet.

Thalamus

Der Thalamus ist eine komplexe Schaltstelle des zentralen Nervensystems und ein Bestandteil des Diencephalons. Mit seiner bohnenförmigen Gestalt ist er etwa 3 x 1,5 x 1,5 cm groß. Medial bildet er die Seitenwand des 3. Ventrikels und lateral grenzt er an die Capsula interna. Der Thalamus setzt sich aus einer Vielzahl von Einzelkernen zusammen, die durch zahlreiche Assoziationsfasern miteinander verbunden sind. Fast alle sensiblen und sensorischen Bahnen projizieren in den zu ihrem Ursprung kontralateralen Thalamus. Von dort aus werden die Reize moduliert und zur Großhirnrinde weiterverschaltet. Häufig wird der Thalamus als „Tor zur Großhirnrinde“ bezeichnet. Somit ist der Thalamus an einer Vielzahl an neurologischen Funktionen beteiligt. Neben motorischen, sensorischen, integrativen und höheren kognitiven Funktionen spielt er auch eine entscheidende Rolle für den Schlaf-Wach-Rhythmus, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und das Bewusstsein.

Basalganglien

Das Putamen bildet zusammen mit dem Nucleus caudatus das Striatum, welches zusammen mit dem Pallidum und weiteren Strukturen zu den Basalganglien gezählt wird. Nucleus caudatus und Putamen werden durch die Capsula interna unvollständig voneinander getrennt. Funktionell sind sie eng miteinander verknüpft und bilden eine zentrale Schaltstelle der motorischen Impulse. Ihre Hauptaufgabe liegt in der inhibitorischen Beeinflussung dieser Impulse.

Das Pallidum liegt medial des Putamens und gliedert sich in ein mediales und ein laterales Segment. Das mediale Pallidum unterdrückt und das laterale Pallidum fördert Bewegungsimpulse. Als Gegenspieler des Striatums erhält es seine Afferenzen von diesem sowie vom Nucleus subthalamicus und vom Thalamus. Bei Ausfall des Pallidums kann es je nach Segment zu Hypo- oder Hyperkinesien kommen.

Hippocampus

Der Hippocampus ist die größte Struktur des Archikortex und eine der wichtigsten des limbischen Systems. Er trägt maßgeblich zu Lernvorgängen und zur Gedächtnisbildung bei. Zudem beeinflusst er vegetative, endokrine und emotionale Vorgänge. Lokalisiert ist er im Temporallappen an der Medialseite des Unterhorns des Seitenventrikels. Afferenzen bekommt der Hippocampus über die Area entorhinalis aus dem Riechhirn, dem Corpus amygdaloideum und dem Neokortex. Weitere Informationen bezieht er aus dem Thalamus und dem Gyrus cinguli. Die Efferenzen verlaufen vorwiegend im Fornix und ziehen zum Corpus amygdaloideum, zum Hypothalamus und zum Großteil zu den Corpora mamillaria. Der Hippocampus ist auch Teil des Papez-Neuronenkreises. Informationen verlaufen vom Hippocampus über den Fornix, zu den Corpora mamillaria, zum Nucleus anterior des Thalamus, und von dort aus über den Gyrus cinguli zurück zum Hippocampus. Dieser Neuronenkreis spielt eine entscheidende Rolle bei der Gedächtnisbildung. Er bewirkt die Überführung von Informationen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis.

Gyrus cinguli

Der Gyrus cinguli wird ebenso wie der Hippocampus zum limbischen System gezählt. Er ist oberhalb des Balkens lokalisiert. Neben der Funktion, vegetative Parameter zu modulieren, nimmt der Gyrus cinguli Einfluss auf den psychomotorischen und lokomotorischen Antrieb.

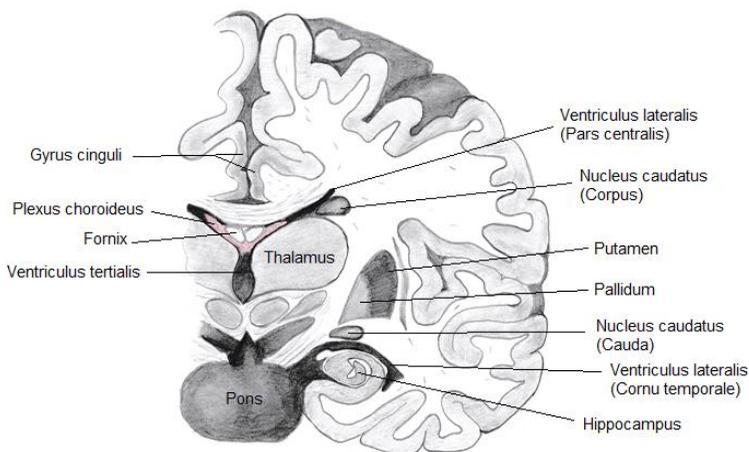


Abbildung 3: Orientierende Darstellung der Hirnregionen im Frontalschnitt

1.5 Kognition bei Patienten mit Multipler Sklerose

Multiple Sklerose ist eine unabsehbare Krankheit, die mit sehr vielseitigen Beeinträchtigungen einhergeht. Neben physischen Symptomen, wie Muskelschwäche, Seh- oder Sensibilitätsstörungen treten neurokognitive Defizite, wie Fatigue oder Gedächtnisstörungen auf. Bis zu 70 % der MS-Patienten zeigen im Verlauf ihrer Erkrankung kognitive Beeinträchtigungen. [35, 36] Sie äußern sich vorrangig in Form von Defiziten der Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitung, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Langzeitgedächtnisses sowie bei exekutiven Funktionen wie bspw. Planung und Problemlösung. [35–38] Am häufigsten betroffen sind die Bereiche der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. [36, 39] Kognitive Defizite entwickeln sich unabhängig von den physischen Beeinträchtigungen der Erkrankung [40], stehen aber im Zusammenhang mit Krankheitsdauer und -verlauf. Sie sind bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation nachweisbar. [39, 41] Die Prävalenz kognitiver Defizite nimmt mit dem Krankheitsverlauf zu. [39, 40] So ist die kognitive Beeinträchtigung im primär progredienten Verlauf häufiger und auch schwerwiegender, als im schubförmig-remittierenden Verlauf. [40, 42, 43] Weiteren Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben andere neurologische Symptome der MS, wie Depression und Fatigue. [35] Eine gezielte Therapie gegen die kognitiven Defizite der MS ist bislang nicht verfügbar [29], obwohl sie erhebliche Auswirkungen auf die Selbstachtung, das soziale Leben, die Arbeitsfähigkeit und somit auf die Lebensqualität im Allgemeinen haben. [35, 42, 43]

Eine Möglichkeit kognitive Einschränkungen früh identifizieren zu können, bietet der Multiple Sklerose Inventar Cognition (MUSIC)-Test. Er gilt als ein zuverlässiger und zeitökonomischer Screening-Test, der MS-relevante kognitive Teilleistungsstörungen bewertet und so die subjektiven Beschwerden objektiviert. [44]

Bei bisherigen Betrachtungen der Aufmerksamkeit wurden insbesondere in den Bereichen der selektiven, geteilten und anhaltenden Aufmerksamkeit sowie der Vigilanz Defizite gefunden. [42, 45] Die verminderte Leistungsfähigkeit in Aufmerksamkeitsprozessen ist assoziiert mit Störungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. [46] Entsprechend der kognitiven Beeinträchtigung sind Patienten mit einem progredienten Verlauf stärker von Aufmerksamkeitsstörungen betroffen, als Patienten mit einer schubförmigen Verlaufsform. [45] Eine verlängerte Reaktionszeit bei Patienten mit RRMS konnte mit Hilfe des Attention Network-Tasks (ANT) gezeigt werden. [47] Dabei wick die Fehlerhäufigkeit nicht von der der gesunden Kontrollen ab. Des Weiteren konnte eine Beeinträchtigung des „Alerting“-Netzwerks, welches für die Aufrechterhaltung der Grundaufmerksamkeit zuständig ist, nachgewiesen werden. [47]

Einen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung bei MS und der tiefen grauen Hirnsubstanz suggerierten diverse neuropathologische und bildgebende Studien. Neuropathologische Studien wiesen Atrophien und demyelinisierende Läsionen in Thalamus, Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen und Hippocampus in jedem Krankheitsstadium, auch zu Beginn der MS, nach. [48–50] Neuronale Verluste konnten nicht nur innerhalb von demyelinisierenden Läsionen, sondern auch außerhalb der Läsionen gefunden werden. [50] In Strukturen des Hippocampus konnte ein Rückgang der Synapsendichte verzeichnet werden. [51]

Eine groß angelegte MR-Studie bestätigte eine erkennbare Atrophie der subkortikalen grauen Substanz in frühesten Stadien der MS. [52] Weitere Arbeiten konnten einen Zusammenhang von kognitiver Beeinträchtigung mit Atrophie der DGM im strukturellen MRT von RRMS-Patienten nachweisen. [36, 38] Eine Korrelation zwischen dem Volumen der Hippocampi und der kognitiven Leistungsfähigkeit konnte durch König et al. bestätigt werden. Außerdem wurde ein um 6 - 7 % kleinerer Hippocampus bei MS-Patienten festgestellt. [53] Auch innerhalb des Thalamus konnte eine Abnahme des Gesamtvolumens sowie der Neuronendichte nachgewiesen werden. [54] Des Weiteren konnten kognitive Dysfunktion und T2-Hypointensitäten im MRT in den Bereichen von Caudatus, Globus pallidus und Putamen miteinander in Verbindung gebracht werden. [55] Verschiedene Verfahren, wie Positronen-Emissions-Tomographie, Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie und Perfusions-MR, konnten bereits einen Zusammenhang zwischen vermindertem zerebralem Sauerstoffverbrauch bzw. vermindertem Blutfluss und kognitiven Einschränkungen bei MS aufzeigen. [35]

Die funktionelle MRT (fMRT) ermöglicht die Untersuchung von Aktivitätsmustern kognitiver Prozesse höherer Ordnung sowie die Beobachtung funktioneller Reorganisation. Mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung ermöglicht die fMRT eine nicht-invasive Kartierung der Gehirnaktivität in Bezug auf spezifische kognitive Aufgaben durch die Blood-Oxygenation-Level Dependent (BOLD)-Messung. [46] So konnte mittels fMRT gezeigt werden, dass MS-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung bei kognitiven Aufgaben eine ausgedehnte kortikale Rekrutierung, erhöhte zerebrale Aktivität sowie Modifikationen der funktionalen Konnektivität innerhalb von kognitionsbezogenen Regionen aufwiesen. [56] Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Verwendung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben bei Patienten mit RRMS erzielt. Veränderte Aktivitätsmuster lagen in dieser Studie vorrangig bei Aufgaben der anhaltenden Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitung und des Gedächtnisses vor. [57] Bei Patienten mit MS und einer leichten Beeinträchtigung konnten während der Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben vermehrte Aktivität sowie zusätzliche Rekrutierung von frontalen und posteroparietalen Hirnarealen nachgewiesen

werden. Mit zunehmender Aufgabenkomplexität nahmen die Aktivität und zusätzliche Rekrutierung ab. Eine Kompensation der Defizite durch funktionelle Integration frontaler und parietaler Assoziationsbereiche wird vermutet. Das Ausmaß der Kompensation soll von der Fähigkeit des Gehirns abhängig sein, zusätzliche Hirnstrukturen mit einzubeziehen. [58]

Die zugrundeliegenden Ursachen der kognitiven Defizite bei MS sind, trotz zunehmender Forschungsbemühungen, bislang unbekannt. Die geschilderten Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Degeneration der DGM mit den kognitiven Defiziten bei MS in Zusammenhang steht. Bislang ist keine Studie bekannt, die funktionelle Veränderungen der DGM während einer Aufmerksamkeitsaufgabe mittels der fMRT erforschte.

1.6 Fragestellung

Die Hauptintention dieser Arbeit besteht darin, den Kenntnisstand über die Entstehung kognitiver Funktionsstörungen im Kontext schubförmig-remittierender MS (RRMS) zu erweitern und potentielle funktionelle durch MS induzierte Hirnveränderungen im Bereich der DGM zu visualisieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, stehen die folgenden Forschungsfragen im Zentrum dieser Arbeit:

Sind Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen Patienten mit RRMS bei fehlender klinischer Manifestation kognitiver Defizite und einer gesunden Kontrollgruppe feststellbar?

Sollte sich ergeben, dass die Leistungsfähigkeit der MS-Patienten signifikant niedriger ist, als die der gesunden Kontrollgruppe ergibt sich die folgende Anschlussfrage:

Kann man diese Defizite mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie und einem Provokationstest funktionellen Veränderungen der DGM zuordnen?

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsablauf

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurden alle Studienteilnehmer jeweils an einem Nachmittag für die Voruntersuchungen wie auch für die fMRT-Untersuchungen einbestellt. Alle Untersuchungen wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Zu Beginn wurde den Teilnehmern die Studie, der Ablauf sowie die unterschiedlichen neuropsychologischen Tests erläutert, eventuelle Kontraindikationen ausgeschlossen und eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Folgende Voruntersuchungen wurden durchgeführt: Anamnese, Expanded Disability Status Scale, Fatigue Severity Scale, Beck Depressionen Inventar II, Multiple Sklerose Inventar Cognition-Test (Gesamtdauer ca. 45 Minuten).

Nach Vorbereitung der Probanden auf die MRT-Untersuchung erfolgte zunächst eine strukturelle Messung, während dieser wurden Landschaftsaufnahmen mittels Presentation Version 17.2 (Neurobehavioral Systems, Berkeley, CA, USA) gezeigt. Bei der anschließenden funktionellen Bildgebung bearbeiteten die Studienteilnehmer einen modifizierten Attention Network Task. Die MRT-Messung dauerte insgesamt etwa 35 Minuten.

2.2 Klinische Untersuchungen

Die Teilnehmer dieser Studie unterzogen sich folgenden Tests und Untersuchungen zum Ausschluss von weiteren Erkrankungen neben der Multiplen Sklerose, die die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen:

2.2.1 Anamnese

In einer orientierenden Anamnese wurden persönliche Daten des Patienten, wie Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Händigkeit sowie Körpergröße und Gewicht erfasst. Ebenso wurde der bisherige Krankheitsverlauf abgefragt. Von besonderem Interesse waren Dauer der Erkrankung, Schubhäufigkeit, Zeitpunkt und Symptome des letzten Schubes sowie die bisherige und aktuelle Therapie.

2.2.2 Expanded Disability Status Scale

Expanded Disability Status Scale (EDSS) ist eine von Kurtzke 1983 entwickelte Skala zur systematischen Erfassung der Behinderung von MS-Patienten und zur Einschätzung der Krankheitsschwere, die sowohl in der Wissenschaft als auch in der klinischen Routine Anwendung findet. [59] Mit Hilfe einer neurologischen Untersuchung werden acht funktionelle Systeme (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion,

Material und Methoden

visuelle Funktion, Kognition und andere durch MS beeinflusste Funktionen) beurteilt und mit einer Skala von null bis fünf bzw. sechs reichend bewertet. Der Wert null entspricht dabei einem Normalbefund und fünf bzw. sechs einem vollkommenen Funktionsverlust.

Diese Werte, der Einschränkung der einzelnen Funktionssysteme, werden mit Informationen zur Mobilität und dem Einsatz von Hilfsmitteln im täglichen Alltag zusammengefasst. Wie in der folgenden Tabelle aufgeführt reichen die Werte der EDSS von null (keine Beeinträchtigung) bis zehn (Tod durch MS). Sie dient somit als Maß für die derzeitige Beeinträchtigung der Patienten durch ihre MS-Erkrankung, wobei ein Wert unter drei primär auf dem Ergebnis der neurologischen Untersuchung beruht, während im mittleren Bereich die Gehfähigkeit und im oberen Bereich alltagsrelevante Fertigkeiten vorrangig Einfluss nehmen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Behinderungsskala nach Kurtzke (EDSS 1983), vereinfachte Darstellung [59]

Wert des EDSS	Behinderungsgrad
0	Normaler neurologischer Befund
1	Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde
2	Minimale Behinderung in nur einem der funktionellen Systeme
3	Ohne Hilfe gehfähig, aber mäßiggradige Behinderung in einem der funktionellen Systeme
4	Ohne Hilfe gehfähig über min. 500 m, aber schwere Behinderung in einem der funktionellen Systeme
5	Ohne Hilfe gehfähig über min. 200 m, aber Behinderung so schwer, dass volle Arbeitsfähigkeit nicht mehr möglich
6	Gehhilfe benötigt, um 100 m zu gehen
7	Gehfähigkeit höchstens 5 m mit Hilfe, aktiver Rollstuhlfahrer, Transfer ohne Hilfe
8	An Rollstuhl gebunden, Transfer nur mit Hilfe, Arme funktionell einsetzbar
9	Hilflos, weitgehend bettlägerig, Arme funktionell nicht einsetzbar
10	Tod infolge von MS

Die Bewertung der Patienten entsprechend des EDSS erfolgte durch ärztliches Personal im Rahmen der MS-Sprechstunde der neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen. MS-Patienten mit erhöhter Einschränkung (Werten ≥ 5) wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.2.3 Fatigue Severity Scale

Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Messinstrument, welches genutzt wird, um das subjektive Gefühl Fatigue zu objektivieren und das Ausmaß der Fatigue einzuschätzen. Die FSS wurde 1989 von Krupp et al. entworfen und beinhaltet neun Aussagen, die auf einer Skala von eins bis sieben bewertet werden sollen. Aus diesen neun Aussagen wird der Mittelwert gebildet, welcher den Schweregrad der Fatigue widerspiegelt. Ab einem Wert von vier wird von einer schwerwiegenden Fatigue ausgegangen. [60]

Wie unter anderem die Arbeit von Reske, Pukrop et al. zeigt, hat dieses Testverfahren auch in deutscher Version eine sehr hohe Validität und Reliabilität. Außerdem zeichnet es sich durch seine rasche und einfache Handhabung aus, wodurch es im klinischen Alltag eine breite Anwendung findet. [61]

Mithilfe der FSS wurde eine mögliche Fatigue als Einflussfaktor auf die kognitive Leistungsfähigkeit bestimmt.

2.2.4 Beck Depressionsinventar II

Das Beck Depressionsinventar II (BDI II) ist ein Testverfahren zur Erkennung von Depressionen. Es handelt sich um einen international anerkannten Selbstbeurteilungsfragebogen, auf dessen Grundlage zwischen depressiven Patienten und Gesunden sowie zwischen verschiedenen Schweregraden depressiver Symptomatik differenziert werden kann. Auch im deutschsprachigen Raum weist das Verfahren gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte auf. [62]

Der Test besteht aus 21 Gruppen von Aussagen, welche typische Symptome Depressiver wiedergeben. Es gibt je Gruppe vier Aussagen, die in Schwere und Beeinträchtigung zunehmen (0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung, 3 = starke Ausprägung). Beispiele der Gruppen wären: Traurigkeit, Pessimismus, Schuldgefühle, Reizbarkeit. Bezogen auf die letzten zwei Wochen sollen die Antworten angekreuzt werden, die die gegenwärtige Verfassung am besten beschreiben. Der Summenwert aller Antworten spiegelt den Grad der Depression wider (Tabelle 5).

Tabelle 5: Beck Depressionsinventar II zur Beurteilung des Grades der Depression [63]

Summenwert	Grad der Depression
< 13	keine Depression, bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
13 – 19	leichtes depressives Syndrom
20 – 28	mittelgradiges depressives Syndrom
≥ 29	schweres depressives Syndrom

Von dieser Studie wurden Patienten mit Werten größer neunzehn ausgeschlossen, da davon ausgegangen werden muss, dass ein mittelgradiges depressives Syndrom deutliche Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat und somit die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflussen würde.

2.2.5 Multiple Sklerose Inventar Cognition-Test

Der Multiple Sklerose Inventar Cognition (MUSIC)-Test ist ein neuropsychologisches Testverfahren zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit von MS-Patienten. Zuverlässig und zeitökonomisch können MS-relevante kognitive Teilleistungsstörungen objektiv erfasst werden. [44] Dieser Screening-Test beruht auf fünf Subtests, die diverse kognitive Bereiche erfassen wie Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Gedächtnis, exekutive Funktion, Interferenzanfälligkeit, Fluidität und Flexibilität. Mit einem kurzen Zeitaufwand von circa zehn Minuten gelingt eine abgestufte Einordnung der kognitiven Leistungsfähigkeit von normal bis deutlich kognitiv eingeschränkt unter Berücksichtigung der Altersunterschiede. [44]

Subtest 1 erfasst das Kurzzeitgedächtnis indem eine aus zehn Wörtern bestehende Wortliste vorgelesen wird, welche der Proband sich einprägen und direkt nach dem Vorlesen wiedergeben soll. Dies wird einmal wiederholt. Die richtigen Ergebnisse beider Durchläufe werden summiert.

Subtest 2 misst die verbale Interferenzanfälligkeit. Es wird eine zweite Wortliste mit zehn neuen Wörtern vorgelesen, die erneut eingepägt und wiedergegeben werden sollen.

Subtest 3 überprüft die verbale Flüssigkeit sowie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Testperson soll abwechselnd Begriffe aus zwei ihr vorgegebenen Kategorien z.B. „Tiere“ und „Möbelstücke“ nennen und hat dafür eine Minute Zeit. Bewertet werden die Anzahl sowie der korrekte Wechsel zwischen den Kategorien, Wiederholungen werden nicht gezählt.

Subtest 4 beurteilt die mentale Kontrolle, indem die kognitive Inhibitionsfähigkeit bei inkongruenten Reiz-Antwort-Konstellationen überprüft wird. Dieser Test besteht aus zwei Teilaufgaben. Zunächst bekommt der Proband eine Vorlage mit 30 Abbildungen von Tieren (Hase, Pferd, Schaf, Katze). Diese gilt es, so schnell wie möglich zu benennen. Im zweiten Schritt enthält die Vorlage die gleichen Abbildungen, wobei in den Tieren Wörter stehen und die Wort-Bild-Zuordnung nicht stimmt. Wieder sollen die Tierabbildungen so schnell wie möglich benannt werden. Das Ergebnis wird durch die Differenz der beiden Zeiten bestimmt.

Der abschließende Subtest 5 soll das Langzeitgedächtnis und somit die Lernfähigkeit bewerten, indem die erste vorgegebene Wortliste (aus Subtest 1) wiedergegeben werden soll.

Die Ergebnisse der einzelnen Tests werden mit Hilfe von Umrechnungstabellen transformiert und summiert. Zur Korrektur werden Punkte für Regelverstöße abgezogen oder entsprechend des Alters hinzugefügt. [44] Die sich ergebende Gesamtpunktzahl erlaubt schließlich die Einschätzung der kognitiven Leistung des Patienten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Interpretation des MUSIC-Test zur Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit [44]

Summenwert	Einschätzung der kognitiven Leistung
20 - 30 Punkte	Leistungen im Normalbereich
16 - 19 Punkte	allenfalls leichte kognitive Dysfunktion
11 - 15 Punkte	mittelgradige kognitive Dysfunktion
≤ 10 Punkte	deutliche kognitive Dysfunktion

Die Durchführung des Testes wurde in dieser Studie mit einer Version von Bayer Health Care Deutschland durchgeführt. Die Autoren sind Prof. Calabrese, Prof. Kalbe und Prof. Kessler. Patienten mit ≤ 15 Punkten wurden von der Studie ausgeschlossen, da eine zu große Beeinflussung der Ergebnisse durch die kognitive Einschränkung zu erwarten ist und sich somit keine aussagekräftigen Daten erheben ließen.

2.2.6 Laboruntersuchung

Um negative Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu bestimmen, wurden allen Studienteilnehmern Blutproben entnommen und folgende Laborparameter analysiert: kleines Blutbild, Schilddrüsenwerte (TSH, T3, T4) und Vitamin D3. Von besonderem Interesse war das Vorliegen einer Anämie, einer Hypothyreose oder eines Vitamin D3-Mangels. Die Blutentnahme erfolgte unter standardisierten Bedingungen aus einer Kubitalvene. Die anschließende Bestimmung der Werte erfolgte im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen.

2.3 Studienpopulation

Nach eingehender Prüfung des Forschungsprojektes durch die Ethikkommission der Universität Gießen (AZ 01/14) und positivem Votum wurde mit der Rekrutierung der Probanden begonnen. Die MS-Erkrankten wurden durch die Ambulanz für Multiple Sklerose und Neuroimmunologie der Neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen rekrutiert. Die Gruppe der gesunden Probanden bestand aus Verwandten und Freunden von Patienten oder Medizinstudenten. Alle Probanden wurden persönlich und schriftlich über Ziele, Ablauf und Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen.

Voraussetzungen für die Teilnahme bestanden in der Diagnose einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) nach den revidierten McDonald-Kriterien [23] mit einem EDSS \leq 4,5, Rechtshändigkeit sowie einem Alter zwischen 18 und 60 Jahren.

Die Ausschlusskriterien der Studie umfassten die allgemeinen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sowie das Vorliegen weiterer neurologischer Erkrankungen. Zudem galt eine mittelgradige oder schwere Depression nach dem BDII, eine mittelgradige oder deutliche kognitive Dysfunktion bewertet durch den MUSIC-Test sowie eine Anämie als Ausschlussgrund.

Insgesamt wurden 35 Studienteilnehmer untersucht, 20 Patienten mit schubförmig remittierender Multiple Sklerose und 15 gesunde Kontrollprobanden. Zwei Patienten mussten aufgrund einer Depression bzw. eines kognitiven Defizites von der Studie ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen sind im Kapitel 3.1 zu finden.

2.4 Aktivierungsaufgabe

Diese Studie basiert auf einem schnellen ereignisbezogenen Design zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Der Attention Network Task (ANT) diente als Aktivierungsaufgabe während der funktionellen kernspintomographischen Messung.

Der ANT ist ein Computertest, der von Posner und Kollegen entwickelt wurde, um die unterschiedlichen Netzwerke der Aufmerksamkeit zu aktivieren und zu analysieren. Die Netzwerke „Alerting“, „Orienting“ und „Executive Control“ sind begründet in ihrer anatomischen und physiologischen Struktur und stellen die einzelnen Aspekte der Aufmerksamkeit dar. [64, 65] „Alerting“ beschreibt die Aufrechterhaltung einer Grundaufmerksamkeit, „Orienting“ die Selektion der sensorischen Wahrnehmungen und „Executive Control“ die Fähigkeit der Konfliktlösung und der Entscheidungsfindung. [47, 65] Der ANT kann unabhängig von Sprachhindernissen oder Lesebehinderungen mit einer einfachen Aufgabe, in kurzer Zeit sowohl bei gesunden Erwachsenen, bei Kindern sowie bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen angewandt werden. [47, 66, 65] Er wurde bereits in mehreren Studien an Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie beispielsweise an Patienten mit Narkolepsie [67], Schädelhirntrauma [68], Depression [69], Fatigue [70] und Multipler Sklerose [47, 71] angewendet. In fMRT-Studien wurde er eingesetzt, um die Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Gesunden zu analysieren. [65, 72]

In dieser Studie wurde der ANT modifiziert und an die fMRT-Untersuchung angepasst. Ziel war es, mit dem ANT während der fMRT-Untersuchung eine Zunahme der kognitiven Leistung sowie des Aufmerksamkeitsniveaus zu induzieren, um funktionelle Veränderungen und Gruppenunterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit aufzeigen zu können.

Der Ablauf des ANT wird im Folgenden erläutert sowie in Abbildung 4 dargestellt:

Mittels einer visuellen Darstellung werden Kombinationen aus Hinweisreizen und Antwortmöglichkeiten dargeboten, die eine Wahlreaktion erfordern. Die meiste Zeit wird ein Fixierungskreuz in der Mitte des Blickfeldes des Probanden dargestellt. Nach 5150, 3450 oder 2450 ms erscheint die eigentliche Aufgabe. Ein Pfeil wird entweder oberhalb oder unterhalb des Fixierungskreuzes präsentiert. Dieser Pfeil wird in der Mitte einer Anordnung von insgesamt fünf Pfeilen bzw. Linien dargestellt, die entweder kongruent oder inkongruent zum Zielpfeil sind. Der Proband soll so schnell wie möglich die Richtung des mittleren Pfeils angeben. Dazu hat der Proband in jeder Hand eine Tastatur, die er entsprechend der Pfeilrichtung nutzen soll. Bei einzelnen Aufgaben erscheint für 100 ms ein Hinweisreiz in Form eines Sternsymbols, das die nächste Aufgabe ankündigt. Der Hinweisreiz war entweder zentral oder in der Position der folgenden Aufgabe, ober- oder unterhalb des Fixierungskreuzes, positioniert.

Material und Methoden

Es gibt drei Aufgabenblöcke mit jeweils 96 verschiedenen Einzelaufgaben. Das Ende des ANT signalisiert das Ende der funktionellen Bildgebung, sodass der ANT während des gesamten T2-gewichteten echo-planar imaging (EPI) von den Studienteilnehmern bearbeitet wird. Der ANT wird mit Hilfe des Computerprogramms Presentation, Version 17.2 (Neurobehavioral Systems, Berkeley, CA, USA), mit dem Siemens Prisma Scanner synchronisiert und dem Patienten auf einem Bildschirm (NordicNeuroLab AS, Møllendalsveien 65 C, N-5009 Bergen, Norway; BOLDscreen 32 Cambridge Research Systems Ltd, 80 Riverside, Sir Thomas Longley Road, ROCHESTER, Kent, ME2 4BH, UK) am Kopfende des Scanners präsentiert. Ein an der Kopfspule angebrachter Spiegel gibt den Probanden freien Blick auf den Bildschirm. Die Hintergrundfarbe ist definiert mit den Rot-, Grün-, und Blauwerten: 200, 200, 200; die Textfarbe mit den Werten: 0, 0, 0. Eine zeitliche Verzögerung der Bildübertragung von 180 ms, die aus technischen Gründen nicht umgangen werden konnte, ging in sämtliche Berechnungen mit ein. Die Mitarbeit der Probanden wurde über die Reaktionszeit kontrolliert.

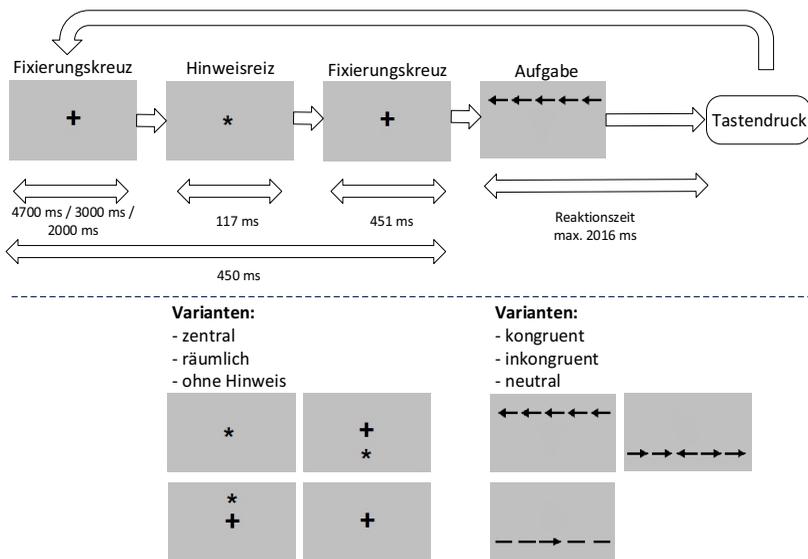


Abbildung 4: Modifizierter ANT basierend auf der Version von Posner et al. Der obere Abschnitt der Abbildung zeigt den Ablauf des Tests, der untere Abschnitt die verschiedenen Aufgabenvariationen

2.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie

2.5.1 Datenerhebung

Die Studie wurde an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen der Firma Siemens (3T Siemens Prisma Scanner, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard 64-Kanal Kopfspule im Bender Institute of Neuroimaging der Justus-Liebig Universität Gießen durchgeführt.

Die Daten eines Probanden wurden jeweils an einem Messtermin akquiriert. Vor Beginn der Messung wurde der Kopf sicher und bequem mit Schaumkissen fixiert, um unwillkürliche Kopfbewegungen auf ein Minimum zu reduzieren. Nach Positionierung des Studienteilnehmers im MRT wurde eine Übersichtsaufnahme des Gehirns (scout) angefertigt, sodass anhand jeweils eines sagittalen, koronaren und axialen Schnitts die richtige Position der nachfolgenden Messungen sichergestellt werden konnte. Zum Ausschluss struktureller Pathologien und zur Gewinnung anatomischer Referenzbilder wurde eine sagittale T1-gewichtete MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)-Sequenz mit den in Tabelle 7 beschriebenen Messparametern durchgeführt.

Tabelle 7: Messparameter der MPRAGE-Sequenz

Messparameter [Einheit]	Wert
Echozeit [ms]	2,30
Anregungswinkel [°]	8
Anzahl der Schichten	176
Schichtdicke [mm]	4
Voxelgröße [mm]	0,94 x 0,94
Bildfeld [mm]	240 x 240
Dauer der Messung [min]	4:29

Für die funktionelle Bildgebung wurde eine T2*-gewichtete Echoplanarsequenz (EPI) mit den in Tabelle 8 aufgeführten Parametern verwendet. Zur Reduktion von Artefakten wurde zudem eine Gradient Echo Field Map-Sequenz gemessen (Tabelle 9).

Tabelle 8: Messparameter der EPI-Sequenz

Messparameter [Einheit]	Wert
Repetitionszeit [ms]	2500
Echozeit [ms]	30
Anregungswinkel [Grad°]	85°
Anzahl der Schichten	40
Schichtdicke [mm]	3,0
Voxelgröße [mm]	2,0 x 2,0
Bildfeld [mm]	220 x 220
Dauer der Messung [min]	ca. 24

Tabelle 9: Messparameter der Field Map-Sequenz

Messparameter [Einheit]	Wert
Echozeit [ms]	10,00 / 12,46
Anregungswinkel [Grad°]	90°
Dauer der Messung [min]	3:44

Zur Berechnung der Läsionslast wurde eine T2 dark fluid-Messung mit den in Tabelle 10 angegebenen Messparametern genutzt.

Tabelle 10: Messparameter der T2 dark fluid

Messparameter [Einheit]	Wert
Repetitionszeit [ms]	5000
Echozeit [ms]	387
Anzahl der Schichten	192
Schichtdicke [mm]	0,9
Voxelgröße [mm]	0,4 x 0,4
Bildfeld [mm]	230 x 230
Dauer der Messung [min]	5:42

2.5.2 Datenanalyse

Zur Bildverarbeitung und -analyse der funktionellen Magnetresonanztomographie-Bilddaten wurde das fMRI Expert Analysis Tool (FEAT, Version 6.0) von der Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) Software Library (FSL 5.0.9), entwickelt von der Universität Oxford, verwendet.

Der Permutationstest wurde mit Hilfe von PALM Version alpha 102 in Octave 3.8.1 durchgeführt. [73, 74]

Die Bestimmung der Läsionslast erfolgte mit dem Lesion segmentation tool (LST Version 2.0.15) und dem Softwarepaket Statistical Parametric Mapping (SPM 12, Update 7219) in Matlab (Version 2014b).

Zur statistischen Auswertung der Patientendaten sowie der Reaktionszeiten wurde Microsoft Excel 2013 herangezogen. Gruppenunterschiede wurden mittels zweiseitigem t-Test ermittelt. Die Korrelationsanalyse von Reaktionszeit und Läsionslast wurde ebenfalls mit Excel durchgeführt.

2.5.2.1 Vorbereitung der Datensätze (Preprocessing)

Die ersten drei Volumina der EPI eines jeden Studienteilnehmers wurden verworfen, um den quasistatischen Zustand der Magnetisierung nach den ersten HF-Impulsen zu erhalten. Die EPIs wurden 30 Sekunden nach der letzten Stimulation gekürzt, sofern die EPI länger dauerte als die Stimulation durch den ANT. Das Preprocessing beinhaltete folgende Schritte, um die Rohdaten für die statistische Analyse vorzubereiten:

Eine Bewegungskorrektur wurde vorgenommen, um Bewegungen, die trotz der Aufforderung still zu liegen und einer Fixierung des Kopfes auftreten und die Messungen verfälschen, auszugleichen. Zur Bewegungskorrektur wurde McFLIRT genutzt. [75] Um räumliche Verzerrungen der EPI-Bilder, ausgelöst durch Magnetfeldstörungen durch den Probanden innerhalb des Magnetfeldes, zu korrigieren, wurde ein Bo-Unwarping durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurden zeitliche Differenzen zwischen den einzelnen Schichtaufnahmen eines Volumens korrigiert. Die Differenzen entstehen durch die sukzessive schichtweise erfolgende Aufnahme der fMRT-Datensätze. Bei der Auswertung wird jedoch nur ein Referenzzeitpunkt für ein Volumen betrachtet. Daher wurde die zeitliche Differenz mittels Korrektur der Schichtaufnahmezeit „Fourier-space time-series phase-shifting“ korrigiert. Die Hirnextraktion erfolgte mit dem Brain Extraction Tool (BET) von FSL. [76] Zur Glättung des gemessenen Signals wurde ein 5 mm Full-Width Half-Maximum Gaußscher Kernel genutzt. Das gemessene Signal besteht sowohl aus der neurophysiologischen Antwort auf die Testaufgabe als auch aus Rauschen, welches aufgrund von Atmung und Herzschlag auftritt.

Das Hintergrundrauschen kann zu Helligkeitsänderungen führen und aktivierte Areale überdecken. Durch die Glättung wird das Signal-Rausch-Verhältnis zugunsten des Signals verbessert. Bei Abnahme der räumlichen Auflösung kommt es zu einer gesteigerten Deutlichkeit des Signals. Ein weiterer Vorteil ist, dass individuelle anatomische Abweichungen zwischen den Probanden reduziert werden und Gruppenanalysen erleichtert werden. Mit einem Hochpass-Filter können niedrig-frequente Signalschwankungen, die z.B. durch atembabhängige Blutdruckschwankungen hervorgerufen werden, herausgefiltert werden. In dieser Studie wurde ein Hochpass-Filter mit einem Grenzwert von 100 s verwendet.

Um Ausreißer zu erkennen, wurde jedes Volumen mit dem jeweils vorherigen und nachfolgenden Volumen der bewegungskorrigierten Zeitreihe verglichen. Es wurde die gemittelte Differenz zum jeweils vorherigen und nachfolgenden Volumen quadriert. Die kleinere Differenz wurde jeweils als Regelabweichung festgelegt. Die entsprechenden Schwellenwerte wurden nach der Methode von Hubert und van der Veen [75] berechnet, indem ein robustes Maß der Asymmetrie bestimmt wurde (medcouple) und mit diesem der Interquartilbereich (IQR) korrigiert wurde. Um den Schwellenwert festzulegen, wurde der IQR mit 1,5 multipliziert und zu der 75. Perzentile (P75) addiert. Dieser Schwellenwert wurde sowohl für jede Datenserie als auch für den gesamten Datensatz abgeleitet. Zur Erkennung von Ausreißer-Serien wurden die statistischen Maße des Schwellenwertes jeder Serie (Median, IQR, medcouple und P75), als Serien-Charakteristika genutzt und die Schwellenwerte in beide Richtungen nach gleichem Modell berechnet.

2.5.2.2 Registrierung

Zur Abgleichung der funktionellen Bilder mit den anatomischen Bildern müssen diese einander zugeordnet werden. Bei der Registrierung handelt es sich um eine Anpassung der strukturellen T1-gewichteten und der funktionellen (EPI) Bilder. In dieser Studie wurde die Boundary-Based Registration von FLIRT genutzt. [77, 75] Die Registrierung der hochauflösenden Strukturen zum Standardraum des Montreal Neurological Institute-Gehirns (MNI-152) fand in zwei Schritten statt: zunächst erfolgte eine lineare 12-Parameter-Transformation (FLIRT), gefolgt von einer nichtlinearen Registrierung (FNIRT). [78, 79] Ein Proband wurde auf Grund des Versagens von FNIRT nur linear registriert. Die Registrierung wurde auf die Kontrastbilder der Session-Level-Analyse angewendet.

2.5.2.3 Session-Level Analyse

Mit der Session-Level Analyse wurde das funktionelle Bildmaterial für jeden einzelnen Studienteilnehmer analysiert. Die zeitlichen Abläufe bzw. die Zeitpunkte der einzelnen

Aufgaben wurden von den Ergebnisprotokollen des ANT aus Presentation abgelesen. Folgende Regressoren wurden bestimmt: richtig bzw. falsch für jede gelöste Aufgabe, ein Regressor für jeweils richtig gelöste kongruente, inkongruente oder neutrale Aufgaben sowie für die erste Ableitung jeder dieser Regressoren. Ein weiterer Regressor wurde über die Reaktionszeit gebildet. Regressoren, die nicht weiter betrachtet wurden, waren die sechs Bewegungsparameter zur Korrektur von Bewegungen von McFLIRT und die oben erwähnten Regressoren zur Bestimmung von Ausreißern.

Auf Basis der Hypothese, dass die Aufgabenkomplexität und verlängerte Reaktionszeiten mit einer erhöhten Hirnaktivität assoziiert sind, wurden zwei unterschiedliche Kontraste gebildet, um funktionelle Veränderungen zu identifizieren. Der Kontrast-TASK wurde definiert als die Differenz der Reaktionszeiten von richtig bearbeiteten inkongruenten Aufgaben und dem Mittelwert von richtig bearbeiteten kongruenten und neutralen Aufgaben. Er beruht auf der Annahme, dass inkongruente Aufgaben komplexer sind und eine höhere kognitive Leistung erfordern als neutrale oder kongruente Aufgaben. Da kognitive Beeinträchtigungen mit einer verlängerten Reaktionszeit einhergehen, bezieht sich der zweite Kontrast, TIME, auf die Reaktionszeit.

Die Session-Level-Analyse erfolgte mit den oben aufgeführten Regressoren nach dem Allgemeinen Linearen Modell mit Prewhitening. [80]

2.5.2.4 Gruppenanalyse

Die Gruppenanalyse bezog sich nicht auf das gesamte Gehirn. Es wurden Hirnregionen von besonderem Interesse (Region of Interest = ROI) definiert und entsprechende Masken gebildet, um Unterschiede zwischen den Gruppen besser darstellen zu können. Von Interesse für diese Arbeit waren Strukturen der DGM, wie Hippocampus, Gyrus cinguli anterior, Thalamus, Nucleus caudatus, Pallidum und Putamen. Die Masken für die jeweiligen Regionen wurden mit Hilfe des Harvard-Oxford Atlas in FSL 5.0.9 konstruiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel zu einer dieser Hirnstrukturen gehört, musste mindestens 0,5 betragen, um das Voxel dieser Struktur zuordnen zu können (maxprob-thr50).

Zur Identifizierung der Bereiche mit vermehrter Hirnaktivität wurde zunächst die mittlere Aktivität jeder Gruppe ermittelt. Dazu wurde eine Threshold-Free-Cluster-Enhancement (TFCE)-Statistik mit Familywise-Error-Korrektur für die jeweilige Hirnregion verwendet. Der Gruppenvergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den MS-Erkrankten wurde auf Voxel beschränkt, die wenigstens in einer der beiden Gruppen Aktivität in der jeweiligen Hirnregion zeigten. Jede Region und jeder Kontrast wurden einzeln betrachtet. Der

Gruppenvergleich erfolgte zweiseitig mittels Permutationstest unter Verwendung der TFCE-Statistik.

2.5.2.5 Bestimmung der Läsionslast

Die Bestimmung der Läsionslast erfolgte mittels des Lesion segmentation tool in SPM. Die Segmentierung erfolgte mit dem Läsionswachstumsalgorithmus (LGA, Lesion Growing Algorithm) nach Schmidt et al. [81, 82] In den Berechnungen sind sowohl T1-gewichtete MP-RAGE Bilder als auch T2-gewichtete Fluid attenuated Bilder verwendet worden.

Bei zwei Patienten (Patient 1 und 5) war eine Berechnung der Läsionslast bei fehlendem T2-Bildmaterial leider nicht möglich.

Der Schwellenwert wurde nach visueller Prüfung des Bildmaterials auf 0,3 festgelegt. Die Läsionslast wurde sowohl in Volumen als auch in der Anzahl an Läsionen angegeben. Mittels Excel wurde die Korrelation zwischen Läsionslast und Mittelwert der Reaktionszeit der jeweiligen Patienten während inkongruenter Aufgaben bestimmt. In die Berechnung wurden ausschließlich die inkongruenten Aufgaben eingeschlossen, in der Annahme, dass diese komplexer sind und eine höhere kognitive Leistung erfordern und somit die höchste Aussagekraft bei kognitiven Einschränkungen zeigen.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Befunde der klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen zur Charakterisierung der Studienpopulation sowie die Ergebnisse des Attention-Network-Task und der fMRT-Untersuchung beschrieben.

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 35 Studienteilnehmer untersucht, 20 Patienten mit schubförmig remittierender Multiple Sklerose (RRMS) und 15 gesunde Kontrollprobanden. Tabelle 11 und 12 zeigen detailliert die Eigenschaften und Testergebnisse der Studienteilnehmer.

Zwei Patienten mussten aufgrund einer Depression bzw. eines kognitiven Defizites von der Studie ausgeschlossen werden und sind im Folgenden nicht mit aufgeführt.

Die Patienten mit RRMS waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 23 und 60 Jahre alt (Mittelwert \pm Standardabweichung; $42,0 \pm 11,0$ Jahre), die Erstdiagnose (ED) wurde vor 2 bis 25 Jahren gestellt ($8,1 \pm 6,6$ Jahre). Ein Großteil (72 %) der Patienten hatte einen EDSS $\leq 1,5$ (Median 1,0). Alle Patienten wurden mit einer immunmodulierenden Therapie behandelt, hierzu zählten Interferon beta (IFN β)-1a s.c. niedrig und hoch dosiert (22 oder 44 μ g), IFN β -1b s.c. 250 μ g sowie Teriflunomid p.o. 14 mg.

Bei fünfzehn Patienten wurde im MUSIC-Test keine kognitive Dysfunktion beobachtet, zwei Patienten zeigten eine leichte kognitive Dysfunktion und bei einer Patientin lag ein schlechtes Ergebnis aufgrund einer Sprachbarriere vor (MUSIC-Test $24,5 \pm 4$, Cutoff = 16). Bei sieben der achtzehn Patienten konnte eine Fatigue mittels Fatigue Severity Scale (≥ 4) nachgewiesen werden. Der Beck Depressionsinventar II zeigte bei allen Patienten keine oder maximal eine leichte Depression (Mittelwert $6,3 \pm 5,8$, Cutoff = 20). Vierzehn der Patienten hatten niedrige Vitamin-D3-Konzentrationen (25OHD3), ein Patient hatte einen hohen TSH-Wert.

Die gesunden Kontrollpersonen waren zwischen 22 und 51 Jahre alt ($31,5 \pm 8,0$ Jahre) und somit jünger als die Patientengruppe (t-Test: $p = 0,004$). Die neuropsychologischen Untersuchungen (FSS, BDI-II und MUSIC-Test) waren in dieser Gruppe normwertig. Sechs Probanden wiesen eine verminderte Vitamin-D3-Konzentration auf, drei einen erhöhten TSH-Wert.

Tabelle 11: Eigenschaften der RRMS-Patienten

Patient	Geschlecht M/W	Alter in Jahren	Jahre seit ED	EDSS	FSS	BDI	MUSIC	Aktuelle Therapie
1	M	23	2	0,0	4,8	9	16	Teriflunomid 14 mg
2	M	33	5	0,0	2,1	2	25	IFN β -1a 22 μ g
3	W	54	24	1,5	1,1	0	27	Teriflunomid 14 mg
4	M	37	6	0,0	1,8	0	28	IFN β -1a 22 μ g
5	W	51	8	1,0	1,9	2	23	Teriflunomid 14 mg
6	W	33	2	1,5	5,9	11	29	IFN β -1a 44 μ g
7	W	55	25	3,0	5,0	19	25	IFN β -1a 44 μ g
8	W	60	5	1,0	2,9	5	17	IFN β -1a 22 μ g
9	W	46	3	2,0	2,7	4	27	IFN β -1a 22 μ g
10	W	36	3	2,5	6,4	17	25	IFN β -1a 22 μ g
11	W	54	11	2,5	5,2	0	26	IFN β -1b 250 μ g
12	W	52	9	1,0	5,2	7	28	IFN β -1b 250 μ g
13	M	49	10	4,5	4,6	10	23	IFN β -1b 250 μ g
14	W	43	6	1,0	1,4	7	14 ¹	IFN β -1a 22 μ g
15	M	32	6	1,0	1,7	11	27	IFN β -1a 44 μ g
16	W	26	3	0,0	2,1	1	28	IFN β -1a 22 μ g
17	W	38	10	0,0	3,7	9	29	IFN β -1a 44 μ g
18	W	33	10	1,0	1,9	0	24	IFN β -1a 22 μ g
Mittelwert \pm SD		42,0 \pm 11,0	8,1 \pm 6,6	1,3 \pm 1,2	3,4 \pm 1,7	6,3 \pm 5,8	24,5 \pm 4,5	

Tabelle 12: Eigenschaften der Kontrollgruppe

Proband	Geschlecht M/W	Alter in Jahren	FSS	BDI	MUSIC
1	M	22	2,3	2	30
2	W	23	3,7	3	30
3	M	29	3,1	3	23
4	W	39	2,3	4	24
5	W	24	1,1	1	30
6	W	30	1,9	1	30
7	M	24	1,6	0	30
8	W	33	2,0	1	30
9	M	35	2,1	0	26
10	M	43	2,7	7	29
11	W	31	2,8	1	30
12	M	29	1,8	6	30
13	W	29	1,3	2	28
14	W	29	3,4	5	27
15	M	51	2,2	1	25
Mittelwert		31,4	2,3	2,5	28,1
± SD		± 8,0	± 0,7	± 2,2	± 2,5

3.2 Reaktionszeiten

Die Auswertung der Reaktionszeiten des ANT zeigte, dass alle Studienteilnehmer zuverlässig den Test bearbeiteten. Bei einer Kontrollperson wurden 13,9 % der Aufgaben nicht in der vorgegebenen Zeit bearbeitet, bei den restlichen Studienteilnehmern lag die Anzahl der nichtbearbeiteten Aufgaben bei < 5 %.

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe (HC) und den Patienten mit RRMS (MS) festgestellt werden (siehe Tabelle 13). Patienten mit RRMS hatten signifikant längere Reaktionszeiten ($p < 0,0001$), antworteten aber mit gleich hoher Genauigkeit. Bei allen drei Aufgabenvarianten waren die Reaktionszeiten der Patienten verlängert. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich weder bei Patienten mit RRMS noch in der Kontrollgruppe ein Anstieg der Reaktionszeit. Hierzu wurde die Gesamtdauer des ANT in drei Zeitblöcke unterteilt. Der Vergleich von Zeitblock 1 mit dem Zeitblock 3 zeigte keine Verlängerung der Reaktionszeit für Gesunde ($p = 0,366$) oder Patienten ($p = 0,565$). Für inkongruente Aufgaben waren die Reaktionszeiten signifikant länger als für kongruente bzw. neutrale Aufgaben und dies sowohl in der Patientengruppe ($p < 0,005$) als auch in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Tabelle 13: Reaktionszeiten von Patienten und Kontrollgruppe aus dem ANT

	HC	MS	p-Werte
Mittelwert ± SD	683,6 ± 75,8 ms	819,3 ± 93,6 ms	< 0,0001
Mittelwert ± SD in			
<i>Block 1</i>	704,7 ± 92,6 ms	837,7 ± 87,5 ms	< 0,001
<i>Block 2</i>	669,3 ± 75,6 ms	801,4 ± 98,9 ms	< 0,001
<i>Block 3</i>	676,8 ± 72,2 ms	818,8 ± 107,1 ms	< 0,0001
Aufgabenvarianten			
<i>neutral & kongruent</i>	652,2 ± 77,6 ms	785,4 ± 88,4 ms	< 0,0001
<i>inkongruent</i>	746,5 ± 72,6 ms	887,1 ± 106,2 ms	< 0,0001

3.3 Läsionslast im MRT

Von insgesamt 16 Patienten konnte zur weiteren Charakterisierung die Läsionslast mittels MRT bestimmt werden. Bei zwei Patienten war eine Berechnung der Läsionslast bei fehlendem T2-Bildmaterial nicht möglich. Da die Anzahl der Läsionen keine Aussage über die Größe der Läsionen ermöglicht, wurden sowohl das Läsionsvolumen, wie auch die Anzahl an Läsionen bei einer Schwelle von 0,3 berechnet. Wie man der folgenden Tabelle entnehmen kann, zeigten sich große Unterschiede in der Anzahl sowie in dem Volumen der Läsionen zwischen den einzelnen Patienten.

Tabelle 14: Läsionslast der MS-Patienten bei einer Schwelle von 0,3

Patient	Läsionsvolumen in Voxel	Anzahl der Läsionen
1	Berechnung nicht möglich	
2	3,507	13
3	10,29	20
4	0,373	6
5	Berechnung nicht möglich	
6	0,257	5
7	1,556	19
8	0,124	2
9	11,263	26
10	0,364	5
11	5,377	24
12	1,061	12
13	11,476	24
14	1,401	17
15	1,419	11
16	0,134	3
17	1,038	12
18	0,17	4

Die durchgeführte Korrelationsanalyse zwischen Läsionslast und Reaktionszeiten ergab mit den vorhandenen Messpunkten keinen sicheren Zusammenhang. In den unten aufgeführten Diagrammen (Abbildung 5 und 6) wurden zum einen das Läsionsvolumen und zum anderen die Anzahl der Läsionen in Zusammenhang mit der durchschnittlichen Reaktionszeit der Patienten für inkongruente Aufgaben aufgeführt. Das Bestimmtheitsmaß lag jeweils unter 0,01.

Ergebnisse

Dies spiegelt wider, dass weder Größe noch Anzahl an Läsionen innerhalb der weißen Substanz relevante Auswirkungen auf die Reaktionsfähigkeit zu haben scheinen.

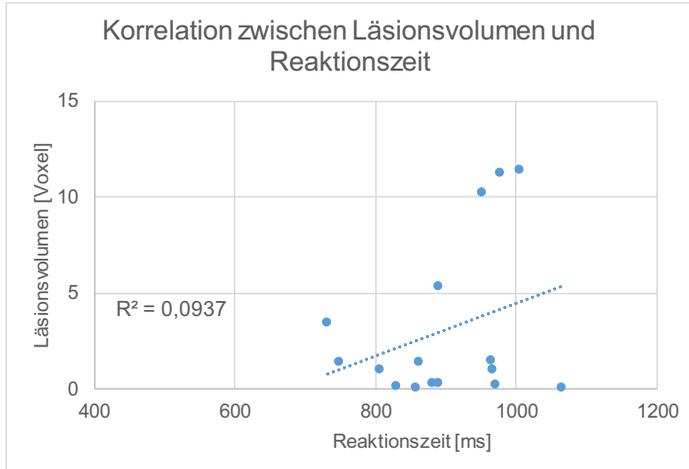


Abbildung 5: Korrelation zwischen Läsionsvolumen und mittlerer Reaktionszeit der inkongruenten Aufgaben während des ANT

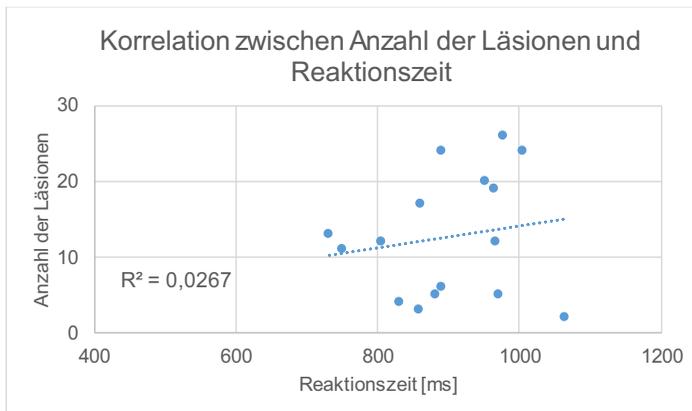


Abbildung 6: Korrelation zwischen Anzahl der Läsionen und mittlerer Reaktionszeit der inkongruenten Aufgaben während des ANT

3.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie

3.4.1 Aktivierung in der Kontrollgruppe und bei Patienten mit RRMS

Mit Hilfe des ANT als Aktivierungsaufgabe konnten in verschiedenen Hirnbereichen signifikante Aktivitäten gefunden werden. Eine signifikante Aktivierung wurde mit $p \leq 0,05$ definiert. Folgende Hirnregionen wurden analysiert: Gyrus cinguli anterior (ACC), Hippocampus, Pallidum, Putamen, Nucleus caudatus und Thalamus. In der Annahme, dass Aufgabenkomplexität und verlängerte Reaktionszeiten mit einer erhöhten Hirnaktivität assoziiert sind, wurden zwei unterschiedliche Kontraste gebildet, um funktionelle Veränderungen zu identifizieren. Der Kontrast-TASK, definiert als Differenz der Reaktionszeiten von richtig bearbeiteten inkongruenten Aufgaben und dem Mittelwert von richtig bearbeiteten kongruenten und neutralen Aufgaben, spiegelt die Aufgabenkomplexität wider. Es wurde angenommen, dass inkongruente Aufgaben komplexer sind und eine höhere kognitive Leistung erfordern. Der Kontrast TIME bezieht sich auf die Reaktionszeit, da bei Vorliegen einer verlängerten Reaktionszeit ebenfalls eine höhere kognitive Leistung erwartet wurde.

Für den Kontrast TASK zeigte sich in der Kontrollgruppe in folgenden Hirnbereichen Aktivität: ACC ($p = 0,001$), Nucleus caudatus ($p = 0,009$), Hippocampus ($p = 0,005$), Pallidum ($p = 0,024$) und Thalamus ($p = 0,003$). Für die Gruppe der Patienten mit RRMS zeigte sich für diesen Kontrast lediglich im Bereich des Thalamus ($p = 0,028$) Aktivität. Im ACC, Nucleus caudatus, Hippocampus, Pallidum und Putamen konnte keine Hirnaktivierung nachgewiesen werden.

Für den Kontrast TIME konnte in der Kontrollgruppe Aktivität im Gyrus cinguli anterior ($p = 0,017$) gefunden werden, alle weiteren ROI (Regions of Interest) zeigten keine Signifikanz. Bei den RRMS-Patienten zeigte sich in den betrachteten Hirnregionen keine Aktivität für diesen Kontrast.

3.4.2 Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit RRMS

Gruppenunterschiede zeigten sich für den Kontrast TASK im Gyrus cinguli anterior ($p = 0,049$), im Hippocampus ($p = 0,002$; $p = 0,022$) und im Pallidum ($p = 0,003$). Genaue Größe und Koordinaten der Aktivität sind in Tabelle 15 aufgeführt.

RRMS-Patienten zeigten eine negative Aktivität im Hippocampus und Pallidum, die über die Berechnung des Kontrastes erklärbar sind. Demnach haben neutrale und kongruente Aufgaben eine höhere Aktivierung ausgelöst, als inkongruente Aufgaben.

Tabelle 15: Gruppenunterschiede der Aktivität durch den Kontrast TASK

	Cluster Index	Anzahl der Voxel	MAX (p-Wert)	MAX X (mm)	MAX Y (mm)	MAX Z (mm)	Kontrast HC	Kontrast MS
ACC	1	2	0,049	6	28	22	622,957	68,8224
	2	55	0,002	32	-18	-16	393,766	-547,906
Hippocampus	1	8	0,022	34	-32	-8	274,133	-598,984
Pallidum	1	8	0,003	16	-4	-6	623,76	-30,4992
N. caudatus			0,340					
Thalamus			0,254					

Für den Kontrast TIME konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Region des Gyrus cinguli anterior ($p = 0,078$) gezeigt werden. Alle weiteren ROI zeigten wie bereits unter 3.4.1 dargestellt keine Aktivität für den Kontrast TIME, somit konnten keine Gruppenunterschiede dargestellt werden.

4 Diskussion

Die chronisch-entzündliche und degenerative Erkrankung Multiple Sklerose führt bei bis zu 70 % der Patienten zu kognitiven Einschränkungen [35, 36] mit weit reichenden Auswirkungen auf das tägliche Leben und die Lebensqualität. [35, 42, 43] Die kognitiven Defizite betreffen vorrangig Bereiche der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [36, 39] und lassen sich bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation nachweisen. [39, 41] Es gibt Hinweise dafür, dass degenerative Veränderungen der grauen Substanz sowie der tiefen grauen Substanz ursächlich für kognitive Defizite bei MS sind. [38, 36, 53, 55]

Das Ziel dieser Arbeit war es, weitere Informationen über die Entstehung von kognitiven Funktionsstörungen in Zusammenhang mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) herauszuarbeiten. Hierbei standen funktionelle Hirnveränderungen in den Bereichen der DGM im Fokus. Der modifizierte Attention Network Task (ANT) diente während der funktionellen Magnetresonanztomographie als Aufmerksamkeitsaufgabe. Der ANT ermöglicht die Erfassung der verschiedenen Bereiche der Aufmerksamkeit sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand von Reaktionszeiten.

Mithilfe der fMRT wurden in den betrachteten Hirnarealen Aktivitätsunterschiede innerhalb der Hirnareale und zwischen Patienten und gesunden Probanden ermittelt. Zur Darstellung der funktionellen Veränderungen wurden zwei Kontraste gebildet. Der Kontrast TASK repräsentierte die Aufgabenkomplexität, während der Kontrast TIME sich auf die Reaktionszeit bezog. In der Kontrollgruppe konnte für den Kontrast TASK Aktivität im Bereich des Gyrus cinguli anterior (ACC), Nucleus caudatus, Hippocampus, Pallidum und Thalamus nachgewiesen werden, während in der Patientengruppe lediglich im Bereich des Thalamus Aktivität nachzuweisen war. Für den Kontrast TIME konnte in der Kontrollgruppe Aktivität im Gyrus cinguli anterior gezeigt werden. In der Patientengruppe zeigte sich hingegen in keiner der betrachteten Hirnregionen Aktivität. Im Gruppenvergleich wurde in Bezug auf die Aufgabenkomplexität eine verminderte Hirnaktivität in den Bereichen von Hippocampus, Pallidum und ACC bei den Patienten mit MS festgestellt.

Die Auswertung der Reaktionszeiten deckte eine verlangsamte Reaktion bei den Patienten mit Multiple Sklerose auf. Die Fehlerhäufigkeit unterschied sich nicht gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Eine vorzeitige Ermüdung in Form einer weiteren Zunahme der Reaktionszeit im Verlauf wurde in keiner Gruppe festgestellt. In beiden Gruppen war die Reaktionszeit, den Erwartungen entsprechend, bei komplexen Aufgaben verlängert.

Zusammenfassend konnten funktionelle Veränderungen bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS im Bereich der subkortikalen grauen Substanz gefunden werden, während klinisch keine manifesten kognitiven Defizite vorlagen.

In dieser Arbeit wurde der ANT als Aufmerksamkeitsaufgabe angewendet, um während der fMRT-Untersuchung die kognitive Belastung sowie Aufmerksamkeitsprozesse zu steigern. Kognitive Defizite betreffen bei MS-Patienten bekanntermaßen vorrangig Bereiche der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen, wie Planung und Problemlösung. [39] Defizite in diesen Bereichen entwickeln sich bereits zu Beginn der Erkrankung mit einer Progredienz im Krankheitsverlauf. Es wurde ein Zusammenhang mit klinisch stumm verlaufenden T2-Läsionen und kognitiven Defiziten nachgewiesen. [39] Bereits im Jahr 1995 wurden Aufmerksamkeitsdefizite bei kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten aufgezeigt. Patienten mit kognitiven Defiziten führten Aufmerksamkeitsaufgaben langsamer aus, hatten jedoch keine erhöhte Fehlerrate. [83] Sonnevile et al. zeigten ebenfalls eine verlangsamte Informationsverarbeitung bei Aufmerksamkeitsaufgaben auf und wiesen Defizite in Bereichen der geteilten, fokussierten und anhaltenden Aufmerksamkeit sowie den exekutiven Funktionen nach. Die Genauigkeit der Informationsverarbeitung sei weniger beeinträchtigt, als die Geschwindigkeit. [45] Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigten eine verlangsamte Reaktion bei MS-Patienten ohne eine Zunahme der Fehlerhäufigkeit. Ein Defizit der anhaltenden Aufmerksamkeit bzw. eine Erschöpfung im Testverlauf konnte nicht gezeigt werden.

Der ANT wurde bereits in mehreren Studien an Patienten mit Narkolepsie [67], Schädelhirntrauma [68], Depression [69], Fatigue [70] und Multipler Sklerose [71, 47] angewendet. In verschiedenen fMRT-Studien wurde er eingesetzt, um die Aufmerksamkeitsnetzwerke bei Gesunden zu analysieren. [72, 65] Untersuchungen zur Stabilität, Robustheit und Reliabilität zeigten, dass der ANT als Instrument zur Messung von Aufmerksamkeitskomponenten bei Patienten mit MS verwendet werden kann. [71] Urbanek et al. wendeten den ANT ebenfalls an Patienten mit RRMS an und fanden verlängerte Reaktionszeiten bei kognitiv weitgehend unbeeinträchtigten Patienten sowie krankheitsbedingte Veränderungen im Bereich der Grundaufmerksamkeit. [47]

Eine weitere Studie kombinierte den ANT mit der funktionellen MRT bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz. Sie zeigte verlangsamte Reaktionszeiten der Patienten sowie Veränderungen der Basalganglienaktivität, die auf eine mögliche Rolle dieser für eine langsamere Wahrnehmung hindeuteten. [84]

Im Gegensatz zu anderen fMRT-Studien zur Kognition bei Patienten mit MS [57, 58] wurden in dieser Arbeit lediglich zuvor definierte Hirnregionen untersucht. Der Fokus dieser Arbeit lag auf den Hirnstrukturen Thalamus, Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen, Hippocampus und ACC, zusammenfassend als DGM bezeichnet. Sanfilippo und Kollegen zeigten bereits, dass sowohl die Atrophie der weißen als auch der grauen Substanz die neuropsychologischen Defizite bei MS beeinflussen. [85] Diverse bildgebende Studien bei Patienten mit MS betonten

zudem den Einfluss der Degeneration der DGM bei der Entwicklung von kognitiven Defiziten. [36, 53, 55] Damjanovic et al. bestätigten einen Zusammenhang zwischen der Atrophie von kortikaler grauer Substanz, von Hippocampus und der DGM mit dem Auftreten von kognitiven Defiziten bei Patienten mit RRMS. Die Atrophie des Hippocampus und der tiefen Hirnkerne erwiesen sich als der größte Einflussfaktor für kognitive Beeinträchtigung, während die Atrophie der weißen Substanz den höchsten Einfluss auf den Grad der Behinderung hatte. [36] Entsprechend des frühen Auftretens der kognitiven Defizite im Krankheitsverlauf [39] konnte ebenfalls eine evidente Atrophie der DGM in den frühesten Stadien der Erkrankung festgestellt werden. [52] Des Weiteren bestätigten König et al. einen Zusammenhang zwischen der Volumenminderung des Hippocampus und kognitiven Beeinträchtigungen bei Patienten mit MS. [53] Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie und der Magnetresonanztomographie konnte eine Reduktion des gesamten Thalamusvolumens sowie der neuronalen Dichte in läSIONsfreien Bereichen nachgewiesen werden. [54] Eine weitere Arbeit belegte die Relevanz der Basalganglien für die kognitive Funktionsstörung bei der MS. Eine starke Korrelation zwischen kognitiver Dysfunktion und T2-Hypointensität des Caudatus, Globus pallidus und Putamen konnte mittels MRT-Messungen gezeigt werden. [55]

Neuropathologische Studien bestätigten demyelinisierende Läsionen und eine Atrophie der DGM, einschließlich Thalamus, Nucleus caudatus, Pallidum, Putamen und Hippocampus. [48–50] Neuronale Verluste wurden innerhalb von Läsionen wie auch in nicht demyelinisierten Bereichen der DGM gefunden. [50] In demyelinisierten Bereichen des Hippocampus wurde ein geringer Verlust an Neuronen verzeichnet. Jedoch zeigte sich eine deutliche Abnahme der Synapsendichte und neuronaler Proteine, die in zahlreichen biologischen Prozessen involviert sind, wie dem axonalen Transport, der synaptischen Plastizität und dem neuronalen Überleben. [51] Viele Mechanismen, wie die chronische Entzündung, die Demyelinisierung und der Verlust von Axonen und Neuronen, der oxidative Stress, Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke und des zerebralen Metabolismus führen schlussendlich zu Störungen der kortiko-kortikalen und kortiko-subkortikalen Integrität und beeinflussen die Kognition. [43]

Anfängliche bildgebende Studien zur Kognition bei Patienten mit MS nutzten Techniken wie die Positronenemissionstomographie, die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und die Perfusions-MRT. Sie konnten eine Verbindung zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und der Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauchs und des Blutflusses bei MS nachweisen. [35] In dieser Arbeit wurde die funktionelle MRT auf der Basis der Blood-oxygenation-level-dependent (BOLD)-Messung verwendet. Mit diesem Verfahren können Aktivitätsmuster kognitiver Prozesse höherer Ordnung analysiert sowie funktionelle Reorganisation nachverfolgt werden. Zudem ermöglicht sie eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung und eine nicht-invasive Kartierung der Hirnaktivität in Bezug auf spezifische

kognitive Aufgaben, ohne die Probanden einer Strahlenbelastung oder einer Kontrastmittelgabe auszusetzen. [33, 46] Diese Arbeit zeigt eine Minderung der Hirnaktivität in Bereichen der DGM bei Patienten mit MS. Insbesondere innerhalb von Hippocampus, ACC und Pallidum konnten geringere Aktivitätsmuster gegenüber Gesunden aufgezeigt werden.

Im Gegensatz dazu berichteten andere fMRT-Studien von einem Anstieg der zerebralen Aktivität bei MS-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigungen für kognitive Aufgaben. Darüber hinaus gebe es eine ausgedehnte kortikale Rekrutierung und Modifikationen der funktionellen Konnektivität innerhalb der für die Kognition relevanten Hirnregionen. Zudem sei eine Korrelation zwischen den veränderten fMRT-Aktivitäten und der strukturellen Schädigung des Gehirns nachzuweisen, was auf eine verstärkte Rekrutierung kortikaler Strukturen zur Minderung der negativen Auswirkung MS-bedingter Gewebeschädigungen auf die kognitive Funktion hindeutet. [56]

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Verwendung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben bei Patienten mit RRMS ohne bzw. mit geringen kognitiven Defiziten erzielt. Veränderte Aktivitätsmuster mit erhöhter Aktivität lagen in dieser Studie vorrangig bei Aufgaben der anhaltenden Aufmerksamkeit, der Informationsverarbeitung und des Gedächtnisses vor. Beispielsweise während des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) wurde zusätzliche Hirnaktivität im inferioren und medialen Gyrus frontalis, im unteren parietalen Kortex, im superioren und medialen Gyrus temporalis und im anterioren Gyrus cinguli gefunden. Patienten mit erhaltener kognitiver Funktion zeigten eine höhere Rekrutierung von zusätzlichen Hirnarealen als Patienten mit kognitiver Einschränkung. Zusammenfassend schienen die funktionellen Veränderungen mit zunehmenden strukturellen Hirnschädigungen zuzunehmen. Diese sind als adaptive Mechanismen erklärbar, welche der Desorganisation und Enthemmung bei MS entgegenwirken sollen. [57]

Eine starke Korrelation zwischen dem Umfang der funktionellen Veränderungen und der Läsionslast wurde in Studien zur motorischen Funktion belegt. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass funktionelle Veränderungen in kortikalen und subkortikalen motorischen Arealen die Beeinträchtigung durch Degeneration bei MS abschwächen können. [46] Eine weitere Arbeitsgruppe bediente sich ebenfalls einer Aufmerksamkeitsaufgabe bei kognitiv leicht beeinträchtigten MS-Patienten und fand eine erhöhte Hirnaktivität und Rekrutierung zusätzlicher Hirnareale. Diese wurden im frontalen und posterioren parietalen Kortex nachgewiesen. Die Rekrutierung zusätzlicher Hirnareale zeigte sich am deutlichsten für Aufmerksamkeitsaufgaben und nahm mit zunehmender Aufgabenkomplexität ab. Stärker eingeschränkte Patienten zeigten keine Zunahme der Hirnaktivität. Auch diese Ergebnisse ließen eine Kompensation der Defizite durch funktionelle Integration frontaler und parietaler

Assoziationsbereiche vermuten. Das Ausmaß der Kompensation sei von der Fähigkeit des Gehirns abhängig, zusätzliche Hirnstrukturen mit einzubeziehen. [58]

Neben verringerten Aktivitätsmustern bei RRMS-Patienten fanden wir einen negativen Wert für den Kontrast-TASK, die Aufgabenkomplexität, in Hippocampus und Pallidum, was auf eine Abnahme der Hirnaktivität bei Zunahme der Aufgabenschwere hindeutet. Zusätzlich rekrutierte Hirnareale konnten nicht gefunden werden. Dies könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass es keine zusätzliche Rekrutierung in Bereichen der DGM gibt. Möglicherweise ist die neuronale Plastizität innerhalb der DGM begrenzt oder Bereiche der Mehraktivierung lagen außerhalb der im Rahmen dieser Arbeit vordefinierten Hirnregionen.

Die Betrachtung der Reaktionszeit im Kontrast TIME erwies sich als ungeeignet zur Darstellung von Gruppenunterschieden der funktionellen Aktivitätsmuster.

Abweichende Ergebnisse der einzelnen fMRT-Studien lassen sich durch Unterschiede im experimentellen Design, der Datenerhebung, der Aktivierungsaufgaben oder bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer erklären. Beispielsweise haben Schwere der Erkrankung, Krankheitsdauer, Umfang der Beeinträchtigungen, Medikation, Bildungsstand und Alter Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten und somit auf die Studienergebnisse. Aktivierungsaufgaben unterscheiden sich in ihren Reizen und regen die einzelnen Hirnregionen in unterschiedlicher Weise an, wodurch die funktionellen Aktivitätsmuster voneinander abweichen.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Abnahme der Aktivierung in der DGM bei Patienten mit RRMS ohne klinisch objektivierbare Manifestation einer kognitiven Funktionsstörung. Funktionelle MRT-Veränderungen zeigten sich im Hippocampus, Pallidum und ACC. Funktionelle Veränderungen der DGM scheinen bereits vor manifesten kognitiven Defiziten aufzutreten. Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Veränderungen der funktionellen Integrität der DGM hin. Zur weiteren Charakterisierung der Patienten erfolgte zudem die Bestimmung der Läsionslast der weißen Substanz anhand der vorliegenden MRT-Daten. Weitere Berechnungen zeigten, dass die Läsionslast nicht mit dem Reaktionsvermögen der Probanden korrelierte. Dies bestätigt die Vermutung, dass kognitive Defizite von der funktionellen Integrität der DGM abhängen und nicht von dem Ausmaß der Schädigung der weißen Substanz.

Im Nachgang ist an der vorliegenden Studie neben der geringen Teilnehmerzahl, ein unzureichendes Matching bezüglich des Alters zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden kritisch zu bewerten. Nachfolgende Studien sollten zur Prüfung der vorliegenden Ergebnisse ein größeres und homogeneres Probandenkollektiv untersuchen. Wünschenswert wäre zudem, dass zukünftige Studien die Patienten über einen längeren

Diskussion

Zeitraum ihres Krankheitsprozesses begleiten. Es wäre von hohem Interesse funktionelle Veränderungen in Bezug zu steigenden kognitiven Defiziten zu evaluieren, um weitere Informationen zu der Entstehung der kognitiven Defizite und über den Verlauf der neuronalen Plastizität und der funktionellen Integrität zu gewinnen.

Es ist sicherlich hilfreich, in zukünftigen Studien die Läsionslast innerhalb der grauen Substanz und somit das Wissen über regionale neuronale Verluste mit einzubeziehen. Zudem könnte durch Verwendung unterschiedlicher Aktivierungsaufgaben eine validere Analyse der Hirnbereiche erfolgen.

5 Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche und demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Neben typischen körperlichen Symptomen wie Muskelschwäche, Seh- oder Sensibilitätsstörungen können auch neurokognitive Defizite auftreten. Bis zu 70 % der Patienten mit MS weisen kognitive Einschränkungen, wie bspw. Aufmerksamkeitsdefizite, Defizite der Informationsverarbeitungs-geschwindigkeit und des Gedächtnisses auf. Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und der Degeneration tiefer grauer Hirnsubstanz (Deep Grey Matter = DGM) konnte bereits nachgewiesen werden. Funktionelle MRT-Studien zeigten, dass kognitive Störungen bei MS mit einem Anstieg der zerebralen Aktivität und Veränderungen der funktionellen Konnektivität verbunden sind. In dieser Studie untersuchten wir funktionelle Veränderungen in der DGM mit Hilfe einer Aufmerksamkeitsaufgabe bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) ohne klinisch manifeste kognitive Defizite.

Wir untersuchten 20 Patienten und 15 gesunde Kontrollen. Um neurophysiologische Defizite aufzudecken, wurden der MUSIC-Test, der BDI II und der FSS eingesetzt. Während der fMRT-Untersuchung wurde ein modifizierter Attention-Netzwerk-Task (ANT) angewendet, um die kognitive Belastung sowie Aufmerksamkeitsprozesse zu steigern und Aktivitätsunterschiede zwischen den Gruppen darzustellen.

Hauptergebnis dieser Arbeit ist eine verminderte Aktivität in der DGM, genauer in Strukturen des Hippocampus, des Gyrus cinguli anterior (ACC) und des Pallidums, bei RRMS-Patienten in Bezug auf die Aufgabenkomplexität. Die Betrachtung der Reaktionszeit erwies sich als ungeeignet zur Darstellung von funktionellen Unterschieden innerhalb der DGM bei RRMS-Patienten. Die Analyse des ANT zeigte signifikant längere Reaktionszeiten der Patienten sowie eine Zunahme der Reaktionszeiten in Abhängigkeit der Aufgabenkomplexität, was auf eine höhere kognitive Leistung bei komplexen Aufgaben hindeutet. Eine Zunahme der Reaktionszeiten im Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse veränderte funktionelle Aktivitätsmuster mit einer Abnahme der Aktivität bei Patienten mit RRMS im Bereich der DGM. Folglich treten bei Patienten mit RRMS funktionelle Veränderungen in der DGM auf, bevor kognitive Defizite klinisch manifest werden. Ein Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung, hierfür sind exemplarisch Aufmerksamkeitsdefizite zu nennen, und Veränderungen der funktionellen Integrität wird vermutet.

6 Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system. Apart from typical physical symptoms like visual problems, changes in sensation or muscle weakness, neurocognitive deficits such as fatigue or impaired cognition may be present. It is estimated that up to 70 % of patients with MS present with cognitive impairment, including deficits in attention, information processing speed and memory. Recent studies found correlations between cognitive impairment and deep grey matter damage. Functional MRI-studies suggest that cognitive impairment in MS is associated with an increase in cerebral activation, widely distributed cortical recruitment and changes in functional connectivity. In this study, we aimed to examine functional alterations in Deep Grey Matter using an attention task in relapsing-remitting MS patients without overt cognitive deficits.

To this aim, we used relative strict inclusion criteria and validated neuropsychological tests (MUSIC-test, BDI II, FSS) to evaluate 20 patients and 15 healthy controls. For fMRI investigation, we chose to apply a modified attention network task (ANT) to generate cognitive load and to increase attentional performance.

Main point of our results is a decrease of activation in hippocampal structure, anterior cingulate gyrus (ACC) and pallidum in RRMS patients compared with HC, considering task complexity (TASK). The contrast TIME, regarding reaction time, proved to be unsuitable for detecting functional differences of DGM in RRMS-patients compared to HC. Analysing the ANT patients with RRMS showed significantly longer reaction times. Further there was no increase of reaction time over time. However, an increase of reaction times in dependency of task-complexity revealed, suggesting a higher cognitive performance for complex tasks.

Summarizing, we could establish altered patterns and decrease of activation in patients with RRMS in deep grey matter. Consequently functional alterations in deep grey matter appear in patients with RRMS before cognitive deficits are apparent in established clinical tests. We suggest an association between cognitive impairment, like deficits in attention, and alterations in functional integrity.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Gyrus cinguli anterior
ANT	Attention Network Task
BDI	Beck Depressionsinventar
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CIS	Clinically Isolated Syndrom
d.h.	das heißt
DGM	Deep Grey Matter = tiefe graue Hirnsubstanz
ED	Erstdiagnose
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPI	Echo-Planar Imaging-Sequenz = Echoplanarsequenz
FEAT	fMRI Expert Analysis Tool
fMRI	funktional Magnetic Resonance Imaging
FMRIB	Softwarepaket Funktional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FS	Fatigue-Syndrom
FSL	FMRIB Software Library
FSS	Fatigue Severity Scale
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
IFN α	Interferon alpha
IFN β	Interferon beta
IgG	Immunglobulin G
IQR	Interquartilbereich

Abkürzungsverzeichnis

MEP	motorisch evozierte Potenziale
min.	mindestens
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenz
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose, Kollektiv der Multiple Sklerose Patienten
MUSIC	Multiple Sklerose Inventarium Cognition
OKB	oligoklonale Banden
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
p.o.	per os
P75	75. Perzentile
ROI	Region of Interest
RRMS	Relapsig Remitting MS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose
RZ	Reaktionszeit
s.c.	sub cutan
SD	Standardabweichung
SEP	somatosensibel evozierte Potenziale
SPM	Softwarepaket Statistical Parametric Mapping
SPMS	Secondary Progressiv MS = sekundär progrediente Multiple Sklerose
TE	Echozeit
TFCE	Threshold-Free-Cluster-Enhancement
TR	Repetitionszeit
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose: Die Abszissenachse der einzelnen Grafiken stellt die Zeit dar, die Ordinatenachse das Ausmaß der Behinderung. Die häufigste Verlaufsform ist initial die schubförmig-remittierende MS. Modifiziert nach Miamed „Multiple Sklerose“ (© MIAMED GmbH, Berlin und Köln, Germany; <https://amboss.miamed.de/library#xid=WR0PNf>; Stand: 22.12.2017)5

Abbildung 2: Anregung des Spinsystems: 1. Spins rotieren in einer beliebigen Richtung um ihre eigene Achse ohne Einfluss eines äußeren Magnetfeldes. 2. In einem Magnetfeld richtet sich ein Teil der Spins in Richtung des Magnetfeldes B_0 aus. Es bildet sich eine Längsmagnetisierung MZ aus. 3. Durch einen geeigneten Hochfrequenz (HF)-Impuls kommt es, wie in 4. dargestellt zu einer Auslenkung des Vektors um genau 90° , wodurch die Längsmagnetisierung in die M_{xy} -Ebene umklappt. Modifiziert nach Weishaupt, Köchli und Marineck, „Wie funktioniert MRI?“ [33].....12

Abbildung 3: Orientierende Darstellung der Hirnregionen im Frontalschnitt.....17

Abbildung 4: Modifizierter ANT basierend auf der Version von Posner et al. Der obere Abschnitt der Abbildung zeigt den Ablauf des Tests, der untere Abschnitt die verschiedenen Aufgabenvariationen.....29

Abbildung 5: Korrelation zwischen Läsionsvolumen und mittlerer Reaktionszeit der inkongruenten Aufgaben während des ANT41

Abbildung 6: Korrelation zwischen Anzahl der Läsionen und mittlerer Reaktionszeit der inkongruenten Aufgaben während des ANT41

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Prognostisch günstige Faktoren vs. prognostisch ungünstige Faktoren. (Modifiziert nach DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS - Online Version Stand: 23.03.2014, Seite 9).....	6
Tabelle 2: McDonald Diagnosekriterien der MS nach Polman et al. (2011) aus Schmidt R. Hoffmann F.: Multiple Sklerose. Elsevir, Urban & Fischer, München 2012.....	7
Tabelle 3: Signalintensität einzelner Gewebe in T1- bzw. T2-gewichteten Bildern, modifiziert nach Weishaupt, Köchli und Marineck, „Wie funktioniert MRI?“ [32].....	14
Tabelle 4: Behinderungsskala nach Kurtzke (EDSS 1983), vereinfachte Darstellung [59]	23
Tabelle 5: Beck Depressionsinventar II zur Beurteilung des Grades der Depression [63]	25
Tabelle 6: Interpretation des MUSIC-Test zur Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit [44]	26
Tabelle 7: Messparameter der MPRAGE-Sequenz.....	30
Tabelle 8: Messparameter der EPI-Sequenz.....	31
Tabelle 9: Messparameter der Field Map-Sequenz.....	31
Tabelle 10: Messparameter der T2 dark fluid.....	31
Tabelle 11: Eigenschaften der RRMS-Patienten.....	37
Tabelle 12: Eigenschaften der Kontrollgruppe.....	38
Tabelle 13: Reaktionszeiten von Patienten und Kontrollgruppe aus dem ANT	39
Tabelle 14: Läsionslast der MS-Patienten bei einer Schwelle von 0,3.....	40
Tabelle 15: Gruppenunterschiede der Aktivität durch den Kontrast TASK.....	43

10 Literaturverzeichnis

- [1] *Pugliatti M., Rosati G., Carton H., Riise T., Drulovic J., Vécsei L., Milanov I.*: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology* 13, 700–722 (2006).
- [2] *Flachenecker P., Zettl U.*: Epidemiologie. In: Schmidt R. Hoffmann F.: *Multiple Sklerose*. Elsevir, Urban & Fischer, München (2012).
- [3] *Alonso A., Hernán M. A.*: Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 71, 129–135 (2008).
- [4] *Didonna A., Oksenberg J. R.*: Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 449, 16–22 (2015).
- [5] *Marrie R. A.*: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology* 3, 709–718 (2004).
- [6] *Mikaeloff Y., Caridade G., Tardieu M., Suissa S.*: Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain : a journal of neurology* 130, 2589–2595 (2007).
- [7] *Gilden D. H.*: Infectious causes of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 4, 195–202 (2005).
- [8] *Hardt C.*: Genetik und Umweltfaktoren. In: Schmidt R. Hoffmann F.: *Multiple Sklerose*. Elsevir, Urban & Fischer, München (2012).
- [9] *Owens G. P., Gilden D., Burgoon M. P., Yu X., Bennett J. L.*: Viruses and multiple sclerosis. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 17, 659–676 (2011).
- [10] *Compston A., Coles A.*: Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)* 372, 1502–1517 (2008).
- [11] *Popescu B. F. G., Lucchinetti C. F.*: Pathology of demyelinating diseases. *Annual review of pathology* 7, 185–217 (2012).
- [12] *Popescu B. F. G., Pirko I., Lucchinetti C. F.*: Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 19, 901–921 (2013).
- [13] *Minagar A., Barnett M. H., Benedict R. H. B., Pelletier D., Pirko I., Sahraian M. A., Frohman E., Zivadinov R.*: The thalamus and multiple sclerosis. Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 80, 210–219 (2013).
- [14] *Dendrou C. A., Fugger L., Friese M. A.*: Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature reviews. Immunology* 15, 545–558 (2015).
- [15] *Krumbholz M., Meinl E.*: Immunpathogenese. In: Schmidt R. Hoffmann F.: *Multiple Sklerose*. Elsevir, Urban & Fischer, München (2012).

- [16] *Pittock S. J., Lucchinetti C. F.*: The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. *The neurologist* 13, 45–56 (2007).
- [17] *Miller D., Barkhof F., Montalban X., Thompson A., Filippi M.*: Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I. Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet. Neurology* 4, 281–288 (2005).
- [18] *Miller D. H., Chard D. T., Ciccarelli O.*: Clinically isolated syndromes. *The Lancet. Neurology* 11, 157–169 (2012).
- [19] *Fisniku L. K., Brex P. A., Altmann D. R., Miszkiel K. A., Benton C. E., Lanyon R., Thompson A. J., Miller D. H.*: Disability and T2 MRI lesions. A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 131, 808–817 (2008).
- [20] *Lublin F. D., Reingold S. C.*: Defining the clinical course of multiple sclerosis. Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 907–911 (1996).
- [21] *Flachenecker P., Zettl U.*: Krankheitsverlauf und Prognose. In: Schmidt R. Hoffmann F.: Multiple Sklerose. Elsevir, Urban & Fischer, München (2012).
- [22] *Kamm C. P., Uitdehaag B. M., Polman C. H.*: Multiple sclerosis. Current knowledge and future outlook. *European neurology* 72, 132–141 (2014).
- [23] *Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., Clanet M., Cohen J. A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F. D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A. J., Waubant E., Weinshenker B., Wolinsky J. S.*: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 69, 292–302 (2011).
- [24] *Lublin F. D., Reingold S. C., Cohen J. A., Cutter G. R., Sørensen P. S., Thompson A. J., Wolinsky J. S., Balcer L. J., Banwell B., Barkhof F., Bebo B., Calabresi P. A., Clanet M., Comi G., Fox R. J., Freedman M. S., Goodman A. D., Inglesse M., Kappos L., Kieseier B. C., Lincoln J. A., Lubetzki C., Miller A. E., Montalban X., O'Connor P. W., Petkau J., Pozzilli C., Rudick R. A., Sormani M. P., Stüve O., Waubant E., Polman C. H.*: Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology* 83, 278–286 (2014).
- [25] *Coles A.*: Multiple sclerosis. *Practical neurology* 9, 118–126 (2009).
- [26] *Brex P. A., Ciccarelli O., O'Riordan J. I., Sailer M., Thompson A. J., Miller D. H.*: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 346, 158–164 (2002).
- [27] *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.*

- Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis. Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 50, 121–127 (2001).
- [28] O. Aktas, M. P. Wattjes, M. Stangel, H.-P. Hartung: Diagnose der Multiplen Sklerose: Revision der McDonald-Kriterien 2017. *Der Nervenarzt* (2018).
- [29] Diener H.-C., Weimer C.: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012 Onlineversion: Stand Jan. 2012, Ergänzt Aug. 2014.
- [30] Montalban X., Gold R., Thompson A. J., Otero-Romero S., Amato M. P., Chandraratna D., Clanet M., Comi G., Derfuss T., Fazekas F., Hartung H. P., Havrdova E., Hemmer B., Kappos L., Liblau R., Lubetzki C., Marcus E., Miller D. H., Olsson T., Pilling S., Selmaj K., Siva A., Sorensen P. S., Sormani M. P., Thalheim C., Wiendl H., Zipp F.:ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24, 96–120 (2018).
- [31] Gemmel C., Haas J., Harzheim M., et al.: Pathophysiologisch ansetzende Therapie. In: Schmidt R. Hoffmann F.: *Multiple Sklerose*. Elsevir, Urban & Fischer, München (2012).
- [32] Young I. R., Hall A. S., Pallis C. A., Legg N. J., Bydder G. M., Steiner R. E.: Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet (London, England)* 2, 1063–1066 (1981).
- [33] Weishaupt D., Köchli V. D., Marinček B.: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2014).
- [34] Trepel M.: *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* ; [mit dem Plus im Web]. Elsevier Urban & Fischer, München (2009).
- [35] Chiaravalloti N. D., DeLuca J.: Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 7, 1139–1151 (2008).
- [36] Damjanovic D., Valsasina P., Rocca M. A., Stromillo M. L., Gallo A., Enzinger C., Hulst H. E., Rovira A., Muhlert N., Stefano N. de, Bisecco A., Fazekas F., Arévalo M. J., Yousry T. A., Filippi M.: Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS. A Multicenter Study. *AJNR. American journal of neuroradiology* 38, 18–24 (2017).
- [37] Rao S. M., Leo G. J., Bernardin L., Unverzagt F.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41, 685–691 (1991).
- [38] Amato M. P., Bartolozzi M. L., Zipoli V., Portaccio E., Mortilla M., Guidi L., Siracusa G., Sorbi S., Federico A., Stefano N. de: Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 63, 89–93 (2004).
- [39] Wybrecht D., Reuter F., Pariolaud F., Zaaoui W., Le Troter A., Rico A., Confort-Gouny S., Soulier E., Guye M., Maarouf A., Ranjeva J.-P., Pelletier J., Audoin B.: New brain

- lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis. A ten-year longitudinal study. *PLoS one* 12, e0184650 (2017).
- [40] Amato M. P., Ponziani G., Pracucci G., Bracco L., Siracusa G., Amaducci L.: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology* 52, 168–172 (1995).
- [41] Nourbakhsh B., Nunan-Saah J., Maghzi A.-H., Julian L. J., Spain R., Jin C., Lazar A., Pelletier D., Waubant E.: Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. *Multiple sclerosis and related disorders* 5, 47–52 (2016).
- [42] Winkelmann A., Engel C., Apel A., Zettl U. K.: Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology* 254 Suppl 2, ll35-42 (2007).
- [43] DeLuca G. C., Yates R. L., Beale H., Morrow S. A.: Cognitive impairment in multiple sclerosis. Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 25, 79–98 (2015).
- [44] Calabrese P., Kalbe E., Kessler J.: Ein neuropsychologisches Screening zur Erfassung kognitiver Störungen bei MS-Patienten - Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). *psychoneuro* 30, 384–388 (2004).
- [45] Sonnevile L. M. J. de, Boringa J. B., Reuling I. E. W., Lazeron R. H. C., Adèr H. J., Polman C. H.: Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 40, 1751–1765 (2002).
- [46] Mainero C., Pantano P., Caramia F., Pozzilli C.: Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. Insights from functional MRI studies. *Journal of the neurological sciences* 245, 93–98 (2006).
- [47] Urbanek C., Weinges-Evers N., Bellmann-Strobl J., Bock M., Dörr J., Hahn E., Neuhaus A. H., Opgen-Rhein C., Ta T. M. T., Herges K., Pfueller C. F., Radbruch H., Wernecke K. D., Ohlraun S., Zipp F., Dettling M., Paul F.: Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16, 93–99 (2010).
- [48] Geurts J. J. G., Bö L., Roosendaal S. D., Hazes T., Daniëls R., Barkhof F., Witter M. P., Huitinga I., van der Valk P.: Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 66, 819–827 (2007).
- [49] Haider L., Simeonidou C., Steinberger G., Hametner S., Grigoriadis N., Deretzi G., Kovacs G. G., Kutzelnigg A., Lassmann H., Frischer J. M.: Multiple sclerosis deep grey matter. The relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85, 1386–1395 (2014).
- [50] Vercellino M., Masera S., Lorenzatti M., Condello C., Merola A., Mattioda A., Tribolo A., Capello E., Mancardi G. L., Mutani R., Giordana M. T., Cavalla P.: Demyelination,

- inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 68, 489–502 (2009).
- [51] Dutta R., Chang A., Doud M. K., Kidd G. J., Ribaldo M. V., Young E. A., Fox R. J., Staugaitis S. M., Trapp B. D.: Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. *Annals of neurology* 69, 445–454 (2011).
- [52] Bergsland N., Horakova D., Dwyer M. G., Dolezal O., Seidl Z. K., Vaneckova M., Krasensky J., Havrdova E., Zivadinov R.: Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology* 33, 1573–1578 (2012).
- [53] Koenig K. A., Sakaie K. E., Lowe M. J., Lin J., Stone L., Bermel R. A., Beall E. B., Rao S. M., Trapp B. D., Phillips M. D.: Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornical diffusion measures in multiple sclerosis. *Magnetic resonance imaging* 32, 354–358 (2014).
- [54] Cifelli A., Arridge M., Jezzard P., Esiri M. M., Palace J., Matthews P. M.: Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 52, 650–653 (2002).
- [55] Brass S. D., Benedict R. H. B., Weinstock-Guttman B., Munschauer F., Bakshi R.: Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 12, 437–444 (2006).
- [56] Rocca M. A., Amato M. P., Stefano N. de, Enzinger C., Geurts J. J., Penner I.-K., Rovira A., Sumowski J. F., Valsasina P., Filippi M.: Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 14, 302–317 (2015).
- [57] Mainero C., Caramia F., Pozzilli C., Pisani A., Pestalozza I., Borriello G., Bozzao L., Pantano P.: fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage* 21, 858–867 (2004).
- [58] Penner I.-K., Rausch M., Kappos L., Opwis K., Radü E. W.: Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of neurology* 250, 461–472 (2003).
- [59] Kurtzke J. F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452 (1983).
- [60] Krupp L. B.: The Fatigue Severity Scale. *Archives of Neurology* 46, 1121 (1989).
- [61] Reske D., Pukrop R., Scheinig K., Haupt W. F., Peteret H.-F.: Messbarkeit von Fatigue bei multipler Sklerose mithilfe standardisierter Methoden im deutschsprachigen Raum. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 74, 497–502 (2006).
- [62] Kuhner C., Burger C., Keller F., Hautzinger M.: Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Der Nervenarzt* 78, 651–656 (2007).

- [63] *Schneider F., Härter M., Schorr S.*: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Springer Berlin; Springer, Berlin 2016.
- [64] *Ishigami Y., Klein R. M.*: Repeated measurement of the components of attention using two versions of the Attention Network Test (ANT): stability, isolability, robustness, and reliability. *Journal of neuroscience methods* 190, 117–128 (2010).
- [65] *Fan J., McCandliss B. D., Sommer T., Raz A., Posner M. I.*: Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of cognitive neuroscience* 14, 340–347 (2002).
- [66] *Posner M. I.*: Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129, 193–199 (2008).
- [67] *Filardi M., Pizza F., Tonetti L., Antelmi E., Natale V., Plazzi G.*: Attention impairments and ADHD symptoms in adult narcoleptic patients with and without hypocretin deficiency. *PloS one* 12, e0182085 (2017).
- [68] *Shah S. A., Goldin Y., Conte M. M., Goldfine A. M., Mohamadpour M., Fidalì B. C., Cicerone K., Schiff N. D.*: Executive attention deficits after traumatic brain injury reflect impaired recruitment of resources. *NeuroImage. Clinical* 14, 233–241 (2017).
- [69] *Sommerfeldt S. L., Cullen K. R., Han G., Fryza B. J., Hourì A. K., Klimes-Dougan B.*: Executive Attention Impairment in Adolescents With Major Depressive Disorder. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53* 45, 69–83 (2016).
- [70] *Hughes A. M., Hirsch C. R., Nikolaus S., Chalder T., Knoop H., Moss-Morris R.*: Cross-Cultural Study of Information Processing Biases in Chronic Fatigue Syndrome. Comparison of Dutch and UK Chronic Fatigue Patients. *International journal of behavioral medicine* 25, 49–54 (2018).
- [71] *Ishigami Y., Fisk J. D., Wojtowicz M., Klein R. M.*: Repeated measurement of the attention components of patients with multiple sclerosis using the Attention Network Test-Interaction (ANT-I): stability, isolability, robustness, and reliability. *Journal of neuroscience methods* 216, 1–9 (2013).
- [72] *Xuan B., Mackie M.-A., Spagna A., Wu T., Tian Y., Hof P. R., Fan J.*: The activation of interactive attentional networks. *NeuroImage* 129, 308–319 (2016).
- [73] *Winkler A. M., Ridgway G. R., Webster M. A., Smith S. M., Nichols T. E.*: Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage* 92, 381–397 (2014).
- [74] *Winkler A. M., Ridgway G. R., Douaud G., Nichols T. E., Smith S. M.*: Faster permutation inference in brain imaging. *NeuroImage* 141, 502–516 (2016).

-
- [75] *Jenkinson M., Bannister P., Brady M., Smith S.*: Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 17:2, 825–841 (2002).
- [76] *Smith S. M.*: Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping* 17, 143–155 (2002).
- [77] *Jenkinson M., Smith S.*: A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis* 5, 143–156 (2001).
- [78] *Andersson J. L. R., Jenkinson M., Smith S. M.*: Non-linear optimisation, FMRIB technical report TR07JA1 (2007).
- [79] *Andersson J. L. R., Jenkinson M., Smith S. M.*: Non-linear registration, aka Spatial normalisation, FMRIB technical report TR07JA2 (2007).
- [80] *Woolrich M. W., Ripley B. D., Brady M., Smith S. M.*: Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *NeuroImage* 14, 1370–1386 (2001).
- [81] *Schmidt P., Schmid V.*: Bayesian inference for structured additive regression models for large-scale problems with applications to medical imaging, München 2017.
- [82] *Schmidt P., Gaser C., Arsic M., Buck D., Förchler A., Berthele A., Hoshi M., Ilg R., Schmid V. J., Zimmer C., Hemmer B., Mühlau M.*: An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage* 59, 3774–3783 (2012).
- [83] *Kujala P., Portin R., Revonsuo A., Ruutiainen J.*: Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 59, 77–82 (1995).
- [84] *Firbank M. J., O'Brien J. T., Taylor J. P.*: Long reaction times are associated with delayed brain activity in lewy body dementia. *Human brain mapping* 39, 633–643 (2018).
- [85] *Sanfilippo M. P., Benedict R. H. B., Weinstock-Guttman B., Bakshi R.*: Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 66, 685–692 (2006).

11 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Idstein, 01.10.2020


Unterschrift

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu allererst bedanke ich mich bei Prof. Dr. M. Berghoff für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung, seine umfassende Betreuung, für seine stete Erreichbarkeit und seine Hilfestellung diese Arbeit zu vollenden.

Ein sehr großes Dankeschön auch an meine Betreuerin Dr. B. Günther für die hervorragende Unterstützung und freundschaftliche Zusammenarbeit während der gesamten Zeitdauer dieser Arbeit.

Ganz besonderen Dank auch an Dr. B. Walter und Dr. J. Sommer für die großartige Unterstützung bei der Auswertung dieser Arbeit.

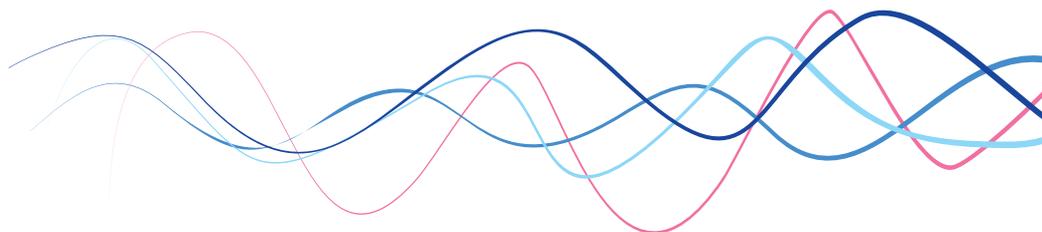
Dem gesamten Team des Bender Instituts of Neuroimaging ein großes Dankeschön, besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. U. Ott und Dr. C. Blecker für ihren Einsatz bei der Datenerhebung und die Hilfestellung bei allen technischen Angelegenheiten.

Für die Rekrutierung der Patienten danke ich Frau Bechtel.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an alle Patienten, Freunde und Bekannte, die sich die Zeit genommen haben und sich als Proband zur Verfügung gestellt haben; ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner ganzen Familie und meinen wirklich guten Freunden für die bedingungslose Unterstützung herzlich bedanken.

Zu guter Letzt der Dank an meinen Mann Sebastian, der alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit mit durchlebt hat und immerwährend motivierend sowie geduldig zur Seite stand.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6889-9

