

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG- EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Herr Prof. Dr. med. Jens Fiehler

## **Korrelation der T1- Relaxationszeit gemessen in der MP2RAGE- Sequenz mit der klinischen Beeinträchtigung bei Multiple Sklerose- Patienten**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Isabelle Jeanette Hartrampf  
aus Düsseldorf

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.01.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Manuel Friese**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Susanne Gellißen**

*Für meinen Großvater*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zielsetzung der Dissertation .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
2.1 Multiple Sklerose .....	9
2.1.1 Epidemiologie .....	9
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der MS .....	9
2.1.3 Pathophysiologie der MS .....	10
2.1.4 MS- Symptome und Verläufe .....	11
2.1.5 Diagnose der MS .....	12
2.1.5.1 McDonald Kriterien .....	13
2.1.5.2 Klinisches Erscheinungsbild der MS .....	14
2.1.5.3 Labor- und Liquordiagnostik .....	14
2.1.5.4 Bildgebung .....	15
2.1.5.4.1 Konventionelle Bildparameter .....	16
2.1.5.4.2 Quantitative Bildparameter .....	17
2.1.5.4.3 T1- Relaxometrie .....	18
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
3.1 Studienkollektiv .....	20
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden .....	20
3.2 Klinische Beurteilung der MS- Patienten .....	21
3.2.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS) .....	21
3.2.2 9- Hole- Peg- Test (9HPT) .....	22
3.2.3 25- Feet- Walking- Test (25FWT) .....	23
3.2.4 Symbol- Digit- Modalities- Test (SDMT) .....	24
3.3 MRT- Bildgebung .....	26
3.3.1 Bildanalyse- Segmentierung und Registrierung .....	26
3.3.1.1 Segmentierung der MS- Läsionen .....	28
3.3.1.2 Bestimmung der Hirnvolumina .....	30
3.3.2 Segmentierung des Hirnparenchyms .....	31
3.3.2.1 Weiße Substanz/ NAWM .....	31
3.3.2.2 Graue Substanz- Kortex und Thalamus .....	31

3.3.2.3 MP2RAGE- Sequenzen mit T1RT- Masken .....	32
3.4 Statistische Analyse .....	33
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
4.1 Demographische Ergebnisse .....	35
4.2 Ergebnisse der klinischen Testung .....	35
4.2.1 Ergebnisse EDSS.....	36
4.2.2 Ergebnisse 9HPT .....	36
4.2.3 Ergebnisse 25FWT .....	37
4.2.4 Ergebnisse SDMT .....	37
4.2.5 Zusammenfassung der klinischen Testung.....	38
4.3 Vergleichsanalyse.....	38
4.3.1 Konventionelle Bildparameter- Hirnvolumina und Läsionslast .....	38
4.3.2 T1- Relaxationszeiten .....	39
4.4 Korrelationsanalysen .....	40
4.4.1 Konventionelle Bilddaten und die klinische Beeinträchtigung von MS- Patienten.....	40
4.4.2 T1- Relaxationszeit und die klinische Beeinträchtigung von MS- Patienten.....	41
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>44</b>
5.1 Konventionelle Bildmarker.....	44
5.2 T1- Relaxometrie- Vergleichsanalyse .....	46
5.3 T1- Relaxometrie- Korrelationsanalyse.....	49
5.4 Fehlerquellen und Limitationen .....	51
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>7. Summary and conclusion .....</b>	<b>54</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>76</b>

<b>11. Lebenslauf</b> .....	<b>77</b>
<b>12. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>78</b>

## 1. Zielsetzung der Dissertation

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nimmt in der Diagnostik und dem Therapiemonitoring der Multiplen Sklerose (MS) einen hohen Stellenwert ein, da sie mittels T1- und T2- gewichteter Sequenzen die entzündlichen Läsionen der Erkrankung darstellen kann. Jedoch zeigen vorausgegangene Studien nur geringe Assoziationen zwischen diesen Bildparametern und der klinischen Beeinträchtigung der Erkrankten. Dies wird auch als „klinisch- radiologisches Paradoxon“ bezeichnet (Papadopoulou et al. 2013, Barkhof 2002). Im Gegensatz hierzu zeigen quantitative Bildparameter, wie z.B. Hirnvolumina, Diffusionsparameter oder die T1- und T2- Zeiten im Gehirngewebe bei MS- Erkrankten, vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Assoziation mit der klinischen Beeinträchtigung von MS- Patienten (Filippi und Agosta 2010). Besonders die Messung der T1- Relaxationszeiten (T1RTs) in der weißen und grauen Substanz hilft hierbei subtile Veränderungen des Gehirngewebes darzustellen, die durch die konventionellen MR- Sequenzen nicht erfasst werden können (Kober et al. 2012).

Des Weiteren zeigen frühere Studien, dass Veränderungen der grauen Substanz und hier insbesondere die verlängerten T1RTs des Kortex stärker mit den klinischen Beeinträchtigungen der Patienten korrelieren als solche der weißen Substanz (Filippi et al. 2012, Amato et al. 2007).

Ziel dieser Studie ist es daher neu etablierte, quantitative MR- Sequenzen, im Fall dieser Studie die MP2RAGE- Sequenz, einzusetzen, um einerseits die durch die gemessenen T1RTs subtilen Veränderungen der weißen und grauen Substanz bei einer Gruppe von MS- Erkrankten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv zu detektieren und zu quantifizieren sowie andererseits, diese Veränderungen mit den klinischen Beeinträchtigungen der MS- Patienten zu korrelieren.

Zusätzlich werden die konventionellen Bildparameter, wie z.B. die T2- Läsionsanzahl/ -volumen oder Volumina der weißen und grauen Substanz, mit den klinischen Beeinträchtigungen der Patienten korreliert und mit den Ergebnissen der T1RT- Analyse verglichen.

Wir formulieren hierbei zum einen die Hypothese, dass die T1- Relaxometrie diffuse pathologische Veränderungen der weißen und grauen Substanz bei MS- Patienten abbilden kann und zum anderen, dass die T1RT in der normal erscheinenden grauen und weißen Substanz besser mit den kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten korreliert als die konventionellen Bildparameter es vermögen.



## 2. Einleitung

### 2.1 Multiple Sklerose

#### 2.1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, meist progressive Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die klinisch durch den Verlust motorischer, sensorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet ist (Karussis 2014). Sie ist eine der häufigsten Ursachen für kognitive und motorische Beeinträchtigungen junger Erwachsener weltweit (Kingwell et al. 2013, Nicholas und Rashid 2013, Oh et al. 2018). Besonders in Regionen mit hohen Breitengraden wie z.B. Nordamerika und Europa zeigt sie eine hohe Prävalenz (>100/ 100.000 Einwohnern) im Vergleich zu Zonen mit niedrigeren Breitengraden wie z.B. Asien oder Südafrika (2/ 100.000 Einwohnern) (Kingwell et al. 2013, Leray et al. 2016). Weltweit geht man von einer Prävalenz von über 2 Millionen Betroffenen aus (GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group 2017). Insgesamt zeigen Frauen mit einem Verhältnis von 3:1 ein erhöhtes Risiko an einer MS zu erkranken (Orton et al. 2006). Der Krankheitsbeginn ist variabel, liegt jedoch hauptsächlich in der Altersspanne zwischen 20 bis 40 Jahren (Nicholas et al. 2013).

#### 2.1.2 Ätiologie und Pathogenese der MS

Die Ätiologie der Krankheit ist bis dato nicht vollständig geklärt, jedoch lässt sich eine allgemeine Evidenz für ein autoimmunes Geschehen annehmen (Nicholas und Rashid 2013). Genetische Prädispositionen mit familiärer Häufung und einem erhöhten Erkrankungsrisiko bei Genmutationen im Allel des Humanen Leukozytenantigen- Systems (HLA- System) (Dyment et al. 2004) und Umweltfaktoren wie Vitamin D- Mangel (Munger et al. 2004) sowie bakterielle und virale Infektionen (z.B. Epstein Barr- Virus) (Tarlinton et al. 2020) tragen wahrscheinlich zu einem erhöhtem Erkrankungsrisiko bei.

Der strukturelle Schaden des ZNS bei der MS resultiert in einem komplexen und dynamischen Zusammenspiel zwischen dem Immunsystem, den Gliazellen und den Neuronen und manifestiert sich in der Akutphase in Form von herdförmigen

Inflammationen (MS- Läsionen) insbesondere in der perivaskulären weißen Substanz. Prädilektionsstellen sind hierbei das juxtakortikale und periventrikuläre Marklager, der Hirnstamm, das Kleinhirn und das Rückenmark (Lassmann 2018). Die Läsionen betreffen jedoch ebenfalls die graue Substanz: Im Kortex, den Basalganglien, dem Hirnstamm und ebenfalls in der grauen Substanz des Rückenmarks können MS- Läsionen auftreten (Lassmann et al. 2007, Brownell und Hughes 1962).

Mehrere Hypothesen bezüglich der Pathogenese wurden hierbei formuliert, die sowohl von einer peripheren als auch von einer zentralen, T- Zell vermittelten Genese ausgehen. In jüngeren Studien ergaben sich jedoch auch Hinweise auf eine B- Zell induzierte Genese (Comi et al.2021, Disanto et al. 2012, Hauser et al. 2008, Segal et al. 2008). Da die MS jedoch ein sehr heterogenes klinisches Bild aufweist, gestaltet sich die Suche nach einem einzigen Zielantigen und somit auch nach möglichen Therapieansätzen als schwierig (Hohlfeld und Wekerle 2004). So vielfältig die aufgestellten Theorien jedoch auch sind, münden sie doch in einem gemeinsamen Endpunkt: Bei der MS zeigt sich eine strukturelle Zerstörung des ZNS beginnend mit der Demyelinisierung der Nervenfasern bis hin zu einer Destruktion der Axone und Neuronen (Sauer et al. 2013).

### 2.1.3 Pathophysiologie der MS

Charakteristisch für die Pathophysiologie der MS ist in der Akutphase die Formation von perivaskulären Läsionen im ZNS. Diese werden durch entzündliche Infiltrate, die überwiegend aus zytotoxischen CD8+ T- Lymphozyten, jedoch auch aus B- Lymphozyten, Makrophagen und aus aktivierter Mikroglia bestehen, gebildet und rufen eine fokale Entzündungsreaktion (Inflammation) hervor. Es resultieren vaskuläre Ödeme mit Zerstörung der Myelinscheiden und der Oligodendrozyten (Lassmann 2013, Neumann et al. 2002).

Die Inflammationen sind im MRT als abgrenzbare, ovaläre Läsionen gut sichtbar. Allerdings betreffen sie ebenfalls die normal erscheinende weiße Substanz (englisch: normal appearing white matter= NAWM) und können im fortschreitenden Prozess durch diffuse Inflammationsprozesse mit Aktivierung der Mikroglia zu

axonalen Schädigungen und Verlusten (Kutzelnigg et al. 2005) sowie zur Ausbildung von Gliosen und flüssigen Nekrosen der Läsionen führen (Bitsch et al. 2001).

Nach Abklingen der aktiven Entzündung können Reparaturmechanismen in den betroffenen Regionen einsetzen und zu einer Remyelinisierung der Nervenfasern führen. Die Inflammation kann jedoch auch ohne Remyelinisierung beendet werden (chronisch inaktive Läsion) oder es besteht eine chronische Entzündung mit stetiger, langsamer Demyelinisierung fort (englisch: smoldering lesion= schwelende Läsion). Welche Faktoren über das langfristige Schicksal der MS- Läsionen entscheiden, ist bis dato nicht geklärt (Reich et al. 2018).

Myelin ist nicht nur exklusiv in der weißen Substanz zu finden. Demyelinisierungsprozesse können bei der MS ebenfalls in der grauen Substanz stattfinden und sowohl Läsionen als auch diffuse Entzündungsprozesse im Kortex generieren (Wang et al. 2015). Ebenfalls kann es zu Demyelinisierungen der tiefen grauen Substanz, z.B. des Thalamus, kommen (Filippi et al. 2012).

Während die Inflammationsphase durch die Entstehung neuer, demyelinisierender MS- Läsionen gekennzeichnet ist, zeichnet sich die anschließende Phase vor allem durch eine diffuse Atrophie der grauen und weißen Substanz aus (Miller et al. 2002).

#### 2.1.4 MS- Symptome und Verläufe

Die klinischen Manifestationen der MS zeigen sich heterogen. Die Beschwerden beruhen im Frühstadium auf der Demyelinisierung von Nervenfasern und den axonalen Schädigungen der weißen Substanz im Gehirn und Rückenmark (Evangelou et al. 2000). Hierdurch entstehen Läsionen, die sensorische und/ oder motorische sowie kognitive Beeinträchtigungen zur Folge haben können. Ebenfalls zeigen sich bereits früh zu Krankheitsbeginn degenerative Prozesse der weißen und grauen Substanz, die zu klinischen und insbesondere kognitiven Beschwerden führen können (Jacobsen et al. 2014).

Die Erkrankung verläuft in der Vielzahl der Fälle initial schubförmig. Hierbei ist das klinische Erscheinungsbild abhängig von der Lokalisation der entzündlichen Läsion. Primäre Beschwerden können Sehstörungen im Rahmen einer Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen oder chronische Erschöpfbarkeit (Fatigue) sein. Auch andere Symptome wie motorische Störungen mit Kraftminderung bis hin zur Ataxie, zerebelläre Symptome (Charcot- Trias), vegetative Symptome, Schmerzen und kognitive bis psychische Defizite können sich bei der MS frühzeitig manifestieren. Die Symptome treten typischerweise akut oder subakut auf und dauern länger als 24 Stunden an. In den meisten Fällen aggravieren die Beschwerden über Tage bis Wochen und bilden sich anschließend nahezu komplett zurück. Konträr hierzu können die Symptome jedoch auch langsamer auftreten und persistieren. Entsprechend dieser Erscheinungsbilder wird die MS in drei klinische Subtypen klassifiziert:

- Schubförmig remittierende MS (englisch: relapsing- remitting multiple sclerosis= RRMS): charakterisiert durch das Auftreten neurologischer Dysfunktionen im Rahmen von Schüben mit vollständiger oder unvollständiger Rückbildung, jedoch ohne Befundverschlechterung zwischen den Schüben
- Primär progressive MS (englisch: primary- progressive multiple sclerosis= PPMS): charakterisiert durch eine progrediente Beeinträchtigung seit Krankheitsbeginn ohne vorherigen, schubförmigen Verlauf
- Sekundär progressive MS (englisch: secondary- progressive multiple sclerosis= SPMS): charakterisiert durch progrediente Beeinträchtigungen mit oder ohne aufgesetzten Schüben nach vorherigem, schubförmigem Verlauf (Nicholas und Raschid 2013).

#### 2.1.5 Diagnose der MS

Die MS ist eine Ausschlussdiagnose. Sie darf nur gestellt werden, wenn keine andere Ursache die vorliegenden Befunde besser erklären kann (Berthele und Hemmer 2021). Für die Diagnose der MS werden sowohl das klinische

Erscheinungsbild, laborchemische Parameter, inklusive die der Liquoranalyse, sowie die Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) integriert.

### 2.1.5.1 McDonald Kriterien

Um die Krankheit möglichst frühzeitig mit hoher Sensitivität und Spezifität zu diagnostizieren wurden 2001 erstmalig die McDonald- Kriterien von einem Expertengremium verfasst (McDonald et al. 2001). Im weiteren Verlauf wurden diese Kriterien mehrfach überarbeitet und angepasst, wobei die letzte Revision 2017 erfolgte (Thompson et al. 2018). Die Kriterien, die aus dem klinischen Erscheinungsbild, dem Bildbefund sowie den laborchemischen Parametern abgeleitet werden können, beschäftigen sich vor allem mit der örtlichen und zeitlichen Dissemination (englisch: dissemination in space = DIS, dissemination in time= DIT) der MS- Läsionen, sprich der Entwicklung der Läsionen in unterschiedlichen ZNS- Regionen sowie ihrer Entwicklung im zeitlichen Verlauf. Eine zunehmend bedeutende Rolle nimmt hierbei die kontrastmittelgestützte MRT zu Beginn der Erkrankung zur Diagnosestellung und im weiteren Verlauf zum Therapiemonitoring ein (Thompson et al. 2018).

Schübe	Klinisch objektivierbare Läsion(en)	Erforderliche Zusatzbefunde
≥ 2	≥ 2	Keine weiteren
	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion oder DIS im MRT ODER Schub eine andere Lokalisation betreffend
1	≥ 2	DIT: weiterer Schub oder Nachweis von DIT im MRT ODER Nachweis liquorspezifischer, oligoklonaler Banden
	1	Nachweis von DIS und DIT

Abbildung 1) Tabellarische Darstellung der McDonald Kriterien

DIS= dissemination in space (englisch)= örtliche Dissemination, DIT= dissemination in time (englisch)= zeitliche Dissemination

### 2.1.5.2 Klinisches Erscheinungsbild der MS

Erforderlich ist eine ausführliche Anamnese, um die zeitliche Dynamik der Beschwerden und Hinweise auf zurückliegende Schübe erfassen zu können. Zusätzlich ist eine umfassende neurologische Untersuchung obligat. Ihr Ziel ist die Objektivierung zentral neurologischer Defizite sowie das Überprüfen häufiger MS-Symptome vor allem im Hinblick auf die örtliche Dissemination der ZNS- Läsionen. Als weitere Hilfsmittel können elektrophysiologische Untersuchungen, wie z.B. die Erfassung von visuell evozierten Potentialen, dienen.

Zur systematischen Erfassung und Klassifizierung des Schweregrads der Beeinträchtigung bezogen auf ein neurologisches Funktionssystem sowie zur Verlaufsbeurteilung dienen Scoring- Instrumente wie zum Beispiel die Expanded Disability Status Scale (EDSS) oder auch der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).

### 2.1.5.3 Labor- und Liquordiagnostik

Die laborchemische Analyse von Patientenserum hat ihren Stellenwert vor allem als Differentialdiagnostikum. Hierbei empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie zwingend die Borrelien- Serologie und das Treponema Pallidum- Hämagglutinations- Assay (TPHA) als Basisuntersuchungen durchzuführen (Berthele und Hemmer 2021).

Die Liquordiagnostik stützt vor allem den Verdacht auf eine chronisch- entzündliche ZNS- Erkrankung und hat bei Diagnosestellung einer MS einen prognostischen Wert. Geprüft wird hierbei die intrathekale Produktion von IgG- Antikörpern mittels Agarelektrophorese. Die Untersuchung wird parallel im Liquor und im Serum des Patienten durchgeführt. Sie wird als positiv gewertet, wenn oligoklonale Banden des IgG- Subtyps in der Liquorprobe, nicht jedoch im Serum erscheinen und somit die intrathekale Produktion der Antikörper nachweist.

Oligoklonale Banden in der Liquoranalyse können als Diagnosekriterium eine fehlende zeitliche Dissemination im MRT ersetzen (s. McDonald Kriterien). Jedoch besitzen sie neben ihrer hohen Sensitivität nur eine geringe Spezifität, da sie auch

bei weiteren chronischen ZNS- Infektionen nachgewiesen werden können (Carta et al. 2022, Zeman et al. 1993).

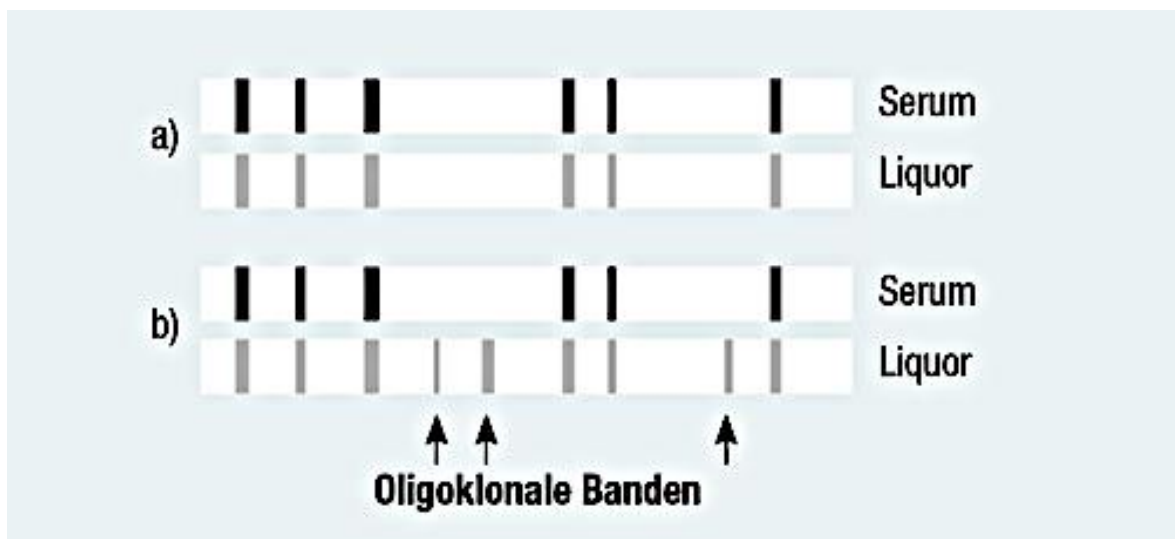


Abbildung 2) Oligoklonale Banden in der Agarelektrophorese

- a) Ergebnis einer Agarelektrophorese ohne den Nachweis von oligoklonaler Banden
- b) Ergebnis einer Agarelektrophorese mit oligoklonalen im Liquor als Nachweis der intrathekalen IgG- Produktion, jedoch nicht im Serum

Quelle der Abbildung: Online im Internet unter der URL: [https://www.neurologie-hennef.de/liquor\\_diagnostik.html](https://www.neurologie-hennef.de/liquor_diagnostik.html) (Stand 22.02.2023, 08:10 Uhr)

#### 2.1.5.4 Bildgebung

Eine große Bedeutung für die Diagnose der MS nimmt weiterhin die MRT als bildgebendes Verfahren ein. Bei dem klinischen Verdacht auf die Erkrankung wird hierbei aktuell eine kontrastmittelgestützte MRT des Gehirns sowie des Rückenmarks empfohlen (Wattjes et al. 2021). Somit können bereits in der initialen Bildgebung die Kriterien für die örtliche und zeitliche Dissemination erfüllt und die Diagnose der MS anhand der 2017 revidierten McDonald- Kriterien gestellt werden. Abbildung 3) verdeutlicht die Definition der DIS und DIT im MRT.

DIS	DIT
1 Läsion in 2 von 4 Regionen:	Zeitgleich anreichernde und nicht anreichernde Läsionen
periventrikulär	Neue Läsion (T2- oder KM- anreichernd) im Verlaufs- MRT
juxtakortikal	
infratentoriell	DIS und spezifische oligokolonale Banden
spinal	

Abbildung 3) Tabellarische Darstellung der örtlichen und zeitliche Dissemination im MRT nach den 2017 revidierten McDonald- Kriterien

DIS= dissemination in space (englisch)= örtliche Dissemination, DIT= dissemination in time (englisch)= zeitliche Dissemination, periventrikuläre, juxtakortikal, infratentoriell und spinal bezeichnen Prädelektionsstellen der Läsionen im MR, KM= Kontrastmittel

#### 2.1.5.4.1 Konventionelle Bildparameter

Eine MS- Läsion ist als fokale Hyperintensität in T2- (oder PD-) gewichteten Sequenzen definiert, die eine runde bis ovoide Form größer als drei Millimeter aufweist (Filippi et al. 2019). Wie bereits erläutert, dienen T2- sowie kontrastmittelaufnehmende Läsionen zur Diagnosestellung der MS. Des Weiteren stellen sie einen Verlaufsparemeter dar und können als Kontrollparameter bei eingeleiteter Therapie fungieren (Wattjes et al. 2015). T2- Läsionen weisen jedoch ein breites Spektrum an zugrundeliegenden, histopathologischen Veränderungen des Hirngewebes auf. Diese reichen von ödematösen Prozessen oder geringer Demyelinisierung bis hin zu Gewebsnekrosen (Laule et al. 2006). Eine gering höhere Spezifität für Demyelinisierung, axonale Schädigung und Gewebeschaden weisen nicht- anreichernde, T1- hypointense Läsionen auf, welche auch als „black holes“ bezeichnet werden (Bitsch et al. 2001). Jedoch konnte in histopathologischen Studien auch bei diesen Läsionen eine pathologische Diversität festgestellt werden (Jonkman et al. 2015).

Mithilfe konventioneller MR- Sequenzen, wie z.B. hochauflösenden, dreidimensionalen, T1- gewichteten Sequenzen kann ebenfalls der Grad der Hirnatrophie bestimmt werden. Die Atrophie des Gehirnparenchyms und insbesondere der grauen Substanz spiegeln jedoch nur die Spätstadien der degenerativen Prozesse der MS wider und liefern keine fundiertere Informationen über die ursächlichen, histopathologischen Prozesse.



Letztlich ist zusammenzufassen, dass konventionelle MR- Parameter, d.h. T2- und kontrastmittelaufnehmende Läsionen, black holes und Hirnatrophie nur wenig Informationen über die mikrostrukturellen Prozesse in den MS- Läsionen liefern und konventionelle MR- Sequenzen insensitiv gegenüber milden Demyelinisierungsprozessen und axonalen Schäden in der normal erscheinenden weißen und grauen Substanz sind (Luchicchi et al. 2021). Die konventionellen Bildparameter erfassen nur mäßig die zugrundeliegenden histopathologischen Veränderungen.

Zudem zeigt sich nur eine schwache Korrelation dieser Parameter mit der klinischen Beeinträchtigung der Patienten, d.h. ein Patient mit erhöhter Läsionslast im Gehirn muss klinisch nicht schwerer betroffen sein als ein Erkrankter mit geringerer Läsionslast (Barkhof 2002). Dieses Phänomen wird auch häufig als klinisch-radiologisches Paradoxon der MS bezeichnet. Unter diesen Vorbehalten bedarf es demnach weiterer, bildmorphologischer Marker um das klinisch- radiologische Paradoxon der MS zu entschlüsseln.

Um abseits der konventionellen Bildparameter auch subtile und zum Teil auch subklinische, pathologische Prozesse zu detektieren, helfen quantifizierbare Bildparameter der weißen und grauen Substanz. Diese Parameter können primär mittels quantitativen MR- Sequenzen bestimmt werden, jedoch können sie ebenfalls aus den konventionellen MRT- Sequenzen abgeleitet werden (u.a. aus isotropen 3D T1- gewichteten Sequenzen) (Filippi und Agosta 2010).

#### 2.1.5.4.2 Quantitative Bildparameter

Die quantitative MR- Bildgebung beruht auf dem Prinzip mittels selektiver Signalakquirierung und -messung bestimmte Strukturen im Gehirn (z.B. freies Wasser, Myelingehtalt oder Axondichte) besser erfassen und quantifizieren zu können. Diese quantitativen MR- Techniken, wie z.B. das Diffusion Tensor Imaging (DTI), Magnetisation Transfer Imaging (MIT) oder die T1- und T2- Relaxometrie, zeigen vielversprechende Resultate, um genauere Einblicke in die histopathologischen Prozesse von MS- Läsionen oder der NAWM zu erhalten.

Mithilfe ihrer Anwendung konnte die Korrelation zwischen den Bildbefunden und der klinischen Beeinträchtigung der MS- Patienten verbessert werden (Hagiwara et al. 2017, Blystad et al. 2016, Thaler et al. 2015, Wang et al. 2015, Inglese 2011).

Im Weiteren soll genauer auf die T1- Relaxometrie eingegangen werden, welche eine zentrale Rolle in der von uns durchgeführten Studie einnimmt.

#### 2.1.5.4.3 T1- Relaxometrie

Die T1- Relaxometrie erfasst die Rückkehr in die longitudinale Magnetisierung von angeregten Spins in einem Gewebe und misst damit seine T1- Relaxationszeit (englisch: T1- Relaxation Time= T1RT). Die drei Hauptkomponenten im Gehirngewebe, die Einfluss auf die T1RT haben, sind Myelin, Eisen und Wasser (Stüber et al. 2014). Insbesondere hat sich gezeigt, dass die T1RT in MS- Läsionen sowie der NAWM mit dem Myelingehtalt sowie dem Grad der axonalen Schädigung assoziiert sind (Mottershead et al. 2003).

Ebenfalls weist die T1- Relaxometrie eine hohe Genauigkeit auf, um fokale Läsionen der weißen und grauen Substanz bei MS- Erkrankten im Gehirn zu diskriminieren (Kober et al. 2012) und kann eine patientenindividuelle Einschätzung bezüglich seiner zerebralen Gewebeschädigung sowie diffusen histopathologischen Prozesse der weißen und grauen Substanz ermöglichen (Bonnier et al. 2019, Tardif et al. 2012).

Aktuell findet die T1- Relaxometrie keine Verwendung in klinischen MRT- Protokollen bei MS- Patienten. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Akquisition, Prozessierung und Interpretation der T1RT einer hohen Expertise bedürfen und weiterhin auch noch kein Konsensus besteht, welche T1- Relaxometrie- Sequenz für die Bestimmung der T1RT am besten geeignet ist.

Die Anforderungen an eine optimale T1- Relaxometrie- Sequenz bestehen in einer hohen Reproduzierbarkeit der gemessenen Werte als auch in einer klinisch akzeptablen Akquisitionszeit. Eine Sequenz, die diese Ansprüche erfüllt, ist die magnetization prepared 2 rapid acquisition gradient echoes- (MP2RAGE-)

Sequenz, welche erstmals von Marques et al. 2010 eingeführt wurde. Hierbei werden zwei Bilder aus einer Gradientenechosequenz zu unterschiedlichen Inversionszeiten kombiniert um einen homogenen T1- Kontrast ohne B1-Inhomogenitäten zu erzeugen. Hieraus können die T1RT bestimmt werden (Marques et al. 2010).

### **3. Material und Methoden**

Genehmigt wurde die Studie durch die Ethik- Kommission der Ärztekammer Hamburg auf Grundlage der Helsinki- Deklaration des Weltärztebundes. Eine schriftliche Aufklärung und Einwilligung jedes Studienteilnehmers war vor dem Untersuchungsbeginn vorliegend.

#### 3.1 Studienkollektiv

##### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

Es wurden insgesamt 64 Probanden im Alter zwischen 18 und 70 Jahren im Zeitraum von Februar 2014 bis November 2014 im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf untersucht.

Voraussetzung zum Studieneinschluss in die Gruppe der MS- Erkrankten war eine bereits diagnostizierte MS nach den McDonald- Kriterien von 2010 (Polman et al. 2011). Patienten mit einem isolierten klinischen Syndrom (englisch: clinical isolated syndrom= CIS) oder einer PPMS wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Alle MS- Patienten erhielten eine MRT des Schädels mit standardisierten Protokollen für die konventionellen Bilddaten und für die T1- Relaxometrie sowie eine neuropsychologische Testung mit einer definierten Testbatterie. Diese Verfahren werden im Anschluss näher erläutert. Die altersangeglichene, gesunde Kontrollgruppe wurde ebenfalls gescannt. Eine klinische Testung erfolgte nicht.

Bei keinem Studienteilnehmer bestanden generelle Kontraindikationen für eine MRT- Untersuchung (z.B. implantierter Herzschrittmacher, Cochlea- Implantat, etc.) und/ oder für die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel.

Ausschlusskriterien der Probanden der Kontrollgruppe waren das Vorliegen von thromboembolischen, vaskulären oder anderen, neurologischen Erkrankungen.

### 3.2 Klinische Beurteilung der MS- Patienten

Die klinische Testung eines jeden erkrankten Probanden wurde durch einen Neurologen der MS- Tagesklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf mit einer standardisierten Testbatterie durchgeführt. Hierbei wurden die EDSS (Kurtzke 2008) sowie der 9- Hole- Peg- Test (9HPT), der Timed- 25- Foot- Walk- Test (25FWT) und der schriftliche Symbol- Digit- Modalities- Test (SDMT) erfasst. Jeder Proband durchlief insgesamt vier Zyklen des 9HPTs (zwei mit der rechten und zwei mit der linken Hand), zwei Durchläufe des 25FWTs sowie ebenfalls zwei Testungen des SDMTs. Die Ergebnisse des SDMTs wurden hierbei als Standardabweichung zu einem gesunden, altersangeglichenem Kontrollkollektiv angegeben (Filser et al. 2018, Smith 1968), die der anderen Tests als absolute Werten dokumentiert.

#### 3.2.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Die EDSS ist ein Skalensystem zur systematischen Erfassung der Beeinträchtigungen von Patienten, die an MS leiden. Sie bewertet hierbei jeweils acht neurologische Funktionssysteme (FS) und klassifiziert diese in ihrer Summe von Grad 0 bis Grad 10. Je höher der EDSS- Grad, desto stärker sind die zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden Störungen. Grad 0 bedeutet hierbei keine Einschränkung, Grad 10 ist der Tod infolge der Erkrankung (Kappos et al. 2015).

Die bewerteten FS beinhalten die Pyramidenbahn (z.B. Paresen/ Plegien), das Kleinhirn (z.B. Ataxie, Tremor), den Hirnstamm (z.B. Dysarthrie/ Dysphagie), das Sensorium (z.B. Hypästhesien), die Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Urininkontinenz), den Visus (z.B. Skotom) und kognitive Funktionen (z.B. Wesensveränderung, Demenz).

Ziel ist es mithilfe der Skala den Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können und bei der Einschätzung für eine adäquate Therapie zu helfen (Çinar und Yorgun 2018, Kurtzke 1983).

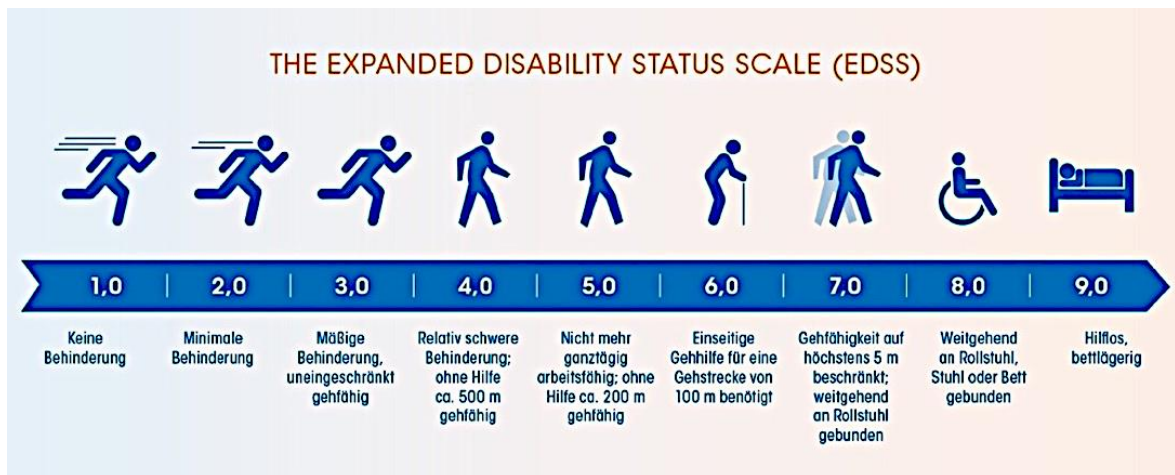


Abbildung 4) Verbildlichte Darstellung der EDSS

Quelle der Abbildung: Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.

### 3.2.2 9- Hole- Peg- Test (9HPT)

Der 9HPT dient der quantitativen Messung der Hand- und Armfunktion bei MS-Patienten. Hierfür werden jeweils neun kleine Stifte nacheinander aus einer Mulde mit einer Hand entnommen und in die vorgesehenen Öffnungen einer Platte gesteckt (s.a. Abbildung 5). Anschließend werden diese reziprok zu diesem Manöver in umgekehrter Reihenfolge wieder entfernt. Hierfür ist ausschließlich der Gebrauch einer Hand erlaubt. Der Proband soll die Aufgabe so schnell wie möglich durchführen. Gemessen wird die Zeit vom ersten Stecken bis zum letzten Zurücklegen in die Mulde.

Jede Hand durchläuft zwei aufeinander folgende Durchgänge, wobei mit der dominanten Hand begonnen wird. Stifte, die der Testperson entgleiten und auf den Tisch fallen, soll sie selbstständig mit der Testhand wieder aufnehmen und weiterverwenden, zu Boden fallende werden vom Untersucher aufgehoben und zur weiteren Verwendung zurück in die Mulde gelegt. Der Test ist beendet, wenn alle neun Stifte wieder zurück an ihrem Ursprungort gelangt sind. Falls der Proband den Test nicht innerhalb 5 Minuten bewältigen kann, wird der erste Versuch abgebrochen und erneut gestartet. Bei erneutem Misslingen wird der Test erneut

beendet und zur nicht dominanten Hand gewechselt. Alle äußeren Einflüsse, die zu einer Verschlechterung des Testergebnisses führen könnten (z.B. Proband hat seine Brille vergessen, hat zwei Stifte zu Boden fallen lassen), müssen extra dokumentiert werden (Goodkin et al. 1988).

Für die Analysen in der vorliegenden Studie wurde die mittlere Zeit beider Durchgänge der dominanten Hand verwendet.



Abbildung 5) Der 9HPT= 9- Hole- Peg- Test

Quelle der Abbildung: Online im Internet unter der URL:

<http://www.healthandcare.co.uk/user/products/large/jamar-9-hole-peg-dexterity-test.jpg> (Stand 22.02.2023, 08:13 Uhr)

### 3.2.3 25- Feet- Walking- Test (25FWT)

Beim 25FWT erfolgt die quantitative Messung der Funktion der unteren Extremitäten. Der Proband bewältigt hierbei eine deutlich sichtbar markierte Wegstrecke von 25 Fuß (= 7,62 m) so schnell und sicher wie möglich (Abbildung 6). Nach Erreichen des Ziels dreht der Proband um und die Teststrecke wird unmittelbar in gleicher Weise noch einmal absolviert. Für jede Strecke wird die Zeit gestoppt. Bereits vorhanden Hilfsmittel, wie Gehstöcke, Unterarmgehstützen oder Rollatoren dürfen bei dem Test verwendet, müssen jedoch wie auch Abweichungen von der Strecke, Stürze oder Gehpausen dokumentiert werden. Der Untersucher begleitet den Probanden auf seinem Weg an seiner Seite, um bei Sturzgefahr eingreifen zu können. Ein Durchlauf gilt als ungültig, wenn die Testperson zum

einen den Wegabschnitt nicht in 180 Sekunden absolvieren oder zum anderen nach einer fünfminütigen Pause den zweiten Versuch nicht durchführen kann.

Für die weitere Auswertung in dieser Studie wurde die mittlere Zeit beider Durchgänge erfasst.

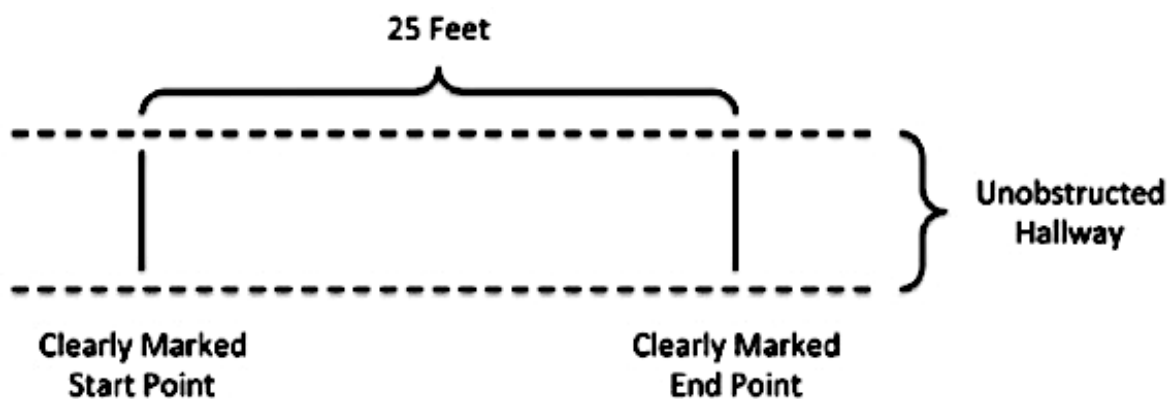


Abbildung 6) Schematische Darstellung der Teststrecke des 25FWT

25 feet (englisch)= 25 Fuß= 7, 62 Meter, Clearly Marked Start Point (englisch)= sichtbar gekennzeichneter Startpunkt, Clearly Marked End Point (englisch)= sichtbar gekennzeichneter Zielpunkt, Unobstructed Hallway (englisch)= unbehinderter Wegstrecke/ Flur

Quelle der Abbildung: Motl, R.W., Cohen, J.A., Benedict, R.H., Phillips, G., Larocca, N.G., Hudson, L.D., & Rudick, R.A. (2017). Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23, 704 – 710

### 3.2.4 Symbol- Digit- Modalities- Test (SDMT)

Mit den oben beschriebenen Verfahren wurden die physischen Beeinträchtigungen der MS- Probanden erfasst. Der SDMT registriert bevorzugt die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und ist somit ein Test der kognitiven Leistung. Er gilt diesbezüglich in der MS- Diagnostik als das sensitivste Testverfahren mit hoher Reliabilität und großer Patientenakzeptanz (Strober et al. 2019, Benedict et al. 2017) und wird zum Beispiel auch von der nationalen MS- Gesellschaft in New York, NY, USA, als Minimum zur initialen, neurologischen Testung der kognitiven Beeinträchtigung von Erwachsenen oder Kindern über 8 Jahren mit klinisch oder MRT- gesicherter MS eingefordert (Kalb et al. 2018).



Der SDMT ist schnell durchführbar und hat sich in den letzten fünf Jahre als der meistangewandte Test zur Detektion kognitiver Defizite bei MS- Patienten durchgesetzt (Costa et al. 2017). Hierfür wird einer Reihe von neun geometrischen Figuren in einer Legende je ein Zahlenwert von eins bis neun zugeordnet. Der Proband wird im Anschluss aufgefordert in 90 Sekunden so viele weitere unbeschriebene Figuren mit den korrespondierenden Zahlen zu versehen wie möglich. Die Messgröße ist die Anzahl der in dieser Zeitspanne korrekt wiedergegebenen Zahlenwerte. Die Zahlen können dem Untersucher laut genannt oder selbstständig schriftlich erfasst werden (Hughes et al. 2013). In der vorliegenden Untersuchung wurde der Test von den Probanden schriftlich bearbeitet und zweifach durchgeführt.

‡	§	¤	¬	!	¶	∩	≡	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9

---

∫	¤	¬	∫	‡	§	¬	¶	∫	§	¬	∫	§	∫	¬

¶	§	∫	¬	¤	§	‡	¶	∫	¬	§	≡	¶	‡	∩

¶	¤	!	∩	∫	‡	!	¶	∩	¤	¬	≡	‡	¶	!

¬	¶	¤	∫	§	¶	∫	¤	§	!	≡	∩	‡	§	¶

≡	¤	∩	‡	§	!	¶	¤	¬	‡	!	≡	¬	∩	∫

§	≡	!	¬	‡	§	¶	≡	∫	!	¬	¤	§	∩	¶

¬	∩	!	≡	‡	!	∩	¤	∫	≡	¬	∫	¶	‡	§

Abbildung 7) Beispiel eines Symbol- Digits- Modalities- Test (SDMT)

Quelle der Abbildung: Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP, Krupp L, Penner IK, Reder AT, Benedict RH. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):891-8. doi: 10.1177/1352458511431076. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22190573; PMCID: PMC3546642.

### 3.3 MRT- Bildgebung

Alle Probanden wurden mit einem 3 Tesla MR- Scanner (Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) in der Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf untersucht. Das Protokoll beinhaltete hierbei

- eine sagittale, dreidimensionale fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)- Sequenz (time of echo (TE) = 390 ms, time of repetition (TR) = 4700 ms, inversion time (TI) = 1800 ms, 192 Schichten, field of view (FOV) = 256 mm, Voxelgröße = 1,0 x 1,0 x 1,0 mm),
- eine T1- gewichtete magnetization- prepared rapid gradient echo (T1wMPRAGE) - Sequenz vor und nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (TE = 2,43 ms, TR = 1900 ms, TI = 900 ms, 192 Schichten, FOV = 256 mm, Voxelgröße = 1,0 x 1,0 x 1,0 mm, Kippwinkel = 9°)
- und eine magnetization- prepared 2 rapid acquisition gradient echo (MP2RAGE)- Sequenz (TE = 2,98 ms, TR = 5000 ms, TI 1 = 700 ms, TI2 = 2500 ms, 176 Schichten, FOV = 256 mm, Voxelgröße = 1,0 x 1,0 x 1,0 mm, Kippwinkel = 4°).

#### 3.3.1 Bildanalyse- Segmentierung und Registrierung

Für diese Arbeit wurden sowohl konventionelle Bildparameter als auch die T1RT in spezifischen Strukturen bestimmt.

Als konventionelle Bildparameter wurden erfasst:

- die T2- Läsionslast, spezifischer: die Läsionsanzahl und das Läsionsvolumen,
- das gesamte Hirnvolumen (englisch: normalised brain volume= NBV),
- das Volumen der weißen Gehirns substanz (englisch: white matter volume= WMV) und
- das Volumen der grauen Gehirns substanz (englisch: grey matter volume= GMV).

In der MP2RAGE- Sequenz wurde die T1RT in den folgenden Strukturen bestimmt:

- in der normal erscheinenden, weißen Gehirnschubstanz (englisch: normal appearing white matter = NAWM)
- im gesamten Kortex sowie
- im rechten und linken Thalamus.

Um aus den akquirierten Datensätzen diese Bildparameter zu bestimmen, war die Anwendung von bildanalytischen Verarbeitungsprozessen wie die Segmentierung der Läsionen und Gehirnsstrukturen, die Bildregistrierung zwischen den einzelnen Sequenzen und anschließend die Transformation der segmentierten Masken auf die MP2RAGE- Sequenz notwendig. In den folgenden Abschnitten soll auf diese Prozesse genauer eingegangen werden:

Bei der Segmentierung handelt es sich um die Aufteilung eines Bildes in mehrere, spezifische Regionen oder im Englischen auch als regions of interest (ROI) bezeichnet (Ens 2011a). In unserer Studienarbeit wurden dabei folgende ROI definiert: ovoide, FLAIR- hyperintense Läsionen (im weiteren als MS- Läsionen bezeichnet), der Kortex, der rechte und linke Thalamus sowie die weiße Substanz.

Beim Registrierungsprozess werden zwei Bilder betrachtet: ein Referenzbild und eine Schablone. Das Prinzip beruht darauf eine Abbildung zu generieren, die die Schablone so deformiert, dass diese dem Referenzbild möglichst ähnlich wird (Ens 2011b).

Eine Registrierung von Sequenzen war in unserem Fall notwendig, da die T1RT in der MP2RAGE- Sequenz bestimmt wurden, die Segmentierung von den spezifischen ROI jedoch aufgrund der unterschiedlichen Signalintensitäten und Kontraste in der FLAIR- oder MPRAGE- Sequenz erfolgte. Da aufgrund der unterschiedlichen Akquisitionsparameter der Sequenzen mit möglichen Verzerrungen oder Stauchungen im akquirierten Bild zu rechnen ist oder durch Bewegungen des Patienten Abweichungen im Koordinatensystem entstanden, konnten die ROI nicht ohne weiteres auf die MP2RAGE übertragen werden.

Vereinfacht bedeutet dies für uns, dass bereits segmentierte Bilder der FLAIR- oder MP2RAGE- Sequenzen (Schablone) computergestützt so deformiert werden konnten, dass die neue Abbildung dem MP2RAGE- Bild (Referenzbild) maximal ähnelte. Hierbei entstanden Transformationsmatrizen, die auf die Segmentierungsmasken angewendet werden konnten, um diese aus dem MP2RAGE- oder FLAIR- „Raum“ in den MP2RAGE- „Raum“ zu übertragen. Die nun auf die MP2RAGE Sequenz transformierten Segmentierungsmasken konnten anschließend mit den Kontrasten aus den MP2RAGE- Bildern multipliziert und so die T1RT für die zu untersuchenden Hirnstrukturen bestimmt werden.

Im Folgenden soll auf die Bildanalyse bezüglich der für die Dissertation relevanten Hirnstrukturen detaillierter eingegangen werden.

### 3.3.1.1 Segmentierung der MS- Läsionen

Die MS- Läsionen sind am besten in den FLAIR-Sequenzen detektierbar und erscheinen hier als fokale, gut abgrenzbare Hyperintensität des Hirnparenchyms. Die Segmentierung kann manuell durch den Untersucher erfolgen, ist jedoch zeitaufwendig und fehleranfällig (Schmidt et al. 2019, Danelakis et al. 2018, Valverde et al. 2015, Garcia-Lorenzo et al. 2013, Schmidt et al. 2012), so dass zur Verbesserung zahlreiche, softwaregestützte Segmentierungsverfahren etabliert wurden.

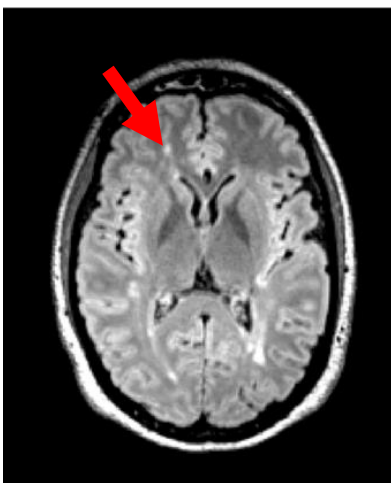


Abbildung 8) Transversale FLAIR- Sequenz mit MS- Läsion in T2 gewichteter Hyperintensität (Pfeil)

In dieser Arbeit wurde zur Segmentierung der MS- Läsionen das frei verfügbare „Lesion Segmentation Tool“ (LST) für „Statistical Parameter Mapping“ (SPM) der Software MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) verwendet (Schmidt et al. 2012).

Für die sichere Identifikation und Abgrenzung der Läsionen, also für die exakte Segmentierung, war es notwendig einen Schwellenwert (sog. Kappa ( $\kappa$ )- Wert) zu definieren. Er legt den Grenzwert für die Kontraste einer Gewebezugehörigkeit fest. Es wurden verschiedene  $\kappa$ - Werte getestet. Letztlich zeigte sich nach visueller Inspektion bei einem Schwellenwert von  $\kappa= 0,1$  die genaueste Erfassung der MS- Läsionen.

Die resultierende Segmentierung wurde als binäre Maske abgespeichert. Aus dieser Maske konnten die Läsionsanzahl und -volumina in der Gruppe der MS- Erkrankten bestimmt werden. Ein Beispiel für die Segmentierung der MS- Läsionen durch das LST ist vereinfacht in Abbildung 9) dargestellt.

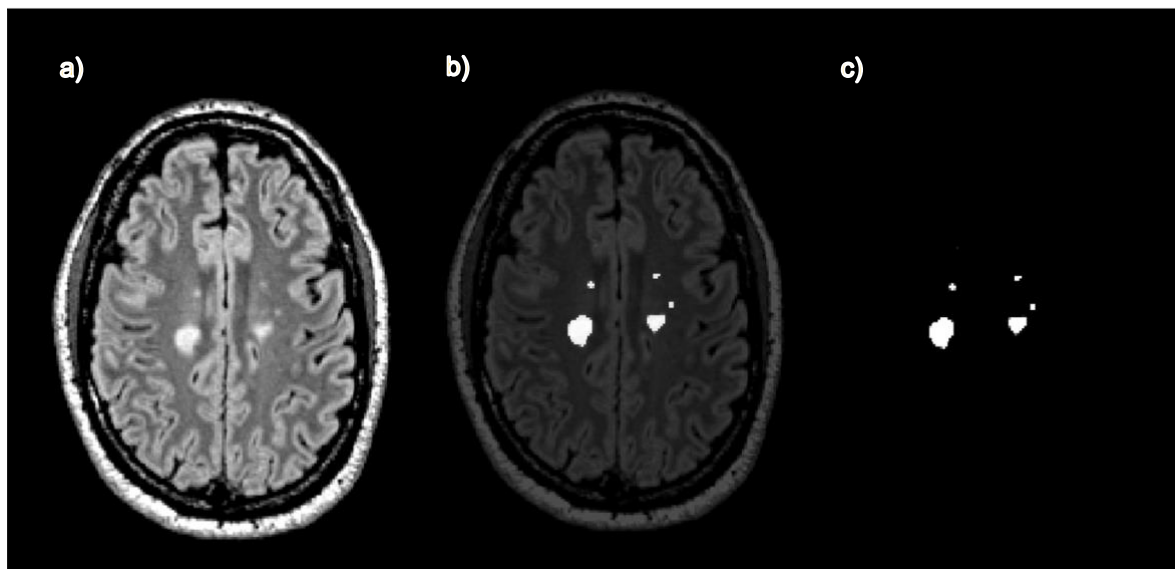


Abbildung 9) Beispiel für das LST

- a) Transversales FLAIR- Bild mit MS Läsionen
- b) Die segmentierten Läsionen durch das LST mit dem FLAIR- Bild als transparentes Overlay
- c) Die binäre MS- Läsionsmaske

### 3.3.1.2 Bestimmung der Hirnvolumina

FSL Sienax ist eine Software, die für die Quantifizierung von Gehirnveränderungen, insbesondere für die Messung von Hirnvolumina, angewendet wird (Jenkinson et al. 2012). Anhand einer anatomischen 3D- Sequenz mit isotropen Voxeln (in dieser Studie die 3D T1wMPRAGE) kann das gesamte Hirnvolumen in Bezug auf die Schädelgröße erfasst und quantifiziert werden.

Mittels SIENAX wurden in der vorliegenden Arbeit die normalisierten Hirnvolumina (NBV) sowie die Volumina der grauen und weißen Substanz (GMV, WMV) für jeden Probanden bestimmt (Smith et al. 2002).

Im Vorfeld war es hierfür jedoch notwendig bestehende MS- Läsionen artifiziell mit den Intensitätswerten der weißen Substanz aufzufüllen, da diese sonst durch SIENAX fälschlicherweise als graue Substanz erkannt und dann ein verfälschtes Ergebnis der Volumina der GMV abbilden könnten. Daher wurde vor der Bestimmung der Hirnvolumina durch SIENAX die Anwendung „lesion filling“, enthalten in FSL, durchgeführt. Hiermit sollte einer fehlerhaften Klassifizierung der grauen Substanz vorgebeugt werden.

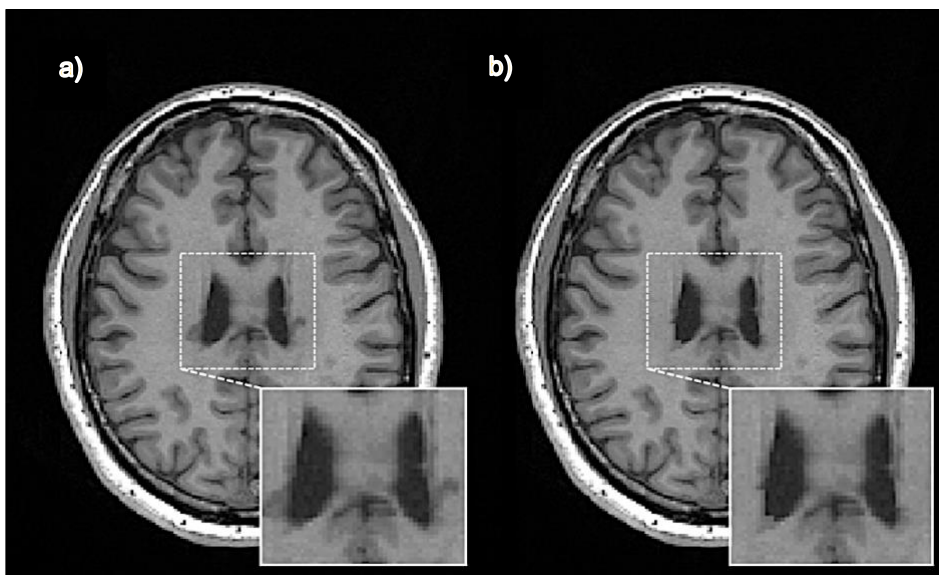


Abbildung 10) Beispiel für die Funktion „lesion- filling“ von FSL bei einem MS- Patienten

- a) Transversale Schicht der MPRAGE mit sichtbaren periventrikulären MS- Läsionen
- b) Nach Anwendung der Funktion „lesion filling“ mit den Intensitätswerten der umliegenden weißen Substanz aufgefüllte MS- Läsionen

### 3.3.2 Segmentierung des Hirnparenchyms

#### 3.3.2.1 Weiße Substanz/ NAWM

Die Masken für die weiße Substanz bei den gesunden Kontrollprobanden bzw. der NAWM bei den MS- Patienten wurden mittels des FMRIB's Automated Segmentation Tools (FAST), ebenfalls in FSL enthalten, erstellt. Dieses Tool konnte direkt auf die MP2RAGE- Datensätze angewendet werden, sodass die resultierende Maske bereits im MP2RAGE- Raum vorlag.

Aufgrund des unterschiedlichen Kontrasts von MS- Läsionen in der MP2RAGE- Sequenz konnten diese von der Software nicht suffizient detektiert werden. So schlossen diese Masken auch Areale in der weißen Substanz ein, in denen MS- Läsionen hätten liegen können.

Um diese Areale von der NAWM- Maske zu extrahieren, erfolgte die Subtraktion der zuvor mittels LST generierten Läsions- Maske mit der NAWM- Maske. Hierfür war es jedoch notwendig die Läsions- Maske, welche in den FLAIR- Sequenzen erzeugt wurde, ebenfalls in den MP2RAGE- Raum zu transformieren. Es erfolgte zunächst die Registrierung der FLAIR- Sequenz auf die MP2RAGE- Sequenz mittels dem FMRIBs Linear Image Registration Tool (FLIRT) (Jenkinson und Smith 2001). Die hierbei entstandene Transformationsmatrix konnten im Anschluss auf die binäre Läsions- Maske angewendet werden, sodass diese ebenfalls auf die MP2RAGE- Datensätze übertragen wurde.

#### 3.3.2.2 Graue Substanz- Kortex und Thalamus

Die Analyse der grauen Substanz und insbesondere die des Kortex wurde im Rahmen dieser Dissertation umfangreich gestaltet. Hierbei erfolgt zunächst die Anwendung des „recon- all“- Befehls von FreeSurfer 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) auf die MPRAGE- Datensätze, welcher sämtliche kortikalen und subkortikalen Strukturen des Hirnparenchyms segmentierte und als binäre Masken abspeicherte.

Anschließend wurden die binären Masken des Kortex und der Thalami mithilfe von FLIRT auf die MP2RAGE- Datensätze transformiert, nachdem wie bereits weiter oben erläutert, eine Registrierung zwischen den MPRAGE- und MP2RAGE- Datensätze erfolgte.

Da es bei der Registrierung bzw. der Transformation der Masken jedoch zu geringen Abweichungen kommen kann, d.h. ein Voxel wird minimal fehlplatziert und findet sich nach der Transformation nicht mehr im Kortex sondern leicht versetzt im Liquorraum, wurde zusätzlich eine Kortex- Maske mittels FSL FAST direkt in den MP2RAGE- Datensätzen erzeugt. Letztlich wurden beiden Kortex- Masken miteinander multipliziert, sodass nur noch Voxel eingeschlossen wurden, welche in beiden Masken existierten. Dies verringerte eine mögliche Fehlplatzierung bzw. -klassifizierung.

Ebenfalls wurden die Thalamus- Masken auf die MP2RAGE- Datensätze transformiert. Da es auch hier zu geringen Abweichungen beim Transformationsprozess kommen kann, wurden sämtliche Thalamus- Masken nach der Registrierung auf die MP2RAGE- Datensätze von einem erfahrenen Neuroradiologen visuell inspiziert und, falls notwendig, manuell korrigiert.

### 3.3.2.3 MP2RAGE- Sequenzen mit T1RT- Masken

Die auf die MP2RAGE Datensätze transformierten ROI- Masken (Kortex, rechter und linker Thalamus, NAWM) wurden als binäre Masken abgespeichert, d.h. Voxel, die zur Maske gehörten, erhalten den Wert „1“ und Voxel, die nicht zur Maske gehörten, erhielten den Wert „0“. Zur Bestimmung der T1RT einer jeden Struktur erfolgte die Multiplikation der Masken mit den MP2RAGE T1RT- Bilddaten, wobei hier jeder Voxel in der MP2RAGE einen T1RT- Wert repräsentierte. Um zu verhindern, dass auch die T1RTs von Voxeln gemessen werden, die durch das Programm fälschlicherweise in die Liquorräume (Ventrikel oder Subarachnoidalraum) platziert wurden, wurde ein Schwellenwert der T1RT  $> 3500$  ms für die erhaltenen Masken gewählt (Rooney et al. 2007). Das heißt, dass so bald ein Voxel eine T1RT von  $>3500$  ms aufwies, dieser aus dem Ergebnis ausgeschlossen wurde.



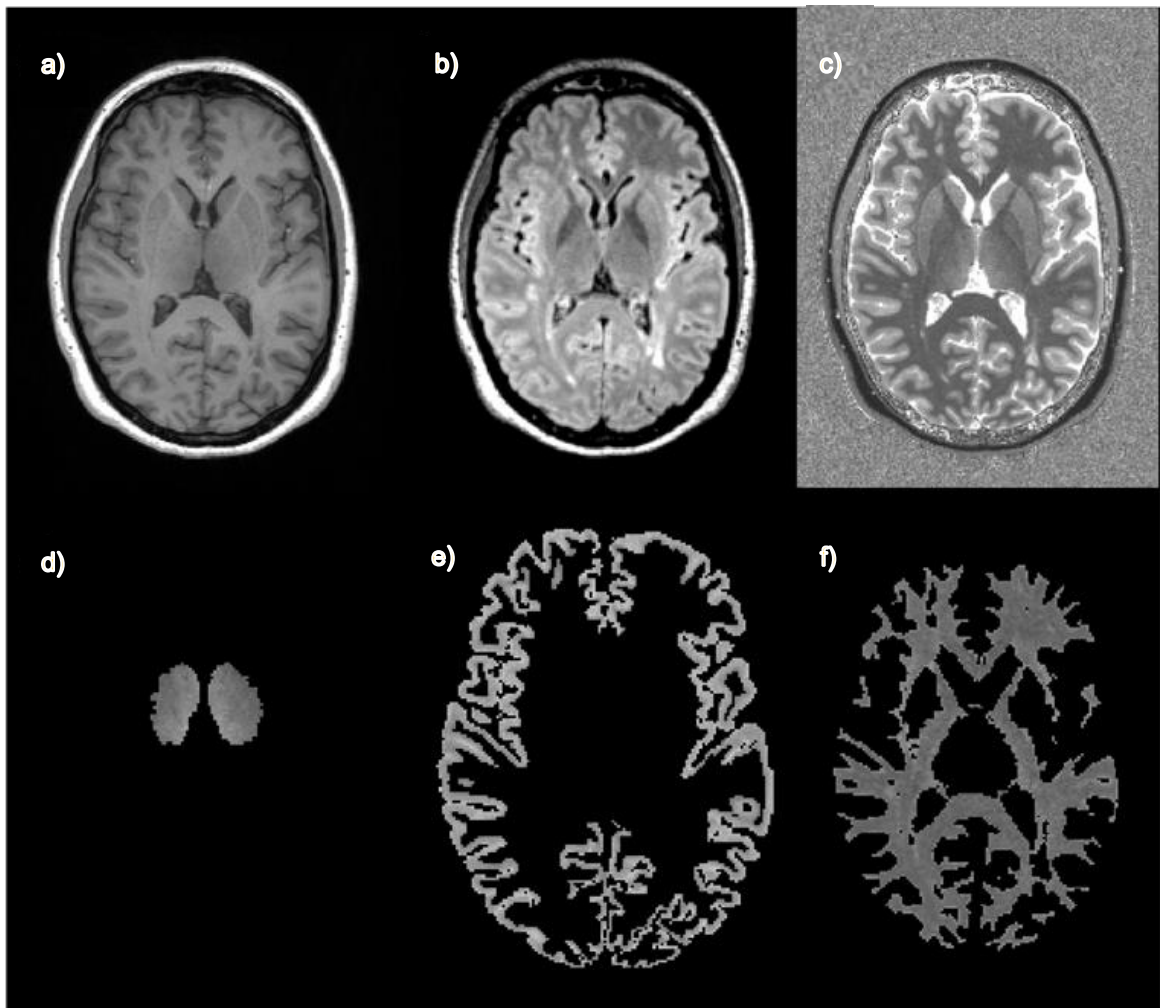


Abbildung 11) akquirierte Bilddaten in unterschiedlichen Sequenzen (a-c), zusätzlich Darstellung der fertigen segmentierten- Masken in der MP2RAGE (d-f)

- a) MPRAGE- Sequenz in transversaler Schicht
- b) FLAIR- Sequenz in transversaler Schicht
- c) MP2RAGE- Sequenz in transversaler Schicht
- d) Segmentierte Thalamus- Maske in der MP2RAGE
- e) Segmentierte Kortex- Maske in der MP2RAGE
- f) Segmentierte normal- appearing- white- matter- Maske in der MP2RAGE

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten unter der Verwendung der SPSS IBM SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) - Software.

Deskriptive Statistik wurde angewendet um von allen Variablen die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Spannweiten zu bestimmen. Der Exakte Fischer-Test wurde benutzt um die kategorialen Variablen (Geschlecht, Alter,

Krankheitsdauer) beider Studiengruppen zu vergleichen. Für die Analyse der demographischen sowie der Bilddaten zwischen MS- Patienten und der gesunden Kontrollgruppe wurde der Mann- Whitney- U- Test verwendet.

Partielle Korrelationen (Spearman- Rangkorrelationstest) zwischen den konventionellen Bildparameter und der T1RT in den bestimmten Hirnstrukturen mit den klinischen Daten der MS- Patienten wurden unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts und der Krankheitsdauer als Kovariablen berechnet.

Aufgrund einer möglichen Alphafehler- Kumulierung wurden die p-Werte mittels der Benjamini- Hochberg- Korrektur angepasst. Ein adjustierter p- Wert  $< 0,05$  wurde hierbei als statistisch signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

Es sollen zunächst die grundlegenden, demographischen und klinischen Ergebnisse ausführlich dargestellt werden. Anschließend werden die Resultate aus den vergleichenden Analysen zwischen den MS- Patienten und der gesunden Kontrollgruppe bezüglich der konventionellen Bildparameter und den T1RTs aus der MP2RAGE- Sequenz präsentiert. Zuletzt erfolgt dann die Darstellung der Ergebnisse der durchgeführten Korrelationsanalysen.

### 4.1 Demographische Ergebnisse

Bei 47 Teilnehmern wurde vor Studienbeginn gemäß der McDonald- Kriterien von 2010 eine MS diagnostiziert. Die Geschlechterverteilung zeigte hierbei ein Verhältnis von 18 weiblichen zu 29 männlichen MS- Patienten mit einem Altersdurchschnitt von  $38,5 \pm 10,7$  Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von  $6,5 \pm 6,0$  Jahren.

In der altersangeglichenen Kontrollgruppe befanden sich mit neun weiblichen und acht männlichen Studienteilnehmer insgesamt 17 Probanden. Ihr Altersdurchschnitt betrug  $33,3 \pm 12,6$  Jahre.

Die Unabhängigkeitstestung mittels des Exakten Fischer- Tests ergab weder für das Alter ( $p = 0,09$ ) noch für das Geschlecht ( $p = 0,77$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	MS- Patienten (n=47)	Kontrollgruppe (n=17)	p- Werte
Alter	$38.5 \pm 10.7$	$33.3 \pm 12.6$	0,09
Geschlecht	18 weibliche	9 weibliche	0,77
Krankheitsdauer	$6.5 \pm 6.0$	-	

Abbildung 12) Tabellarische Übersicht über das gesamte Studienkollektiv

MS- Patient= Multiple Sklerose- Patient, n= Probandenanzahl

### 4.2 Ergebnisse der klinischen Testung

Wie bereits im Abschnitt 3. Material und Methoden unter Punkt 3.2.1- 3.2.4 ausführlich beschrieben, erfolgte zur Erfassung der motorischen und kognitiven

Leistungen der MS- Patienten für die vorliegende Dissertation eine standardisierte Testbatterie bestehend aus der Bestimmung der EDSS, der Durchführung des 9HPTs, des 25FWTs und des SDMTs. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse detailliert dargestellt werden.

#### 4.2.1 Ergebnisse EDSS

Die Klassifizierung der MS- Patienten in die EDSS erfolgte in unserer Studie bei insgesamt 45 Probanden durch einen erfahrenen Neurologen der MS- Tagesklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Hierbei ergab sich eine Verteilung aller Probanden zwischen den Graden 0 bis 5,5. Einen höheren EDSS- Grad erreichte keiner der Studienteilnehmer. 16 Probanden wiesen eine EDSS Grad 2 auf und stellten damit den häufigsten Anteil dar. Detailliert sind diese Ergebnisse in Abbildung 13) dargestellt:

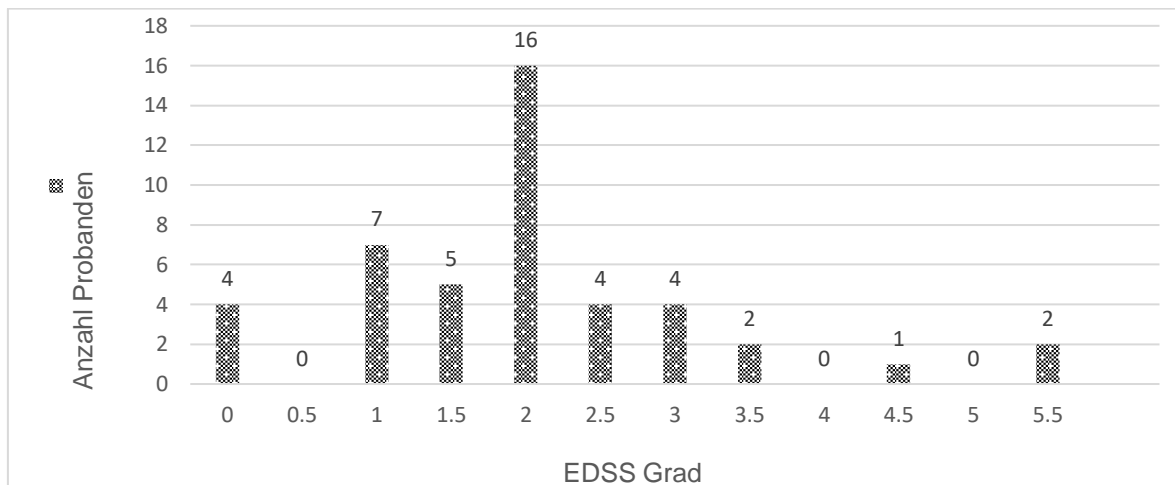


Abbildung 13) Verteilung der 45 getesteten Probanden in der EDSS

#### 4.2.2 Ergebnisse 9HPT

Zur Testung der motorischen Fähigkeit und Koordination der oberen Extremität erfolgte der 9HPT. Bei insgesamt 42 MS- Patienten wurde der 9HPT vollständig erfasst. Hierbei zeigte sich eine überlegene Rechtshändigkeit der Probanden mit einem Verhältnis von 39:3. Für den ersten Versuch mit der rechten Hand benötigten die Probanden durchschnittlich  $18,83 \pm 4,65$  Sekunden, der zweite wurde mit  $18,29 \pm 4,26$  Sekunden durchschnittlich um 0,54 Sekunden schneller absolviert. Diesen

Effekt konnte man ebenfalls bei der Testung der linken Hand beobachten: Mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von  $20,42 \pm 4,72$  Sekunden im ersten Durchlauf und  $19,78 \pm 4,13$  Sekunden im zweiten waren die Probanden zwar insgesamt langsamer im Vergleich zur Testung der rechten Hand, jedoch zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung von insgesamt  $0,64$  Sekunden. Zusammengefasst ergab sich ein Mittelwert bei allen getesteten MS- Patienten für die dominante Hand von  $18,79 \pm 4,26$  Sekunden.

#### 4.2.3 Ergebnisse 25FWT

Die quantitative Messung der Funktion der unteren Extremitäten mit dem 25FWT erfolgte bei insgesamt 40 MS- Patienten. Im ersten Durchgang benötigten die Probanden durchschnittlich  $4,10 \pm 1,14$  Sekunden um die Strecke von  $7,26$  Metern (= 25 feet) zu bewältigen und waren damit circa  $0,11$  Sekunden langsamer als beim Absolvieren der zweiten Etappe. Hier betrug die durchschnittliche Wegedauer  $3,99 \pm 1,14$  Sekunden. Zusammengefasst ergab sich ein Mittelwert bei allen getesteten MS- Patienten von  $4,03 \pm 1,14$  Sekunden.

#### 4.2.4 Ergebnisse SDMT

Um die kognitiven Leistungen der eingeschlossenen MS- Patienten zu erfassen, wurde der SDMT bei insgesamt 42 Probanden durchgeführt.

Beim ersten Testdurchlauf ordneten die Teilnehmer durchschnittliche  $58,45 \pm 12,87$  Formen den richtigen Zahlenwerten zu, wobei ein Minimum an korrekten Übereinstimmungen von 23 und ein Maximum von 84 Figuren erreicht wurde. Im zweiten Durchgang zeigte sich anschließend eine marginale Verbesserung auf  $58,795 \pm 12,79$  richtigen Zuordnungen im Vergleich zum vorherigen Durchgang. Die Spannweite unterschied sich nicht zum ersten Versuch (Minimum 23, Maximum 84 Begriffe). Der Mittelwert wurde aus beiden Durchgängen errechnet und als Standardabweichung in Bezug auf ein Kontrollkollektiv angegeben. Dieser betrug im Mittel bei allen getesteten MS- Patienten  $-0,1 \pm 1,1$ .

#### 4.2.5 Zusammenfassung der klinischen Testung

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse der klinischen Testung zusammen:

MS- Patienten (n=47)	
EDSS (n=45)	2 (0 - 5,5)
9HPT (sec) (n=42)	18,79 ± 4,26
25FW (sec) (n=40)	4,03 ± 1,14
SDMT SD (n=40)	-0,1 ± 1,1

Abbildung 14) Tabellarische Übersicht über die Mittelwerte ± Standardabweichung bzw. Median und Spannweite (EDSS) der klinischen Testung.

MS- Patient= Multiple Sklerose- Patient, n= Probandenanzahl, EDSS= Expanded Disability Status Scale, 9HPT= 9- Hole- Peg- Test, 25FWT= 25- Feet- walking- Test, SDMT= Symbol- Digit- Modalities- Test als Standardabweichung (SD) zu einem gesunden, altersangeglichenen Kontrollkollektiv

#### 4.3 Vergleichsanalyse

Alle MS- Patienten und gesunde Probanden erhielten eine MRT des Kopfes nach den oben beschriebenen Protokollen und die T1RTs wurden in der weißen Substanz bzw. der NAWM, der grauen Substanz sowie den Thalami bestimmt. Zusätzlich wurden die Volumina der NBVs, der weißen und der grauen Substanz (WMV und GMV) bei allen Probanden ermittelt. Bei den MS- Patienten erfolgte zudem die Bestimmung der Läsionsanzahl und -volumina. Der folgende Abschnitt beschreibt die Ergebnisse beider Studiengruppen ausführlich.

##### 4.3.1 Konventionelle Bildparameter- Hirnvolumina und Läsionslast

Durch die konventionellen MRT- Datensätze konnten in beiden Studiengruppen das NBV, das GMV und das WMV bestimmt werden (Abschnitt 3.3.1.2.). Unter Anwendung des nicht parametrischen Mann- Whitney- U- Tests wurden die Ergebnisse zwischen den Gruppen verglichen.

Hierbei zeigte sich mit einem durchschnittlichen NBV von 1550,96 ml ± 64,34 ml bei den gesunden Probanden ein signifikant größeres Volumen ( $p= 0,004$ ) als in der erkrankten Gruppe mit 1466,06 ml ± 104,46 ml. Auch das GMV und das WMV

wiesen jeweils signifikante Unterschiede in beiden Studienkollektiven zugunsten der gesunden Probanden auf. Mit einem p- Wert von 0,015 und einem p- Wert von 0,018 waren sowohl das GMV (843,2 ml ± 46,23 ml vs. 800,13 ml ± 64,43 ml) als auch das WMV (707,76 ml ± 41,34 ml vs. 665,94 ml ± 65,00 ml) in der gesunden Kontrollgruppe signifikant größer.

Des Weiteren erfolgte nach Segmentierung der Läsionen aus den konventionellen MRT- FLAIR Bildern nach dem unter 3.3.1.1 beschriebenen Verfahren die Bestimmung der Läsionsanzahl und des Läsionsvolumens in der MS- Gruppe. Es zeigte sich eine durchschnittliche Läsionsanzahl von 32,3 ± 19,5 und ein durchschnittliches Läsionsvolumen von 6,80 ml ± 6,95 ml.

	MS- Patienten (n=47)	Kontrollgruppe (n=17)	p- Wert
T2L Anzahl	32,3 ± 19,5	-	
T2L Volumen (ml)	6,80 ± 6,95	-	
NBV (ml)	1466,06 ± 104,46	1550,96 ± 64,34	<b>0,004</b>
GMV (ml)	800,13 ± 64,43	843,2 ± 46,23	<b>0,015</b>
WMV (ml)	665,94 ± 65,00	707,76 ± 41,34	<b>0,018</b>

Abbildung 15) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse der konventionellen Bildparameter  
 MS- Patient= Multiple Sklerose- Patient, n= Probandenanzahl, T2L Anzahl= Anzahl T2- Läsionen,  
 NBV= normal brain volume (englisch) = gesamtes Hirnvolumen, GMV= grey matter volume  
 (englisch)= Volumen der grauen Substanz, WMV= white matter volume (englisch)= Volumen der  
 weißen Substanz

p- Werte < 0,05 sind signifikant und fett markiert

#### 4.3.2 T1- Relaxationszeiten

Wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben wurden die T1RT des Kortex, beider Thalami und der weißen Substanz bei den Kontrollprobanden bzw. der NAWM bei den MS- Erkrankten in der MP2RAGE- Sequenz bestimmt und ebenfalls mit dem nichtparametrischen Mann- Whitney- U- Test zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der T1RT im Kortex oder im rechten und im linken Thalamus zwischen der MS- Gruppe und dem gesunden

Kontrollkollektiv gefunden werden. Lediglich in der NAWM zeigte sich die T1RT bei den MS- Patienten signifikant verlängert im Vergleich zu der T1RT in der weißen Substanz der Kontrollgruppe. Eine detaillierte Ergebnisübersicht hierzu liefert Abbildung 16):

	MS- Patienten (n=47)	Kontrollgruppe (n=17)	p- Wert
T1RT Kortex (ms)	1360,99 ± 30,76	1352,69 ± 15,51	0,23
T1RT rechter Thalamus (ms)	1000,02 ± 33,77	1009 ± 28,28	0,39
T1RT linker Thalamus (ms)	989,04 ± 32,30	1006,75 ± 24,69	0,05
T1RT NAWM/ WM (ms)	892,46 ± 35,88	854,76 ± 15,46	<b>&lt;0,001</b>

Abbildung 16) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse der gemessenen T1RT in Millisekunden  
 MS- Patienten= Multiple Sklerose- Patienten, n= Probandenanzahl, T1RT= T1- relaxation time (englisch) = T1- Relaxionszeit, NAWM= normal- appearing white matter (englisch)= normal erscheinende weiße Substanz  
 p- Werte < 0,05 sind signifikant und fett markiert

#### 4.4 Korrelationsanalysen

Im Anschluss an die vergleichende Analyse der beiden Studiengruppen erfolgte eine Korrelationsanalyse der konventionellen sowie der quantitativen Bildparameter mit den Ergebnissen der klinischen Testungen bei den MS- Patienten. Da die Kontrollprobanden keine klinische Testung erhielten, konnte bei Ihnen keine Korrelationsanalyse durchgeführt werden.

##### 4.4.1 Konventionelle Bilddaten und die klinische Beeinträchtigung von MS- Patienten

Die Korrelationsanalyse erfolgte zwischen dem T2- Läsionsvolumen (T2LV), dem NBV, dem GMV und dem WMV jeweils mit den durchgeführten klinischen Tests inklusive der EDSS.

Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem T2LV und der EDSS ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,01$ ) sowie der T2LV mit dem 25FWT ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,02$ ). Die motorische Testung der oberen Extremität durch den 9HPT sowie die Kognitionstestung mittels des SDMTs zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Läsionsvolumen.



Des Weiteren korrelierten das NBV und das GMV negativ mit der EDSS (NBV:  $r = -0,38$ ;  $p = 0,02$ , GMV:  $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ). Eine Korrelation mit einem der anderen durchgeführten klinischen Tests ergab sich für diese beiden konventionellen Bildparameter nicht. Das WMV korrelierte weder mit den Ergebnissen der klinischen Testungen noch der EDSS.

Umgekehrt kann man festhalten, dass lediglich die EDSS sowie der 25 FWT bedeutsame Korrelationen mit den konventionellen Bildparametern zeigten. Der 9HPT und der SDMT korrelierten nicht signifikant mit ihnen.

Eine detaillierte Übersicht dieser Ergebnisse ist in Abbildung 17) dargestellt:

	EDSS (n=47)		9HPT (n=44)		25FWT (n=42)		SDMT (n=44)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
T2L Vol	<b>0,47</b>	<b>0,01</b>	0,20	0,15	<b>0,44</b>	<b>0,02</b>	-0,32	0,05
NBV	<b>-0,38</b>	<b>0,02</b>	-0,08	0,37	-0,15	0,30	-0,18	0,18
GMV	<b>-0,45</b>	<b>&lt;0,01</b>	-0,39	0,06	-0,25	0,26	-0,01	0,48
WMV	-0,10	0,42	0,29	0,14	0,1	0,42	-0,26	0,08

Abbildung 17) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse der Spearman Rang Korrelationsanalyse (r) zwischen den konventionellen Bildparametern und den klinischen Tests mit Angabe der bereits adjustierten p- Werte (p)

EDSS= Expanded Disability Status Scale, 9HPT= 9- Hole- Peg- Test, 25FWT= 25- Feet- walking- Test, SDMT= Symbol- Digit- Modalities- Test, n= Probandenanzahl, T2L- Voln= T2 Läsionsvolumen, NBV= normal brain volume (englisch) = gesamtes Hirnvolumen, GMV= grey matter volume (englisch)= Volumen der grauen Substanz, WMV= white matter volume (englisch)= Volumen der weißen Substanz

p- Werte  $< 0,05$  sind signifikant und nach Angleichen an die multiple Testung durch die Benjamini-Hochberg Methode fett markiert

#### 4.4.2 T1- Relaxationszeit und die klinische Beeinträchtigung von MS- Patienten

Abschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen den T1RTs des Kortex, der NAWM sowie des rechten und des linken Thalamus jeweils mit den klinischen Testergebnissen der MS- Patienten.

Es zeigte sich eine signifikante, negative Korrelation zwischen dem SDMT mit der T1RT des Kortex ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,04$ ), des rechten ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,03$ ) und des linken ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,01$ ) Thalamus. Einzig die T1RT der NAWM wies keine signifikante Korrelation mit dem SDMT auf.

Die restliche Testbatterie, bestehend aus der EDSS, dem 9HPT und dem 25FWT, zeigten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen mit einer der gemessenen T1RTs in den verschiedenen Hirnarealen.

Abbildung 18) zeigt hierbei die tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aller durchgeführten Korrelationsanalysen zwischen den gemessenen T1RTs und den klinischen Testungen. Abbildung 19) verdeutlicht die signifikanten, negativen Korrelationen der T1RT im Kortex, im rechten und im linken Thalamus mit dem SDMT in Form von Streudiagrammen mit Regressionsgerade und 95%-igen Konfidenzintervallen:

	EDSS (n=47)		9HPT (n=44)		25FWT (n=42)		S DMT (n=44)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
T1RT Kortex	-0,09	0,38	0,21	0,15	-0,02	0,46	<b>-0,33</b>	<b>0,04</b>
T1RT re Thalamus	-0,30	0,05	0,04	0,42	0,11	0,35	<b>-0,37</b>	<b>0,03</b>
T1RT li Thalamus	-0,09	0,34	0,23	0,17	0,20	0,24	<b>-0,50</b>	<b>0,01</b>
T1RT NAWM	0,06	0,36	0,23	0,21	-0,23	0,23	-0,16	0,184

Abbildung 18) Tabellarische Übersicht der Ergebnisse der Spearman- Rang Korrelationsanalyse zwischen den T1- Relaxationszeiten und den klinischen Tests

EDSS= Expanded Disability Status Scale, 9HPT = 9- Hole- Peg- Test, 25FWT = 25- Feet- walking- Test, SDMT= Symbol- Digit- Modalities- Test, n= Probandenanzahl, r = Korrelationskoeffizient, p= adjustierter p- Wert, T1RT= T1 relaxation time (englisch)= T1 Relaxationszeit, re Thalamus= rechter Thalamus, li Thalamus= linker Thalamus, NAWM normal- appearing white matter (englisch)= normal erscheinende weiße Substanz

p- Werte < 0,05 sind signifikant und nach Angleichen an die multiple Testung durch die Benjamini-Hochberg Methode (r) fett markiert

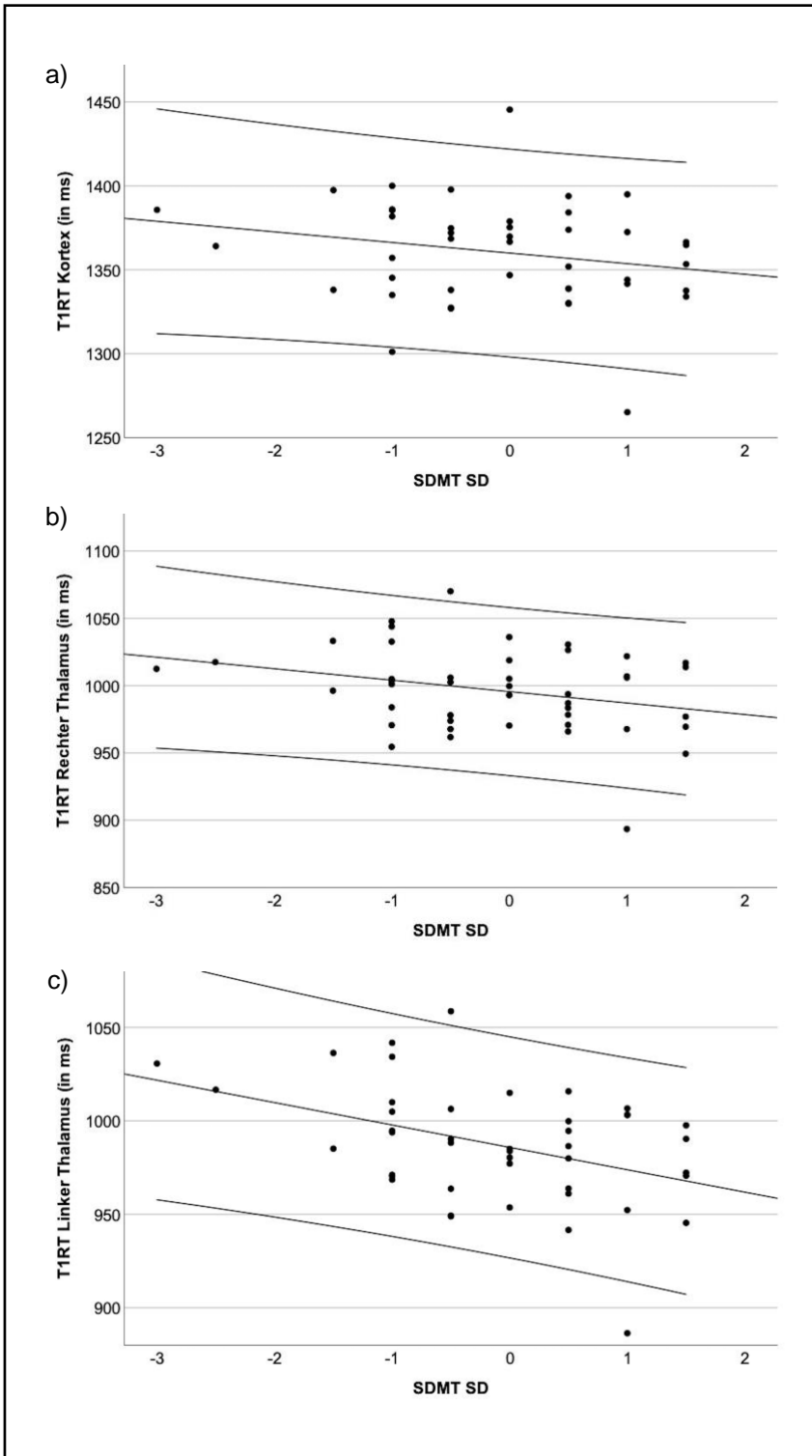


Abbildung 19) Streudiagramme mit Regressionsgerade (mittlere Linie) und 95%-igen Konfidenzintervallen (äußere Linien) zur Darstellung der Korrelation zwischen der T1RT des Kortex, des rechten und des linken Thalamus mit dem SDMT

- a) Korrelation T1- Relaxationszeit des Kortex mit dem SDMT
- b) Korrelation T1- Relaxationszeit des rechten Thalamus mit dem SDMT
- c) Korrelation T1- Relaxationszeit des linken Thalamus mit dem SDMT

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studienarbeit wurde bei 47 MS- Patienten und siebzehn Kontrollprobanden eine MRT des Gehirns durchgeführt. Hierbei wurde mittels der MP2RAGE- Sequenz die T1RT im Kortex, den beiden Thalami sowie der weißen Substanz bzw. der NAWM bestimmt sowie konventionelle Bildmarker wie Gehirn- und T2- Läsionsvolumina ermittelt und jeweils zwischen den beiden Studiengruppen verglichen.

Es zeigten sich signifikant kleinere Volumina des gesamten Gehirns, der grauen und der weißen Substanz bei den MS- Patienten. Auch wies diese Gruppe eine erhöhte T1RT in der weißen Substanz auf, während keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienkollektiven bezüglich der T1RT im Kortex oder in den Thalami gefunden werden konnten.

Des Weiteren wurden in dieser Studienarbeit die Korrelation der erhobenen Bildparameter mit den klinischen Beeinträchtigungen der 47 MS- Patienten untersucht. Es ergaben sich hierbei signifikante Korrelationen zwischen den T2- Läsionsvolumina mit der EDSS und dem 25FWT sowie zwischen den Volumina der grauen Substanz mit der EDSS und dem 9HPT. Ebenfalls zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den T1RT im Kortex, dem rechten und dem linken Thalamus mit den Ergebnissen des SDMTs. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse nun einzeln diskutiert werden.

### 5.1 Konventionelle Bildmarker

Die MS ist eine chronisch- entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die auch eine prominente neurodegenerative Komponente aufweist (Calabrese et al. 2017). So zeigten zum Beispiel Fischer et al. 2008 in einer longitudinalen Studie über vier Jahre unter Einschluss von siebzig MS- Patienten eine verstärkte Hirnatrophie der weißen und der grauen Substanz im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (Fisher et al. 2008). Fisniku et al. konnten 2009 ebenfalls signifikante Hirnatrophien des GMV ( $p < 0,001$ ) und des WMV ( $p = 0,01$ ) bei MS- Patienten nachweisen (Fisniku et al. 2009). Diese Studien unterstützen die Resultate unserer Arbeit, in der wir ebenfalls signifikant kleinere Volumina des NBV,

des GMV und des WMV in der Gruppe der MS- Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden finden konnten.

Auch wenn die Ursachen für die degenerativen Prozesse noch nicht vollständig entschlüsselt sind, werden verschiedene Mechanismen verdächtigt, die bei MS- Erkrankten zur Neurodegeneration beitragen. Hierzu zählen z.B. mitochondriales Versagen, Eisenablagerungen in den Nerven- und Gliazellen, eine retrograde Degeneration entlang der Axone aufgrund der entzündlichen Läsionen der weißen Substanz oder meningeale Entzündungsreaktionen (Calabrese et al. 2015).

Eine Vielzahl von Studien beschrieben Korrelationen zwischen Hirnvolumenminderungen und kognitiven Beeinträchtigungen bei MS- Patienten (Bergsland et al. 2012, Covey et al. 2011, Amato et al. 2007). Insbesondere die Atrophie der grauen Substanz zeigte hierbei eine erhöhte Assoziation zu kognitiven Defiziten (Covey et al. 2011). Auch in dieser Studienarbeit konnten wir darstellen, dass verminderte Volumina der grauen Substanz mit den klinischen Beeinträchtigungen der Patienten korrelierten. So fanden wir eine negative Korrelation zwischen dem GMV und der EDSS ( $r = -0,45$ ) sowie mit dem 9HPT ( $r = -0,39$ ), während das NBV zwar ebenfalls eine negative Korrelation zur EDSS aufwies, diese jedoch schwächer ausfiel ( $r = -0,38$ ). Das WMV korrelierte mit keinem der klinischen Parameter.

Die Bestimmung der Hirnvolumina wurde in unserer Studienarbeit auf das NBV, das GMV und WMV begrenzt. Detailliertere Analysen haben gezeigt, dass es in verschiedenen Hirnstrukturen regionale Unterschiede bezüglich der Atrophierate und auch deren Assoziation zur klinischen Beeinträchtigung bei MS- Patienten gibt (Preziosa et al. 2017). Da die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit jedoch anders definiert ist, wurde auf eine detailliertere Analyse verzichtet. Ebenfalls ist zu erwähnen, dass auch die Bestimmung der Atrophie der grauen Substanz fehleranfällig ist, z.B. technisch bedingt durch die jeweilige Segmentierungssoftware oder durch das Vorliegen von juxtakortikalen und kortikalen Läsionen, und erfasst die histopathologischen Prozesse nicht komplett.

Des Weiteren untersuchten wir in der Gruppe der MS- Erkrankten den Zusammenhang zwischen der T2- Läsionsanzahl und dem T2- Läsionsvolumen mit der klinischen Beeinträchtigung. Hierbei fanden wir signifikante Korrelationen zwischen den T2- Läsionsvolumina mit der EDSS ( $r = 0,47$ ) und dem 25FWT ( $r = 0,44$ ). Unsere Ergebnisse entsprechen damit bereits zuvor veröffentlichten Studien, welche ebenfalls in krosssektionalen Analysen Korrelationskoeffizienten zwischen dem T2- Läsionsvolumen und der EDSS von 0,15 bis 0,6 beschrieben (Barkhof 1999).

Die Korrelation zwischen dem T2- Läsionsvolumen und der EDSS ist jedoch nur eingeschränkt sinnvoll, da die EDSS zwar auf einer standardisierten neurologischen Untersuchung basiert und sich dabei auf die häufigsten Symptome der MS fokussiert (Füvesi 2019), aber nur limitiert die kognitiven Einschränkungen von MS- Patienten abbildet und zudem fehleranfällig ist. Zum einen besteht eine starke Untersucherabhängigkeit (Verdier- Taillefer et al. 1992, Noseworthy et al.1990). Hierbei ist die intrapersonelle Reliabilität höher als die interpersonelle (Goodkin et al. 1992) und es besteht eine erhöhte Variabilität in der Zuordnung kleinere EDSS- Ränge ( $EDSS < 5$ ) (Verdier- Taillefer et al. 1992). Zum anderen werden durch die nicht- lineare Bestimmung der EDSS feine klinische Veränderungen häufig nicht erfasst (Noseworthy et al.1990).

Außerdem müssen die T2- Läsionsanzahl und das T2- Läsionsvolumen immer unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer sowie ihrer Lokalisation bewertet werden (Reuter et al. 2011). Nicht zuletzt zeigen die T2- Läsionen eine hohe histopathologische Variabilität und sollten daher mit Vorsicht in Hinblick auf die zugrunde liegenden mikrostrukturellen Prozesse und Krankheitsverläufe beurteilt werden (De Groot et al. 2001). So erscheinen diese Parameter nur eingeschränkt nützlich, um eine klinische Beeinträchtigung abzuleiten.

## 5.2 T1- Relaxometrie- Vergleichsanalyse

Zwar können das Hirnvolumen sowie die T2- Läsionen standardisiert gut in konventionellen MR- Sequenzen wie z.B. der MPRAGE oder der FLAIR- Sequenz erfasst werden (Schmidt et al. 2012), jedoch bedarf es bei den zuvor geäußerten

Schwachpunkten weiterer Bildmarker, um das Krankheitsgeschehen der MS besser zu erfassen und das klinisch- radiologische Paradoxon zu entschlüsseln.

Um histopathologische Prozesse detaillierter darzustellen haben sich quantitative MR- Sequenzen zunehmend in der MS- Bildgebung etabliert (Wang et al. 2015, Filippi und Rocca 2010, Filippi et al. 2010). Hierzu zählt auch die T1- Relaxometrie, welche in unserer Arbeit verwendet wurde. Bereits in früheren Studien wurde die T1-Relaxometrie verwendet, um subtile Veränderungen der grauen und weißen Substanz darzustellen und zu quantifizieren (Schneider et al. 2021, Blystad et al. 2016). Jedoch ist die Anzahl der bisherigen Studien limitiert oder verwendeten niedrig- auflösende quantitative T1- Sequenzen. In der hier vorgelegten Studie verwendeten wir die von Marques et al. eingeführte MP2RAGE- Sequenz, um Veränderungen der grauen und weißen Substanz bei MS- Patienten zu quantifizieren (Marques et al. 2010).

Die MP2RAGE- Sequenz stellt hierbei eine seit 2010 eingeführte MRT- Sequenz dar, die eine T1- Relaxometrie des gesamten Gehirnparenchyms in einer akzeptablen Scanzeit von 11 Minuten und 17 Sekunden generieren kann (Marques et al. 2010). Zudem bietet sie eine hohe Auflösung (Kober et al. 2012), so dass Bilder von enormer anatomischer Qualität mit exzellenter Differenzierung einzelner Gehirnstrukturen entstehen, die zur weiteren Bearbeitung durch Segmentierung oder voxelbasierter Morphometrie geeignet sind. Weitere Vorteile sind die Reduktion des Partialvolumeneffekt auf ein Minimum sowie die Reproduzierbarkeit der T1RT, so dass die MP2RAGE- Sequenzen in Zukunft auch longitudinale Studiendesigns ermöglichen kann (Marques et al. 2010, Weiskopf et al. 2013).

Jedoch fehlen für die MP2RAGE- Sequenz teils noch softwaregestützte Segmentierungsverfahren. Die manuell- visuellen Kontrollen sind zeitaufwendig und fehleranfällig (Valverde et al. 2015, Garcia-Lorenzo et al. 2013, Schmidt et al. 2012). Es war also notwendig in umfangreichen Kombinationen aus Segmentierungen und Registrierungen sowie Transformationen die gewünschten T1RTs aus den bestehenden Bilddaten zu erhalten.

Der Vergleich der T1RT zwischen unseren Studiengruppen ergab eine signifikante Verlängerung der NAWM bei den MS- Patienten (MS: 882,78 ms  $\pm$  30,17 ms,

gesundes Kollektiv:  $855,71 \text{ ms} \pm 15,17 \text{ ms}$ ,  $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse korrespondieren mit denen vorausgegangener Studien. Vrenken et al. wiesen 2006 zum Beispiel unter Einschluss von 67 MS- Patienten und 23 gesunden Probanden ebenfalls eine verlängerte T1RT der NAWM der erkrankten Testpersonen nach. Diese zeigte neben einer regionalen Unabhängigkeit innerhalb der NAWM jedoch Unterschiede bezüglich des klinischen MS- Subtyps. So bestand eine progrediente Verlängerung der T1RT in der NAWM von PPMS zu RRMS zu SPMS (Vreken et al. 2006). Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung der T1RT jedoch nicht durch die MP2RAGE- Sequenz, sondern mit der damals zur Verfügung stehenden FLASH- Technik. Zusätzlich waren in unserer Studie MS- Patienten mit der PPMS- Form ausgeschlossen.

Interessanterweise zeigten sich in unserer Studie weder verlängerte T1RTs des Kortex noch der beiden Thalami. Die Studienlage diesbezüglich ist bislang unschlüssig. Während einige frühere Studien eine Erhöhung der T1RT in der grauen Substanz bei MS- Patienten darstellen konnten (Gracien et al. 2016a, Gracien et al. 2016b, Parry et al. 2002), gelang dies anderen Arbeitsgruppen nicht (van Wijnen et al. 2020). Wir wissen, dass die T1RT von mehreren mikrostrukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz beeinflusst werden kann. Hierbei können mit fortschreitender Krankheitsdauer histopathologische Mechanismen wie zum Beispiel Remyelinisierungsprozesse (Goldschmidt et al. 2009), Wassereinlagerungen (Gelman et al. 2001), eine erhöhte axonale Dichte oder Gliosen (Brex et al. 2000), als auch Eisenablagerungen (Gelman et al. 2001, Jara et al. 2006, Stankiewicz et al. 2007) als jeweils eigene Entität oder auch in Kombination Einfluss auf die T1RT nehmen.

Diese Faktoren könnten auch in der vorliegende Arbeit Einfluss auf die Messungen gehabt haben und den fehlenden, signifikanten Unterschied zwischen den T1RT der grauen Substanz (Kortex und beide Thalami) der MS- Patienten und denen der gesunden Kontrollgruppe begründen. Lediglich die T1RT der NAWM der MS- Gruppe war signifikant verlängert (MS:  $882,78 \text{ ms} \pm 30,17 \text{ ms}$ , gesunde Kontrolle:  $855,71 \text{ ms} \pm 15,17 \text{ ms}$ ,  $p < 0,001$ ).



Ebenfalls sind bei der Bewertung der kortikalen T1RT die MS- typischen, regionalen Verteilungsmuster der Läsionen in kortikal und juxtakortikal gelegen zu berücksichtigen. Diese können bereits in frühen Krankheitsstadien bildtechnisch nachgewiesen werden (Granberg et al. 2017). Die juxtakortikale Läsionen betreffen hierbei die graue und die unmittelbar angrenzende, subkortikale weiße Substanz und sind somit schwierig räumlich zu differenzieren. Subkortikale Läsionen unterliegen außerdem extensiveren Remyelinisierungsprozessen (Goldschmidt et al. 2009). Zusätzlich konnten Goldschmidt et al. 2009 in einer post mortem Studie von 51 MS- Patienten in einem frühem Krankheitsstadium eine signifikant vermehrte Remyelinisierung der Läsionsareale als im Vergleich zu 174 chronisch Erkrankten zeigen (Goldschmidt et al. 2009).

In der vorliegenden Dissertation betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer der MS- Patienten  $6,0 \pm 6,5$  Jahre, wobei die Spanne der Erkrankungsdauer wenige Monate bis 22 Jahre betrug. Es ist folglich möglich, dass das Vorliegen kortikaler und juxtakortikaler Läsionen mit ihren unterschiedlichen De- und Remyelinisierungsstadien die gemessenen T1RTs im Kortex beeinflusst haben könnte.

Das juxtakortikale Läsionsvolumen korreliert außerdem zusätzlich im Gegensatz zu dem der intrakortikalen Läsionen mit dem Läsionsvolumen in der weißen Substanz und lässt daher auf eine ähnliche Pathologie schließen (Luccinetti et al. 2011). Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass die intrakortikalen Veränderungen bei MS- Patienten weiteren Pathomechanismen unterliegen (Mainero et al. 2015, Luccinetti et al. 2011, De Stefano et al. 2003), die zu Mikroschäden führen, die strukturell und bildtechnisch bis dato nicht adäquat darstellbar sind und ebenfalls Einfluss auf die T1RT haben könnten.

### 5.3 T1- Relaxometrie- Korrelationsanalyse

Korrelationsanalysen zwischen den strukturellen, zerebralen Veränderungen und der klinischen Beeinträchtigung bei MS- Patienten sind bereits Gegenstand einiger Studien gewesen. In Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen bei MS- Patienten wurde hierbei vor allem ein Fokus auf Veränderungen des Kortex und denen der tiefen grauen Substanz gelegt (Nygaard et al. 2021, van Wijnen et al. 2020).

Hervorzuheben ist hierbei, dass insbesondere Volumenminderungen der frontotemporalen Thalamusregionen mit einer verringerten globalen, kognitiven Funktion bei MS- Patienten vergesellschaftet sind (Bisecco A et al. 2021, Conway et al. 2021).

In der vorliegenden Arbeit haben wir ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen der T1RT im Kortex ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,04$ ), im rechten ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,03$ ) und im linken Thalamus ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,01$ ) mit den kognitiven Leistungen der MS- Probanden feststellen können. Diese Analyse betraf vor allem die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und des Verarbeitungspotentials, gemessen durch den SDMT. Die Resultate spiegeln sich ebenfalls in denen einer groß angelegten Studie von Steenwijk et al. aus dem Jahr 2016 wider. Bei 156 chronisch erkrankten MS- Patienten konnte hier gezeigt werden, dass die Abweichungen der kortikalen T1RT der angefertigten Histogramme (sog. Kurtosis) ebenfalls eine signifikante Korrelation mit den kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten aufwiesen (Steenwijk et al. 2016).

Andere Publikationen fanden ebenfalls Verbindungen zwischen der T1RT der grauen Substanz und anderen klinischen Parametern. So berichteten Gracien et al. im Jahr 2016 über eine Korrelation der T1RT der grauen Substanz mit der EDSS, die konträr zu unseren Resultaten steht (Gracien et al. 2016a). Bei unseren Ergebnissen zeigten nur das Läsionsvolumen ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,01$ ), das NBV ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,02$ ) sowie das GMV ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ) und somit Messungen aus der konventionellen Bildgebung hochsignifikante Korrelationen mit der EDSS, jedoch keine Messungen der T1RT. Allerdings schließt die Studie von Gracien et al. im Unterschied zu unserer Untersuchung lediglich elf Probanden ein und verfügt somit über ein deutlich kleineres Patientenkollektiv als die vorliegende Arbeit. Des Weiteren wird in der Arbeit der Kollegen die klinische Testung nicht detailliert in motorische und kognitive Funktionssysteme differenziert sowie die EDSS als einziger klinischer Parameter mit ihren bereits oben beschriebenen Einschränkungen angewandt (Gracien et al. 2016a).

Auffällig ist, dass in der vorliegenden Dissertation sowohl die T1RT der NAWM als auch das konventionell gemessene WMV mit keinem einzigen klinischen Test

signifikant korrelierte. In der weißen Substanz liegen vor allem die Nervenfasern umhüllt von Myelin. Bei der MS werden diese zerstört. Anhand der Ergebnisse dieser Doktorarbeit könnte angenommen werden, dass die Demyelinisierungsprozesse und fokale Schäden der weißen Substanz eine untergeordnete Rolle für die anhaltenden klinischen Symptome der Patienten spielten. Eine unterstützende Arbeit für diese Hypothese ist von Fisher et al. 2008 erschienen. Hier konnte in einer Follow-up Studie über vier Jahre gezeigt werden, dass die Schädigung der grauen Substanz den pathologischen Prozess dominiert, mit längerer Krankheitsdauer zunimmt und mit den neurologischen Defiziten MS-Erkrankter korreliert. Im Gegensatz hierzu zeigte sich die Atrophie der weißen Substanz im Verlauf größenkonstant (Fisher et al. 2008).

#### 5.4 Fehlerquellen und Limitationen

Trotz differenzierter, klinischer Testung und detaillierter Bildanalyse sowie einer hohen Bildqualität ergeben sich für die vorliegende Arbeit Limitierungen sowie möglich Fehlerquellen:

Die vergleichenden Ergebnisse der vorliegenden Studie basieren auf der Analyse einer lediglich kleinen Anzahl an Kontrollprobanden. Auch wurden in unserer Studie nur MS- Probanden aufgenommen, die das klinische Bild einer RRMS aufwiesen. Studienteilnehmer mit einer SPMS oder PPMS wurden nicht eingeschlossen. In möglichen Folgestudien könnte die Probandenanzahl zugunsten der gesunden Kontrollgruppe optimiert und zusätzlich eine Erweiterung der Analysen auf alle drei klinischen Subtypen der MS erfolgen.

Ebenfalls ist es möglich, dass sowohl Patientenalter als auch -geschlecht einen Einfluss auf die T1RT haben könnten. Um diesen potenziellen Fehler zu reduzieren, wurden beide Parameter in der durchgeführten, statistischen Analyse dieser Dissertation als unabhängige Kovariablen einbezogen. Die klinische Testung der MS- Probanden unterliegt zudem einer untersucherabhängigen Variabilität und Reliabilität.

Des Weiteren existiert eine Vielzahl von verschiedenen Techniken die graue Substanz oder auch T2- Läsionen computergestützt zu segmentieren, registrieren

und zu transformieren. Um die gewünschten Gewebestrukturen zu erhalten haben wir in der vorliegenden Arbeit die FAST von FSL und FreeSurfer Software genutzt. Diese Programme zeigen jedoch eine Schwäche im Ausschluss von Voxeln, die versehentlich in der weißen Substanz oder dem Liquor platziert wurden, somit nicht den gewünschten Gehirnstrukturen entsprechen und nicht in die Auswertung mit einfließen sollten. Deshalb wurde jede errechnete Maske visuell durch einen erfahrenen Neuroradiologen kontrolliert und, falls notwendig, manuell korrigiert.

Zuletzt muss festgehalten werden, dass die Koexistenz von kortikalen und juxtakortikalen Läsionen die T1- Zeiten im Kortex beeinflusst haben könnte. Da jedoch spezielle Sequenzen, um diese Läsionen zu differenzieren, wie z.B. die Double Inversion Recovery- Sequenz in dem Studienprotokoll nicht angewendet wurden, war es uns nicht möglich die isolierte, kortikale Läsionslast zu bestimmen.

## 6. Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des ZNS mit einer prominenten, neurodegenerativen Komponente. Dies bestätigt die vorliegende Studie durch die nachgewiesenen, signifikanten Volumenminderung der grauen und der weißen Substanz sowie des gesamten Gehirngewebes bei den MS-Patienten im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv.

Auch das klinisch-radiologische Paradoxon der konventionellen Bildparameter konnte in der Studie erneut demonstriert werden: Es zeigte sich lediglich eine signifikante Assoziation zwischen dem T2LVol und dem 25FWT. Hingegen wiesen die quantitativen MR-Parameter, erfasst durch die T1RT in der MP2RAGE-Sequenz im Kortex und den beiden Thalami, eine signifikante Korrelation mit den kognitiven Defiziten der MS-Probanden auf und unterstützen so die Hypothese, dass quantitative Bildparameter subtilere Gewebeschäden erfassen, die für die klinische Beeinträchtigung von MS-Erkrankten relevant sein können.

Die MP2RAGE-Sequenz zeigt hierbei neben einer hohen, räumlichen Auflösung auch eine überschaubare Generierungszeit. Sie könnte deshalb supportiv bei klinisch radiologischen Studien eingesetzt und/oder sogar in den klinischen Alltag integriert werden. Es wäre dann möglich durch weitere longitudinale Studien zu untersuchen, ob die T1RT womöglich sogar einen Therapieindikator darstellt oder als therapeutischer Verlaufsmarker bei MS-Patienten eingesetzt werden könnte.

Das allgemeine Interesse an den vorliegenden Beobachtungen und Ergebnissen wird von der Tatsache unterstrichen, dass das korrespondierende Paper zu dieser Dissertation „T1 Relaxation Times in the Cortex and Thalamus Are Associated With Working Memory and Information Processing Speed in Patients With Multiple Sclerosis“ im Dezember 2021 in der Fachzeitschrift „Frontiers in Neurology“ publiziert wurde.

## **7. Summary and conclusion**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with a prominent neurodegenerative component. The present study demonstrates this by showing a significant volume loss in GMV, WMV and NBV in a group of MS patients compared to a healthy control group.

In addition, the results of the study underline the effect of the so-called "clinical-radiological paradox" of conventional imaging data: Only the 25FWT, a motor testing of the lower extremities, correlated with the T2 lesion volume. In contrast, the T1RT in MP2RAGE in the cortex and in the right and left thalamus showed a significant correlation with cognitive impairment in MS patients. These results confirm the hypothesis that quantitative imaging can detect subtle damage that may be important for the clinical impairment of MS patients.

The MP2RAGE sequence has a high spatial resolution and is fast to generate. Therefore, it may be useful to integrate this sequence into further clinical radiological studies and/or into daily clinical practice. This would allow further longitudinal studies to determine whether T1RT could be a predictor of therapeutic intervention or a therapeutic factor in disease progression.

The common interest in the observations and results obtained is underlined by the fact that the corresponding paper to this dissertation "T1 Relaxation Times in the Cortex and Thalamus Are Associated With Working Memory and Information Processing Speed in Patients With Multiple Sclerosis" has been published in "Frontiers in Neurology" in December 2021.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

25FWT	Timed- 25- Foot- Walk– Test
3D	dreidimensional
9HPT	Nine- Hole- Peg- Test
bzw.	beziehungsweise
CIS	englisch: clinical isolated syndrome = isoliertes klinisches Syndrom
CNS	englisch: central nervous system = zentrales Nervensystem
DIS	englisch: dissemination in space = örtliche Dissemination
DIT	Englisch: dissemination in time = zeitliche Dissemination
EDSS	Expanded Disability Status Scale
engl.	englisch
etc.	etcetera
FAST	Automated Segmentation Tool von FSL
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
FOV	field of view
FS	Funktionssysteme
GMV	englisch: grey matter volume = Volumen der grauen Substanz
HLA- System	Humanen Leukozytenantigen Systems
IgG- Antikörper	Immunglobulin G- Antikörper
KM	Kontrastmittel
LST	Lesion Segmentation Tool
MTI	Magnetisation Transfer Imaging
MP2RAGE	englisch: magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes
MR- Sequenz	Magnetresonanz- Sequenz

MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
n	Anzahl
NAWM	englisch: normal appearing white matter = normal erscheinende weiße Substanz
NBV	englisch: normalised brain volume = gesamtes Hirnvolumen
PD	englisch: proton density
PPMS	englisch: primary- progressive multiple sclerosis = primär progressive Multiple Sklerose
ROI	englisch: region of interest
RRMS	englisch: relapsing- remitting multiple sclerosis = schubförmige, remittierende Multiple Sklerose
SDMT	Symbol- Digit- Modalities- Test
sec	Sekunden
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
SPMS	englisch: secondary- progressive multiple sclerosis = sekundär progressive Multiple Sklerose
SPM	englisch: Statistical Parameter Mapping
T1RT	englisch: T1 Relaxation Time = T1-Relaxationszeit
T1wMPRAGE	englisch: T1 weightes magnetization prepared rapid gradient echo = T1 gewichtete
T2L- Vol	T2- gewichtetes Läsionsvolumen
TE	englisch: time of echo = Echozeit



TI	englisch: inversion time =Inversionszeit
TPHA	Treponema Pallidum- Hämagglutinations Assay
TR	englisch: time of repetition= Repetitionzeit
WMV	englisch: white matter volume = Volumen der weißen Substanz
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 9. Literaturverzeichnis

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, Stromillo ML, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007 Aug;64(8):1157-61. doi: 10.1001/archneur.64.8.1157. PMID: 17698706.

Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999 Aug;5(4):283-6. doi: 10.1177/135245859900500415. PMID: 10467389.

Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;15(3):239-45. doi: 10.1097/00019052-200206000-00003. PMID: 12045719.

Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206827; PMCID: PMC5405816.

Bisecco A, Capuano R, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Docimo R, Cirillo M, Russo A, Altieri M, Bonavita S, Rocca MA, Filippi M, Tedeschi G, Gallo A. Regional changes in thalamic shape and volume are related to cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 Jan;27(1):134-138. doi: 10.1177/1352458519892552. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31793399.

Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Brück W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2001 Jun;49(6):793-6. doi: 10.1002/ana.1053. PMID: 11409432.

Blystad I, Håkansson I, Tisell A, et al. Quantitative MRI for Analysis of Active Multiple Sclerosis Lesions without Gadolinium-Based Contrast Agent. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(1):94-100

Bonnier G, Fischi-Gomez E, Roche A, Hilbert T, Kober T, Krueger G, Granziera C. Personalized pathology maps to quantify diffuse and focal brain damage. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101607. doi: 10.1016/j.nicl.2018.11.017. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30502080; PMCID: PMC6413479.

Brex PA, Parker GJ, Leary SM, Molyneux PD, Barker GJ, Davie CA, et al. Lesion heterogeneity in multiple sclerosis: a study of the relations between appearances on T1 weighted images, T1 relaxation times, and metabolite concentrations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(5):627-32

BROWNELL B, HUGHES JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962 Nov;25(4):315-20. doi: 10.1136/jnnp.25.4.315. PMID: 14016083; PMCID: PMC495470.

Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1144-50. doi: 10.1001/archneurol.2009.174. PMID: 19752305.

Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJ, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Mar;16(3):147-58. doi: 10.1038/nrn3900. PMID: 25697158.

Calabrese M, Castellaro M. Cortical Gray Matter MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):301-312. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.009. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28391788.

Carta S, Ferraro D, Ferrari S, Briani C, Mariotto S. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022 Sep;59(6):391-404. doi: 10.1080/10408363.2022.2039591. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35277112.

Çinar BP, Yorgun YG. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):S69-S75. doi: 10.29399/npa.23343. PMID: 30692861; PMCID: PMC6278618.

Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, Sørensen PS, Hohlfeld R, Hauser SL; Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):13-23. doi: 10.1002/ana.25927. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33091175; PMCID: PMC8007167.

Conway DS, Planchon SM, Oh SH, Nakamura K, Thompson NR, Sakaie K, Ontaneda D. Measures of Thalamic Integrity are Associated with Cognitive Functioning in Fingolimod-treated Multiple Sclerosis Patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jan;47:102635. doi: 10.1016/j.msard.2020.102635. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33260053.

Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):772-789. doi: 10.1177/1352458516645869. Epub 2016 May 9. PMID: 27207446.

Covey TJ, Zivadinov R, Shucard JL, Shucard DW. Information processing speed, neural efficiency, and working memory performance in multiple sclerosis: differential relationships with structural magnetic resonance imaging. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Dec;33(10):1129-45. doi: 10.1080/13803395.2011.614597. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22047454.

Danelakis A, Theoharis T, Verganelakis DA. Survey of automated multiple sclerosis lesion segmentation techniques on magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph*. 2018 Dec;70:83-100. doi: 10.1016/j.compmedimag.2018.10.002. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30326367.

De Groot CJ, Bergers E, Kamphorst W, Ravid R, Polman CH, Barkhof F, van der Valk P. Post-mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. *Brain*. 2001 Aug;124(Pt 8):1635-45. doi: 10.1093/brain/124.8.1635. PMID: 11459754.

De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, Guidi L, Ghezzi A, Montanari E, Cifelli A, Federico A, Smith SM. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003 Apr 8;60(7):1157-62. Doi 10.1212/01.wnl.0000055926.69643.03. PMID: 12682324.

Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Mar 13;78(11):823-32. doi: 10.1212/WNL.0b013e318249f6f0. PMID: 22411958; PMCID: PMC3304944.

Dyment DA, Sadovnick AD, Willer CJ, Armstrong H, Cader ZM, Wiltshire S, Kalman B, Risch N, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. An extended genome scan in 442 Canadian multiple sclerosis-affected sibships: a report from the Canadian Collaborative Study Group. *Hum Mol Genet*. 2004 May 15;13(10):1005-15. doi: 10.1093/hmg/ddh123. Epub 2004 Apr 6. PMID: 15069025.

Ens, K. (2011). Registrierung. In: *Kombinierte Registrierung und Segmentierung*. Copyright Inhaber Vieweg+Teubner Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden, eBook ISBN 978-3-8348-9914-9 DOI 10.1007/978-3-8348-9914-9 Softcover ISBN 978-3-8348-1466-1, Kapitel 2 S.9, 10

Ens, K. (2011). Segmentierung. In: *Kombinierte Registrierung und Segmentierung*. Copyright Inhaber Vieweg+Teubner Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden, eBook ISBN 978-3-8348-9914-9 DOI 10.1007/978-3-8348-9914-9 Softcover ISBN 978-3-8348-1466-1, Kapitel 3 S.29

Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;47(3):391-5.

Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Apr;31(4):770-88. doi: 10.1002/jmri.22102. PMID: 20373420.

Filippi M, Rocca MA. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010 Nov;31(Suppl 2):S231-4. doi: 10.1007/s10072-010-0367-5. PMID: 20635114.

Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA, Ron M, Comi G. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2121-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d768. PMID: 21135387; PMCID: PMC3385423.

Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, DeLuca G, De Stefano N, Erickson BJ, Evangelou N, Fazekas F, Geurts JJ, Lucchinetti C, Miller DH, Pelletier D, Popescu BF, Lassmann H; Attendees of the Correlation between Pathological MRI findings in MS workshop. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):349-60. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70003-0. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22441196.

Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JJG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):1858-1875. doi: 10.1093/brain/awz144. PMID: 31209474; PMCID: PMC6598631.

Filser M, Schreiber H, Pottgen J, Ullrich S, Lang M, Penner IK. The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J Neurol*. 2018;265(11):2587-93.

Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):255-65. doi: 10.1002/ana.21436. PMID: 18661561.

Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiet KA, Thompson AJ, Miller DH. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):247-54. doi: 10.1002/ana.21423. Erratum in: *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):232. PMID: 18570297.

Füvesi J . Az Expanded Disability Status Scale használata és a motoros képességek vizsgálata sclerosis multiplexes betegekben [The Expanded Disability Status Scale scoring in patients with multiple sclerosis]. *Ideggyogy Sz*. 2019 Sep 30;72(9-10):317-323. Hungarian. doi: 10.18071/isz.72.0317. PMID: 31625698.

García-Lorenzo D, Francis S, Narayanan S, Arnold DL, Collins DL. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Med Image Anal*. 2013 Jan;17(1):1-18. doi: 10.1016/j.media.2012.09.004. Epub 2012 Sep 29. PMID: 23084503.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):877-897. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5. Epub 2017 Sep 17. PMID: 28931491; PMCID: PMC5641502.

Gelman N, Ewing JR, Gorell JM, Spickler EM, Solomon EG. Interregional variation of longitudinal relaxation rates in human brain at 3.0 T: relation to estimated iron and water contents. *Magn Reson Med*. 2001 Jan;45(1):71-9. doi: 10.1002/1522-2594(200101)45:1<71::aid-mrm1011>3.0.co;2-2. PMID: 11146488.

Goldschmidt T, Antel J, König FB, Brück W, Kuhlmann T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology*. 2009 Jun 2;72(22):1914-21. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a8260a. PMID: 19487649.

Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):859-63. doi: 10.1212/wnl.42.4.859. PMID: 1565242.

Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988 Oct;69(10):850-4. PMID: 3178453.

Gracien RM, Jurcoane A, Wagner M, Reitz SC, Mayer C, Volz S, Hof SM, Fleischer V, Droby A, Steinmetz H, Zipp F, Hattingen E, Deichmann R, Klein JC. The Relationship between Gray Matter Quantitative MRI and Disability in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2016 Aug 11;11(8):e0161036. doi: 10.1371/journal.pone.0161036. PMID: 27513853; PMCID: PMC4981438.

Gracien RM, Reitz SC, Hof SM, Fleischer V, Zimmermann H, Droby A, Steinmetz H, Zipp F, Deichmann R, Klein JC. Changes and variability of proton density and T1 relaxation times in early multiple sclerosis: MRI markers of neuronal damage in the cerebral cortex. *Eur Radiol*. 2016 Aug;26(8):2578-86. doi: 10.1007/s00330-015-4072-x. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26494641.

Granberg T, Fan Q, Treaba CA, Ouellette R, Herranz E, Mangeat G, Louapre C, Cohen-Adad J, Klawiter EC, Sloane JA, Mainero C. In vivo characterization of cortical and white matter neuroaxonal pathology in early multiple sclerosis. *Brain*. 2017 Nov 1;140(11):2912-2926. doi: 10.1093/brain/awx247. Erratum in: *Brain*. 2018 Feb 1;141(2):e14. PMID: 29053798; PMCID: PMC5841207.

Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Kumamaru KK, Nakazawa M, Takano N, Kawasaki H, Sato S, Hamasaki N, Kunimatsu A, Aoki S. Utility of a Multiparametric Quantitative MRI Model That Assesses Myelin and Edema for Evaluating Plaques, Periplaque White Matter, and Normal-Appearing White Matter in Patients with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study. *AJNR Am J*



Neuroradiol. 2017 Feb;38(2):237-242. doi: 10.3174/ajnr.A4977. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27789453; PMCID: PMC7963826.

Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676-88. doi: 10.1056/NEJMoa0706383. PMID: 18272891.

Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Oct 5;101 Suppl 2(Suppl 2):14599-606. doi: 10.1073/pnas.0404874101. Epub 2004 Aug 11. PMID: 15306684; PMCID: PMC521993.

Hughes AJ, Denney DR, Owens EM, Lynch SG. Procedural Variations in the Stroop and the Symbol Digit Modalities Test: impact on patients with multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013 Aug;28(5):452-62. doi: 10.1093/arclin/act041. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23735824.

Inglese M. MRI measures of neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Dec;311 Suppl 1:S16-23. doi: 10.1016/S0022-510X(11)70004-1. PMID: 22206761.

Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, Nyland H, Lode K, Bergsland N, Ramasamy DP, Dalaker TO, Larsen JP, Farbu E, Zivadinov R. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1109–1115. doi: 10.1136/jnnp-2013-306906.

Jara H, Sakai O, Mankal P, Irving RP, Norbash AM. Multispectral quantitative magnetic resonance imaging of brain iron stores: a theoretical perspective. *Top Magn Reson Imaging*. 2006 Feb;17(1):19-30. doi: 10.1097/01.rmr.0000245460.82782.69. PMID: 17179894.

Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):782-90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21979382. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001;5(2):143-56.

Jonkman LE, Soriano AL, Amor S, Barkhof F, van der Valk P, Vrenken H, Geurts JJ. Can MS lesion stages be distinguished with MRI? A postmortem MRI and histopathology study. *J Neurol*. 2015; 262(4):1074-80.)

Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1665-1680. doi: 10.1177/1352458518803785. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30303036; PMCID: PMC6238181.

Kappos L, Lechner-Scott J, Lienert C. Neurostatus. Neurostatus training and documentation DVD for a standardized neurological examination and assessment of Kurtzke's functional systems and expanded disability status scale for MS patients. 2002, 2007, Basel, Switzerland. <http://neurostatus.net>. Accessed January 6, 2015; 2015.

Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:134-42. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.022. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24524923.

Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013 Sep 26;13:128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128. PMID: 24070256; PMCID: PMC3856596.

Kober T, Granziera C, Ribes D, Browaeys P, Schlupe M, Meuli R, Frackowiak R, Gruetter R, Krueger G. MP2RAGE multiple sclerosis magnetic resonance imaging at 3 T. *Invest Radiol*. 2012 Jun;47(6):346-52. doi: 10.1097/RLI.0b013e31824600e9. PMID: 22543966.

Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):1-9. doi: 10.1159/000136645. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18535394.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2705-12

Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007 Apr;17(2):210-8. doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x. PMID: 17388952.

Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Oct 15;333(1-2):1-4. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.010. Epub 2013 Jun 2. PMID: 23735777.

Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936. PMID: 29358320; PMCID: PMC5830904.

Laule C, Leung E, Lis DK, Traboulsee AL, Paty DW, MacKay AL, et al. Myelin water imaging in multiple sclerosis: quantitative correlations with histopathology. *Mult Scler*. 2006; 12(6):747-53)

Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26718593.

Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2188-2197. doi:10.1056/NEJMoa1100648

Luchicchi A, Hart B, Frigerio I, van Dam AM, Perna L, Offerhaus HL, Stys PK, Schenk GJ, Geurts JJG. Axon-Myelin Unit Blistering as Early Event in MS Normal Appearing White Matter. *Ann Neurol*. 2021 Apr;89(4):711-725. doi: 10.1002/ana.26014. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33410190; PMCID: PMC8048993.

Mainero C, Louapre C, Govindarajan ST, Gianni C, Nielsen AS, Cohen-Adad J, Sloane J, Kinkel RP. A gradient in cortical pathology in multiple sclerosis by in vivo quantitative 7 T imaging. *Brain*. 2015 Apr;138(Pt 4):932-45. doi: 10.1093/brain/awv011. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25681411; PMCID: PMC4677339.

Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, Van de Moortele PF, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *Neuroimage*. 2010 Jan 15;49(2):1271-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.002. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19819338.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7. doi: 10.1002/ana.1032. PMID: 11456302.

Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical

relevance. *Brain*. 2002 Aug;125(Pt 8):1676-95. doi: 10.1093/brain/awf177. PMID: 12135961.

Mottershead JP, Schmierer K, Clemence M, Thornton JS, Scaravilli F, Barker GJ, Tofts PS, Newcombe J, Cuzner ML, Ordidge RJ, McDonald WI, Miller DH. High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis--a post-mortem study of the spinal cord. *J Neurol*. 2003 Nov;250(11):1293-301. doi: 10.1007/s00415-003-0192-3. PMID: 14648144.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38. PMID: 14718698.

Stüber C, Morawski M, Schäfer A, Labadie C, Wähnert M, Leuze C, Streicher M, Barapatre N, Reimann K, Geyer S, Spemann D, Turner R. Myelin and iron concentration in the human brain: a quantitative study of MRI contrast. *Neuroimage*. 2014 Jun;93 Pt 1:95-106. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.026. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24607447.

Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*. 2002 Jun;25(6):313-9. doi: 10.1016/s0166-2236(02)02154-9. PMID: 12086750.

Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2013 May 15;87(10):712-4. PMID: 23939450.

Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology*. 1990 Jun;40(6):971-5. doi: 10.1212/wnl.40.6.971. PMID: 2189084.

Nygaard MKE, Langeskov-Christensen M, Dalgas U, Eskildsen SF. Cortical diffusion kurtosis imaging and thalamic volume are associated with cognitive and walking performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021

Oct;268(10):3861-3870. doi: 10.1007/s00415-021-10543-4. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33829319.

Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018 Dec;31(6):752-759. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622. PMID: 30300239.

Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006 Nov;5(11):932-6. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6. PMID: 17052660.

Parry A, Clare S, Jenkinson M, Smith S, Palace J, Matthews PM. White matter and lesion T1 relaxation times increase in parallel and correlate with disability in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002 Sep;249(9):1279-86. doi: 10.1007/s00415-002-0837-7. PMID: 12242554.

Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, Stoecklin M, Gass A, Sprenger T, Radue EW, Kappos L, Penner IK. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1290-6. doi: 10.1177/1352458513475490. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23459568. personalized pathology maps to quantify diffuse and focal brain damage.

Papadopoulos K, Tozer DJ, Fisniku L, Altmann DR, Davies G, Rashid W, Thompson AJ, Miller DH, Chard DT. TI-relaxation time changes over five years in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Apr;16(4):427-33. doi: 10.1177/1352458509359924. Epub 2010 Jan 19. PMID: 20086026.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.

Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374; PMCID: PMC3084507.

Preziosa P, Pagani E, Morelli ME, Copetti M, Martinelli V, Pirro F, Falini A, Comi G, Filippi M, Rocca MA. DT MRI microstructural cortical lesion damage does not explain cognitive impairment in MS. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1918-1928. doi: 10.1177/1352458516689147. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28098510.

Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-180. doi: 10.1056/NEJMra1401483. PMID: 29320652; PMCID: PMC6942519.

Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011 Jun;17(6):755-8. doi: 10.1177/1352458511398265. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21372116.

Rooney WD, Johnson G, Li X, Cohen ER, Kim SG, Ugurbil K, et al. . Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal <sup>1</sup>H<sub>2</sub>O relaxation *in vivo*. *Magn Reson Med*. (2007) 57:308–18. 10.1002/mrm.21122

Sauer BM, Schmalstieg WF, Howe CL. Axons are injured by antigen-specific CD8(+) T cells through a MHC class I- and granzyme B-dependent mechanism. *Neurobiol Dis*. 2013 Nov;59:194-205. doi: 10.1016/j.nbd.2013.07.010. Epub 2013 Jul 27. PMID: 23899663; PMCID: PMC3788647.

Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, Hoshi M, Ilg R, Schmid VJ, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*. 2012 Feb 15;59(4):3774-83. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.032. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22119648.

Schmidt P, Pongratz V, Küster P, Meier D, Wuerfel J, Lukas C, Bellenberg B, Zipp F, Groppa S, Sämman PG, Weber F, Gaser C, Franke T, Bussas M, Kirschke J,

Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. Automated segmentation of changes in FLAIR-hyperintense white matter lesions in multiple sclerosis on serial magnetic resonance imaging. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101849. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101849. Epub 2019 May 2. PMID: 31085465; PMCID: PMC6517532.

Schneider R, Matusche B, Genç E, Gold R, Bellenberg B, Lukas C. Microstructural White Matter Alterations in Cognitively Impaired Patients at Early Stages of Multiple Sclerosis. *Clin Neuroradiol.* 2021 Dec;31(4):993-1003. doi: 10.1007/s00062-021-01010-8. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33787958; PMCID: PMC8648694.

Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):796-804. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70173-X. PMID: 18703004.

Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage.* 2002;17(1):479-89.

Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics.* 2007 Jul;4(3):371-86. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.006. PMID: 17599703; PMCID: PMC1963417.

Steenwijk MD, Vrenken H, Jonkman LE, Daams M, Geurts JJ, Barkhof F, Pouwels PJ. High-resolution T1-relaxation time mapping displays subtle, clinically relevant, gray matter damage in long-standing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Sep;22(10):1279-88. doi: 10.1177/1352458515615953. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26564997.

Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, Hudson LD, Rudick RA, LaRocca NG; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium



(MSOAC). Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Nov;25(13):1781-1790. doi: 10.1177/1352458518808204. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334474; PMCID: PMC6826875.

Tardif CL, Bedell BJ, Eskildsen SF, Collins DL, Pike GB. Quantitative magnetic resonance imaging of cortical multiple sclerosis pathology. *Mult Scler Int*. 2012;2012:742018. doi: 10.1155/2012/742018. Epub 2012 Nov 18. PMID: 23213531; PMCID: PMC3506905.

Thaler C, Faizy T, Sedlacik J, Holst B, Stellmann JP, Young KL, Heesen C, Fiehler J, Siemonsen S. T1- Thresholds in Black Holes Increase Clinical-Radiological Correlation in Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2015 Dec 11;10(12):e0144693. doi: 10.1371/journal.pone.0144693. PMID: 26659852; PMCID: PMC4676682.

Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020 Jun 13;12(6):643. doi: 10.3390/v12060643. PMID: 32545816; PMCID: PMC7354629.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.

Valverde S, Oliver A, Roura E, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Sastre-Garriga J, Montalban X, Rovira À, Lladó X. Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling. *Neuroimage Clin*. 2015 Oct 28;9:640-7. doi: 10.1016/j.nicl.2015.10.012. PMID: 26740917; PMCID: PMC4644250.

van Wijnen A, Petrov F, Maiworm M, Frisch S, Foerch C, Hattingen E, Steinmetz H, Klein JC, Deichmann R, Wagner M, Gracien RM. Cortical quantitative MRI parameters are related to the cognitive status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2020 Feb;30(2):1045-1053. doi: 10.1007/s00330-019-06437-9. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31602513.

Verdier-Taillefer MH, Zuber M, Lyon-Caen O, Clanet M, Gout O, Louis C, Alperovitch A. Observer disagreement in rating neurologic impairment in multiple sclerosis: facts and consequences. *Eur Neurol.* 1991;31(2):117-9. doi: 10.1159/000116658. PMID: 2044616.

Vrenken H, Rombouts SA, Pouwels PJ, Barkhof F. Voxel-based analysis of quantitative T1 maps demonstrates that multiple sclerosis acts throughout the normal-appearing white matter. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Apr;27(4):868-74. PMID: 16611780; PMCID: PMC8133976.

Vymazal J, Brooks RA, Baumgarner C, Tran V, Katz D, Bulte JW, Bauminger R, Di Chiro G. The relation between brain iron and NMR relaxation times: an in vitro study. *Magn Reson Med.* 1996 Jan;35(1):56-61. doi: 10.1002/mrm.1910350108. PMID: 8771022.

Wang Y, Sun P, Wang Q, Trinkaus K, Schmidt RE, Naismith RT, Cross AH, Song SK. Differentiation and quantification of inflammation, demyelination and axon injury or loss in multiple sclerosis. *Brain.* 2015 May;138(Pt 5):1223-38. doi: 10.1093/brain/awv046. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25724201; PMCID: PMC4407189.

Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hacoen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of

MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139157

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015 Oct;11(10):597-606. doi: 10.1038/nrneurol.2015.157. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26369511.

Weiskopf N, Suckling J, Williams G, Correia MM, Inkster B, Tait R, Ooi C, Bullmore ET, Lutti A. Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD(\*), MT, and R2(\*) at 3T: a multi-center validation. *Front Neurosci.* 2013 Jun 10;7:95. doi: 10.3389/fnins.2013.00095. PMID: 23772204; PMCID: PMC3677134.

Zeman A, McLean B, Keir G, Luxton R, Sharief M, Thompson E. The significance of serum oligoclonal bands in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993 Jan;56(1):32-5. doi: 10.1136/jnnp.56.1.32. PMID: 8381471; PMCID: PMC1014760.

## **10. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Fiehler für die Möglichkeit meine Promotion in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf durchführen zu können sowie meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. S. Gellißen, als Schirmherrin dieses Projekts.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. C. Thaler, dem unmittelbaren Betreuer dieser Dissertation. Durch seine unermüdliche, motivierende und geduldige Beratung in wissenschaftlichen als auch praktischen Fragestellungen konnte diese Promotion fertiggestellt und mein wissenschaftliches Arbeiten gefestigt werden.

Auch möchte ich mich bei dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf bedanken. Ohne sie wäre die Generierung der erforderlichen Bilddaten nicht möglich gewesen.

Zusätzlich bedanke ich mich bei allen Kollegen der MS- Tagesklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, hier insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. C. Heesen und Herrn PD Dr. med. J.- P. Stellmann für ihr Engagement die klinischen Testungen der MS- Patienten akribisch durchzuführen.

Abschließend gilt mein großer Dank ebenfalls meiner Familie, insbesondere meinem zukünftigen Mann, und meinen Freunden, auf deren Hilfe, Unterstützung und Motivation ich mich jederzeit verlassen konnte.

## 11. Lebenslauf

### Personalien

Hartramph, Isabelle Jeanette  
\* 28. September 1986 in Düsseldorf

### Berufliche Ausbildung

seit 01.08.2021

Fachärztin für Orthopädie und  
Unfallchirurgie  
BG-Klinikum Boberg  
Chefarzt Prof. Dr. med. Frosch

19. Mai 2021

Facharztprüfung  
Orthopädie und Unfallchirurgie

01/2017 – 01/2021

Assistenzärztin  
Marienkrankenhaus Hamburg  
Abteilung für Unfallchirurgie, Orthopädie  
und Handchirurgie  
Chefarzt Dr. med. Feil

10/2014 – 10/2016

Assistenzärztin  
St.- Agatha Krankenhaus Köln  
Abteilung für Allgemein-, Visceral- und  
Unfallchirurgie  
Chefarzt Professor Dr. med. Zieren

### Universitäre Ausbildung

04/2009 - 05/2014

Studium der Humanmedizin  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

10/2006 - 04/2009

Studium der Zahnmedizin  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

### Schulische Ausbildung

06/2006

Allgemeine Hochschulreife  
Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium, Hilden

09/2003 - 06/2004

Lycée FR de Châteaubriand, Combourg  
(Frankreich)

### Publikationen

12/2021

Thaler C, **Hartramph I**, Stellmann JP,  
Heesen C, Bester M, Fiehler J, Gellißen  
S. T1 Relaxation Times in the Cortex and  
Thalamus Are Associated With Working  
Memory and Information Processing  
Speed in Patients With Multiple Sclerosis.  
Front Neurol. 2021 Dec 3;12:789812. doi:  
10.3389/fneur.2021.789812. PMID:  
34925222; PMCID: PMC8678069.

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....