

**Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf**

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS)

Direktor: Prof. Dr. med. Manuel A. Friese

**Marklagerveränderungen in der  
Magnetresonanztomographie und ihre Assoziation  
mit kognitiven Defiziten bei Multipler Sklerose**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

**Yannik Hülsmann**

aus Hamburg

Hamburg 2019

**Angenommen von der  
medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.09.2019**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Heesen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Sönke Arlt**

## Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort	1
2. Einleitung	2
2.1. Multiple Sklerose: Allgemeines	2
2.2. Neurodegeneration bei MS	3
2.3. Kognitive Beeinträchtigungen	4
2.3.1. Allgemeines	4
2.3.2. Betroffene Domänen	5
2.3.3. Neuropsychologische Testverfahren und kognitive Effizienz	7
2.3.4. Therapie kognitiver Dysfunktionen	8
2.4. Bildgebung	9
2.4.1. MRT	9
2.4.2. Diffusions-Tensor-Bildgebung	10
2.4.3. DTI-Parameter und Interpretation	11
2.4.4. Traktographie	12
2.4.5. TRACULA	13
2.5. Neuroimaging und kognitive Störungen bei MS	14
2.5.1. Strukturelle Bildgebung	14
2.5.2. DTI-Parameter, Konnektivität und kognitive Störungen	15
2.6. Ziel der Studie	17
2.7. Hypothese	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Patienten- und Kontrollgruppe	18
3.2. Sequenzen in der MR-Bildgebung	18
3.3. Erstellung von Läsionskarten und Berechnung der Hirnvolumina	19
3.4. Automatisierte subkortikale Segmentierung und kortikale Parzellierung	19
3.5. Traktographie	20
3.6. Neuropsychologische Testung	21
3.7. Statistische Auswertung	22
3.8. Berücksichtigung ethischer Standards	23
4. Ergebnisse	24
4.1. Deskriptive Statistik	24
4.2. Gruppenvergleich der DTI-Parameter in den rekonstruierten Trakten	25
4.3. Neuropsychologische Testergebnisse	30
4.4. Korrelation der Diffusionsparameter mit der neuropsychologischen Testung	32

5. Diskussion	39
5.1. Methode	40
5.2. DTI-Parameter als neuronale Marker	41
5.3. Neuropsychologische Testung	43
5.4. Zusammenhänge zwischen DTI-Parametern und kognitiver Performance	44
5.5. Limitierungen und Methodik	48
5.6. Ausblick	48
5.7. Schlussfolgerung	49
6. Ergebnistabellen	51
7. Zusammenfassung/Abstract	57
8. Abkürzungsverzeichnis	61
9. Literaturverzeichnis	63
10. Abbildungsverzeichnis	79
11. Tabellenverzeichnis	80
12. Eigener Anteil	81
13. Danksagung	81
14. Lebenslauf	82
15. Eidesstattliche Versicherung	83

## **1. Vorwort**

Die Promotionsarbeit erfolgte im Rahmen des „Novel Approaches to Monitoring of Network Structure and Function in MS“- Projektes (NEUCONN). Bei NEUCONN handelt es sich um eine longitudinale, multizentrische Studie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), mit dem Ziel neue Netzwerk-bezogene Marker zu identifizieren, die zur Überwachung der neuronalen Plastizität und als Prädiktoren für den klinischen Verlauf von kognitiven Störungen bei MS genutzt werden können (Bielekova und Martin 2004). Zu den an der Studie beteiligten Instituten gehören die Klinik und Poliklinik für Neurologie, das Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), das Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie, das Zentrum für molekulare Neurobiologie und die Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie. Die Probandenakquirierung, die neuropsychologischen und bildgebenden Untersuchungen sowie die Weiterverarbeitung der Daten erfolgte im Rahmen des NEUCONN-Projektes. Das Projekt wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Neu-Quadrat-Plattform im Biopharmawettbewerb gefördert.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Multiple Sklerose: Allgemeines**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung von Gehirn und Rückenmark unklarer Ätiologie, die histopathologisch sowohl zu Demyelinisierung als auch zu axonalem Schaden führt (Gold 2012). Klinisch unterscheidet man eine schubförmige (RRMS) von einer primär progredienten Verlaufsform (PPMS), wobei der schubförmige Verlauf zu Krankheitsbeginn mit einem Anteil von 85-90% deutlich häufiger ist (Flachenecker et al. 2008; Reich et al. 2018). Frühsymptome der Erkrankung sind Sensibilitätsstörungen, Gangunsicherheit, eine einseitige Optikusneuritis oder eine belastungsabhängige Schwäche der Beine (Weinshenker 1998; Brownlee et al. 2017). Im Regelfall bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von Tagen bis Wochen zurück. Kernkriterium der Erkrankung stellen die räumliche und zeitliche Dissemination des klinischen Beschwerdebildes und der bildmorphologischen Veränderungen in der Kernspintomographie (MRT) von Gehirn und Myelon dar (Polman et al. 2011). Dabei nimmt die MRT eine wichtige Rolle in der Diagnostik und der Beurteilung des Krankheitsverlaufs ein. Die konventionellen MRT-Techniken zur Diagnostik von MS-Läsionen umfassen T2-gewichtete, prä- und post-Gadolinium-verstärkte T1-gewichtete und „fluid-attenuated inversion-recovery“ (FLAIR)-Sequenzen (Napoli und Bakshi 2005). Die heutigen MS-Diagnosekriterien erlauben eine frühzeitigere und spezifischere Diagnosestellung anhand von MRT und klinischem Erscheinungsbild (Barkhof et al. 2003; Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018). Das klinisch isolierte Syndrom (KIS) bezeichnet das Anfangsstadium der Erkrankung mit einem erstmaligen Auftreten eines MS-typischen Frühsymptoms (s.o.) aber ohne Anzeichen einer zeitlichen Dissemination in der Bildgebung (Miller et al. 2004).

Im natürlichen Krankheitsverlauf kommt es bei vielen Patienten mit einer initial schubförmigen Verlaufsform nach 10-20 Jahren zu einer schleichenden Zunahme der neurologischen Symptomatik, die als sekundäre Progredienz (SPMS) bezeichnet wird (Flachenecker et al. 2008; Reich et al. 2018). Das Fortschreiten der Erkrankung führt zu einem vielgestaltigen klinischen Bild, das durch cerebelläre Störungen, Einschränkungen der Mobilität, Sensibilitätsdefizite, Blasen- und Sexualfunktionsstörungen, Fatigue sowie kognitive Defizite gekennzeichnet ist (Stuke et al. 2009; Reich et al. 2018). Dabei zählen das Laufen, Sehen und die Kognition zu den wichtigsten Funktionen aus Patientensicht (Heesen et al. 2008).

Mit ca. 200.000 Betroffenen in der Bundesrepublik Deutschland (Petersen et al. 2014) und einem Erkrankungsgipfel um das 30. Lebensjahr ist die Multiple Sklerose die häufigste

chronische neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters, die zu bleibender Behinderung und frühzeitiger Berentung führt (Flachenecker et al. 2005).

Therapeutisch differenziert man die Immuntherapie von der symptomatischen Therapie. Als Therapiestandard des akuten Schubes kommen insbesondere Kortikosteroide zum Einsatz. Bei Nicht-Ansprechen können Plasmaseparationsverfahren als Eskalationstherapie erfolgen. Eine verlaufsmodifizierende Basistherapie erfolgt verlaufs- und stadienabhängig. Die Basistherapeutika bei der Initialtherapie oder einem milden oder moderatem Verlauf einer RRMS sind aktuell Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Teriflunomid, Fingolimod und Interferon- $\beta$ . Bei hochaktivem Krankheitsverlauf stehen mit Alemtuzumab, Ocrelizumab, Daclizumab und Natalizumab mehrere monoklonale Antikörper zur Verfügung. Die symptomatische Therapie stellt ebenfalls einen wichtigen Bestandteil in der MS-Therapie dar und beinhaltet sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapieverfahren mit dem Ziel, funktionelle Einschränkungen durch beispielsweise spastische Paresen, Sexual- oder Blasenfunktionsstörungen zu lindern (Compston und Coles 2008; Wingerchuk und Weinshenker 2016; Reich et al. 2018).

## **2.2. Neurodegeneration bei MS**

Neurodegenerative Prozesse treten immer mehr als Ursache des Fortschreitens der neurologischen Symptomatik im Krankheitsverlauf in den Blickpunkt (Bermel und Bakshi 2006; Friese et al. 2014). Die Schädigung von Axonen im Krankheitsverlauf ist der entscheidende Faktor für bleibende neurologische Defizite (Schirmer et al. 2011; Tallantyre et al. 2010; Trapp et al. 1998).

Während in den letzten 15 Jahren therapeutische Erfolge in der Kontrolle der inflammatorischen Komponente der MS erreicht wurden, konnten auf dem Gebiet der Neuroprotektion und der Verhinderung von Neurodegeneration wenige Fortschritte erzielt werden (Mullard 2011).

Im Frühstadium der RRMS geht man davon aus, dass die entzündliche Demyelinisierung von Axonen auf Grund eines autoimmunologischen Prozesses die neuronale Reizfortleitung stört und so zu den bekannten Frühsymptomen führt. Durch endogene Remyelinisierungsprozesse kann der Schaden partiell repariert werden. Diese Reparationsmechanismen scheinen im Verlauf der Erkrankung ihre Wirksamkeit zu verlieren und es kommt zu einer axonalen Degeneration (Mullard 2011).

Akute MS-Läsionen zeigen histologisch nur in 40% der Fälle Anzeichen von ausgeprägteren Reparationsvorgängen (Prineas et al. 1993; Raine und Wu 1993). Chronische MS-Läsionen weisen noch einmal deutlich weniger Anzeichen einer Remyelinisierung auf (Ozawa et al.

1994). Bereits frühzeitig kann in MS-Läsionen ein massiver neuronaler und axonaler Verlust auftreten (Silber und Sharief 1999). Circa die Hälfte der akuten T2-Läsionen persistiert als Hypointensität in T1-gewichteten Sequenzen der MRT als sogenannte Black Holes (Bakshi et al. 2005). Black Holes stellen Orte irreversibler Gewebeschädigung dar (Bitsch et al. 2001; van Walderveen et al. 1998).

Der Axonverlust betrifft aber nicht nur die offensichtlichen MS-Läsionen, sondern auch die sogenannte „Normal Appearing White Matter“ (NAWM) (Lassmann 1999). Dieser Begriff bezeichnet weiße Hirnsubstanz, die durch konventionelle MRT-Sequenzen nicht als erkrankt erkannt werden kann. Neben dem Axonverlust der weißen Hirnsubstanz trägt auch eine Degeneration der Nervenzellen der grauen Hirnsubstanz zur Entstehung der Hirnatrophie bei (Bermel et al. 2003).

Durch die chronische Inflammation kommt es zu einer Störung der neuroaxonalen Homöostase im Sinne einer Dysbalance zwischen neuroaxonalen Stressoren und endogener neuroprotektiver Mechanismen (Friese et al. 2014). Dieses Ungleichgewicht führt durch den neuronalen Untergang zu einer Atrophie des Gehirns und des Rückenmarks. Demyelinisierung, Axonverlust und Neuroapoptose sind entscheidende Ursachen der Neurodegeneration. Das Scheitern endogener Remyelinisierungsvorgänge scheint die Atrophie zu begünstigen (Minagar et al. 2004). Die axonale Degeneration scheint mehr als die Demyelinisierung für die Entstehung bleibender körperlicher Behinderung bei MS verantwortlich zu sein (Tallantyre et al. 2010; Schirmer et al. 2011; Trapp et al. 1998).

Es bestehen Zusammenhänge zwischen der neuroaxonalen Degeneration und der Entstehung und Schwere kognitiver Defizite (Sanfilipo et al. 2006; Summers et al. 2008b). Einige der medikamentösen Therapien zeigten leichte Effekte auf die Hirnatrophie und kognitive Dysfunktionen (Fischer et al. 2000; Bermel und Bakshi 2006; Tumani und Uttner 2007; Comi 2010). Allerdings gibt es aktuell keinen Ansatz in der MS-Therapie, der deutliche Effekte auf die neurodegenerativen Prozesse und das Fortschreiten der Behinderung aufweist.

## **2.3. Kognitive Beeinträchtigungen**

### **2.3.1. Allgemeines**

Kognitive Störungen sind ein häufiges Symptom im Erkrankungsverlauf der Multiplen Sklerose. Die Prävalenz kognitiver Störungen wird auf 40-70% geschätzt (Rao et al. 1991a; Benedict et al. 2006b; Chiaravalloti und DeLuca 2008; Stuke et al. 2009). Milde bis moderate kognitive Dysfunktionen treten bereits früh im Krankheitsverlauf auf (Peyser et al. 1980; Lyon-Caen et al. 1986; Schulz et al. 2006) und können bereits beim Klinisch Isolierten Syndrom

beobachtet werden (Feuillet et al. 2007; Pelosi et al. 1997). Eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der kognitiven Störungen und der Krankheitsdauer liegt nicht vor (Beatty et al. 1990; Rao et al. 1991b). Die Korrelation zwischen physischer Behinderung und kognitiver Dysfunktion ist ebenfalls nur gering (Lynch et al. 2005). Einschränkungen der Kognition haben sowohl Auswirkungen auf das emotionale Befinden von MS-Patienten (Benito-León et al. 2002), als auch auf sozioökonomische Faktoren wie Beschäftigungsgrad, soziale Aktivität oder die Bewältigung von Alltagsaufgaben (Rao et al. 1991b). Kognitive Dysfunktionen können eine größere Relevanz für die Patienten darstellen als Einschränkungen der Mobilität (Amato et al. 2006). Zudem scheinen kognitive Defizite eine Fatigue zu begünstigen (Engel et al. 2007). Aus diesem Grund sind kognitive Dysfunktionen und deren Folgen ein wichtiger Einflussfaktor auf die Lebensqualität der Patienten.

### **2.3.2. Betroffene Domänen**

MS-assoziierte kognitive Defizite können sehr subtil sein und folgen keinem uniformen Muster (Fischer 2001). Jedoch treten einige neuropsychologische Auffälligkeiten gehäuft bei MS auf (Rao et al. 1991a). Zu den typischerweise betroffenen kognitiven Domänen zählen insbesondere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Archibald und Fisk 2000; Bergendal et al. 2007), Gedächtnisfunktionen (Rao et al. 1991a; Rao et al. 1993), Aufmerksamkeit und Konzentration (Nebel et al. 2007), sowie exekutive Funktionen (Rao et al. 1991a).

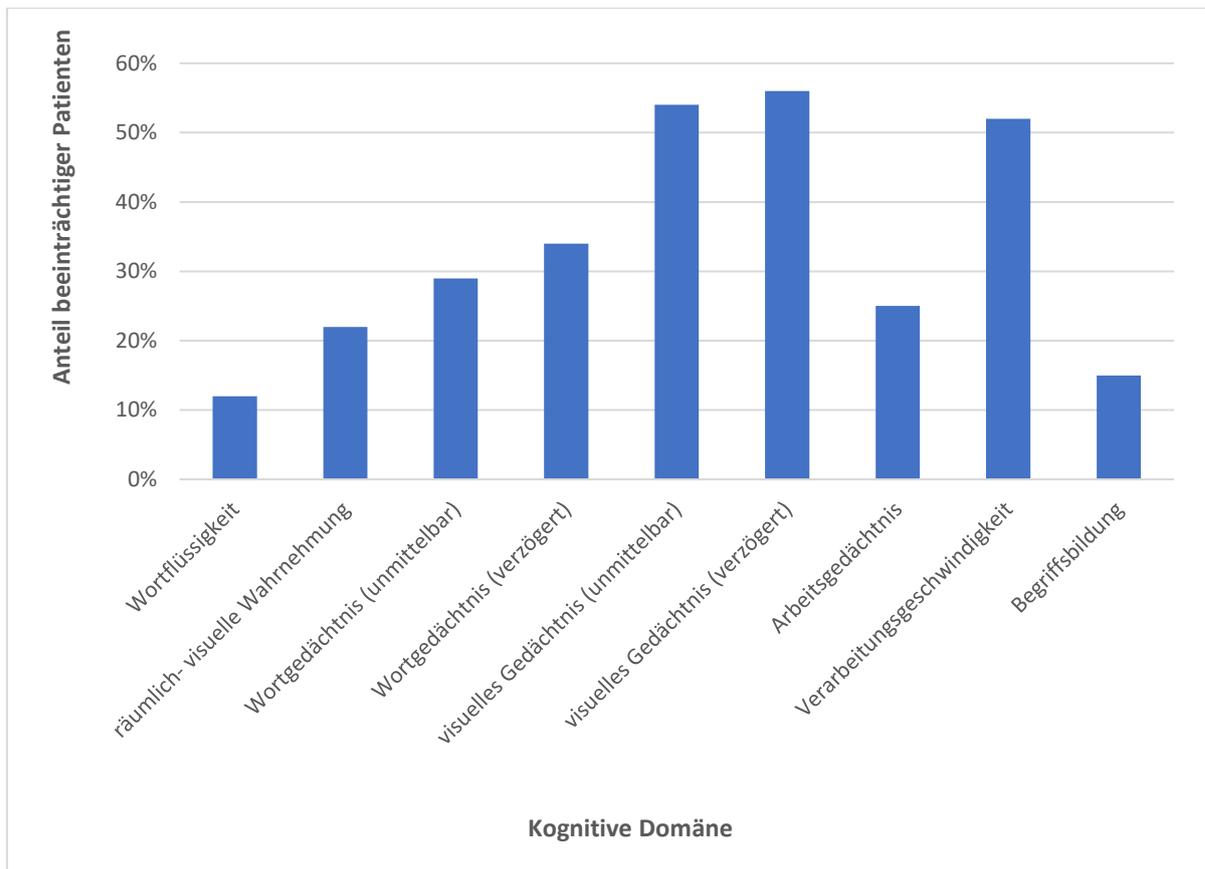


Abbildung 1: Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigungen in einzelnen kognitiven Domänen bei 291 MS-Patienten. Nach (Chiaravalloti und DeLuca 2008; Benedict, Ralph H B et al. 2006c)

Probleme bei der Informationsverarbeitung gelten als ein Kerndefizit im Verlauf einer MS-Erkrankung (Bergendal et al. 2007; Strober et al. 2009). Unter Informationsverarbeitung ist die Fähigkeit zu verstehen, kurzzeitig Informationen zu behalten (Arbeitsgedächtnis) und die Geschwindigkeit, mit welcher diese Informationen abgerufen und verarbeitet werden können (Verarbeitungsgeschwindigkeit) (Chiaravalloti und DeLuca 2008). Tests wie der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) oder der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (siehe 1.3.2.) gelten daher als sensitive Marker der Kognition bei MS (Denney et al. 2008).

Mit einer Prävalenz von 40-65% haben MS-Patienten weiterhin ein hohes Risiko im Verlauf ihrer Erkrankung Gedächtnisstörungen zu entwickeln. Zu den betroffenen Gedächtnisfunktionen zählen insbesondere das Arbeits- und das Langzeitgedächtnis (Rao et al. 1993). Das Langzeitgedächtnis beschreibt die Fähigkeit neue Informationen zu lernen und zu einem späteren Zeitpunkt abrufen zu können (Lezak 2012). Frühere Arbeiten vermuteten das Abrufen der Informationen aus dem Langzeitgedächtnis als Ursache der Gedächtnisprobleme bei MS-Patienten (Rao 1986). Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass das Lernen neuer Informationen Ursache der Probleme des Langzeitgedächtnisses ist (DeLuca et al. 1994; Thornton et al. 2002). Die Defizite im Erlernen von Informationen führen zu Schwächen in der situativen

Entscheidungsfindung (Nagy et al. 2006). Andere häufig auftretende Probleme wie die verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktionsstörungen und Defizite in der Wahrnehmung erschweren das Erlernen neuer Informationen weiter (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

Exekutive Funktionen umfassen kognitive Fähigkeiten für komplexes zielgerichtetes Verhalten und das Anpassungsvermögen an Veränderungen der Umgebung. Beispiele sind Planungs- und Organisationsvermögen, Wortflüssigkeit, Schlussfolgern oder abstrakte Konzeptualisierung (Loring und Bowden 1999). Defizite in den exekutiven Funktionen sind zwar seltener als Informationsverarbeitungs- oder Gedächtnisstörungen (Bobholz und Rao 2003), treten jedoch bei ca. 17% der MS-Patienten auf (Drew et al. 2008).

Aufmerksamkeit scheint ebenfalls eine betroffene Domäne zu sein. Der Begriff Aufmerksamkeit umfasst Wachsamkeit, Vigilanz, fokussierte und geteilte Aufmerksamkeit (Guimarães und Sá 2012). MS-Patienten scheinen insbesondere bei komplexeren Funktionen wie fokussierter und geteilter Aufmerksamkeit Defizite aufzuweisen (McCarthy et al. 2005; Nebel et al. 2007). In der Regel sind einfache Aufmerksamkeitsfunktionen, z.B. Zahlen wiederholen, nicht betroffen (Rao et al. 1991a).

Andere kognitive Domänen weisen hingegen seltener Defizite auf. So bleiben Sprachfunktion, implizite Gedächtnisfunktionen und verbale Intelligenz häufig im Krankheitsverlauf erhalten (Rao et al. 1991a; Langdon 2011).

Die Frage, ob es sich bei den kognitiven Defiziten um eine subkortikale Demenz handelt, wird in Hinsicht auf die sowohl kortikale als auch subkortikale Pathophysiologie und die Variabilität des kognitiven Störungsmusters in Frage gestellt (Calabrese und Penner 2007). Calabrese und Penner schlagen in ihrem Zeitschriftenaufsatz den Begriff des „Multiplen-Diskonnektions-Syndrom“ vor, der zum einen der Tatsache Rechnung tragen soll, dass es sich bei MS sowohl um eine kortikale als auch um eine subkortikale Pathologie handelt und somit nicht um eine reine subkortikale Demenz, zum anderen indizieren soll, dass mehr als eine kognitive Domäne in ihrem afferenten oder efferenten Schenkel gestört sein kann und so eine Vielzahl unterschiedlicher neuropsychologischer Defizite im Rahmen der Erkrankung auftreten können.

### **2.3.3. Neuropsychologische Testverfahren und kognitive Effizienz**

Auf Grund ihres subtilen Charakters sind die MS-assoziierten kognitiven Defizite im Rahmen eines Patientengesprächs oder einer neurologischen Routineuntersuchung nur schwer zu detektieren (Fischer et al. 1994). Wegen der hohen Prävalenz ist daher eine gezielte neuropsychologische Testung sinnvoll. Es sollte eine Einschätzung erfolgen, inwiefern parallel

eine Depression oder Fatigue vorliegt, da diese Symptome einen negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten haben (Kinsinger et al. 2010).

Der seit 1990 modifizierte BRBN als älteste MS-Testbatterie ist so konstruiert, dass die häufig betroffenen Domänen erfasst werden (Rao, S. M. and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society 1990). Er beinhaltet den „Selective Reminding Test“ (SRT) als Test für verbales Gedächtnis und verzögerten Abruf, den „10/36 Spatial Recall Test“ (SPART) als Test für räumlich-visuelles Gedächtnis und verzögerten Abruf, den „Controlled Oral Word Association Test“ (COWAT) als Test für semantischen Abruf, den „Paced Auditory Serial Addition Test“ (PASAT) und den „Symbol Digit Modalities Test“ (SDMT) als Tests für Verarbeitungsgeschwindigkeit, anhaltende Aufmerksamkeit und Konzentration (Bever et al. 1995; Boringa et al. 2001).

Der MACFIMS wurde 2002 von einem internationalen Expertengremium eingeführt und besteht aus sieben neuropsychologischen Tests für fünf häufig betroffene kognitive Domänen (Benedict et al. 2002). Er beinhaltet ebenfalls den SDMT und PASAT sowie den COWAT, zudem den „Verbal Learning and Memory Test“ (VLMT) und den „Brief Visuospatial Memory Test-Revised“ (BVMT-R) als Tests für Lernfähigkeit und Gedächtnis, das „Delis- Kaplan Executive Function System“ (D-KEFS) für Exekutive Funktionen, den „Judgement of Line Orientation Test“ (JLO) für räumlich-visuelle Wahrnehmung und Verarbeitung (Benedict et al. 2002).

Es existieren weitere für MS validierte Testungen: Die „Test Battery of Attentional Performance“ (TAP), welche Aufmerksamkeit, Flexibilität, Inkompatibilität und Ablenkbarkeit testet (Zimmermann und Fimm 1994), der „Trail Making Test“ (TMT), der u.a. Verarbeitungsgeschwindigkeit, mentale Flexibilität und exekutive Funktionen testet (Arnett und Labovitz 1995), die längste erinnerliche Zahlenreihe vorwärts und rückwärts als Tests für das verbale Kurzzeitgedächtnis (Richardson 2007) und der „Regensburg Verbal Fluency Test“, welcher die Wortflüssigkeit beurteilt (Aschenbrenner, Tucha und Lange 2000).

#### **2.3.4. Therapie kognitiver Dysfunktionen**

Klassische Antidementiva zeigten bisher keine positiven Effekte auf die Ausprägung und den Verlauf kognitiver Störungen bei MS (Shaygannejad et al. 2008; Lovera et al. 2010; Krupp et al. 2011). Insbesondere das zuvor eingesetzte Donepezil in einer Dosierung von 10 mg, konnte in einer multizentrischen, randomisierten Studie keinen Vorteil gegenüber dem Placeboeffekt zeigen (Krupp et al. 2011) und wird daher in den aktuellen Leitlinien nicht mehr als Medikament für kognitive Störungen empfohlen (Gold 2012).

Einige Studien konnten zeigen, dass die Therapie mit Interferon- $\beta$  möglicherweise sowohl das Auftreten als auch die Schwere von kognitiven Beeinträchtigungen beeinflussen kann (Fischer et al. 2000; Tumani und Uttner 2007).

Nicht-medikamentöse Therapieansätze beinhalten kognitive Rehabilitationsmethoden, die spezifisch auf die eingeschränkte kognitive Domäne ausgelegt sind und deren positive Auswirkungen teilweise bis zu einem Jahr nachweisbar waren (Brenk et al. 2008; O'Brien et al. 2008; Fink et al. 2010; Mattioli et al. 2010b; Mattioli et al. 2010a). In einem Review von 20 Studien zu kognitiven Rehabilitationsmaßnahmen zeigte sich mit einem geringem Evidenzgrad, dass diese zu einer Reduktion von kognitiven Symptomen bei MS führen (Rosti-Otajärvi und Hämäläinen 2014). Zur besseren Symptombewältigung sollten außerdem Kompensationsmechanismen vermittelt und eine Psychotherapie in Erwägung gezogen werden (O'Brien et al. 2008).

## **2.4. Bildgebung**

### **2.4.1. MRT**

Young et al. belegten 1981, dass die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) das deutlich sensitivere Verfahren zur Detektion von MS-Läsionen gegenüber der zuvor gebräuchlichen Computer-Tomographie (CT) ist (Young et al. 1981).

Die strukturelle Bildgebung des Neurokraniums mittels MRT ist mittlerweile eines der Kernelemente bei der Diagnosestellung (Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018) und Verlaufsbeobachtung der Multiplen Sklerose. Die konventionellen MRT-Techniken umfassen T2-gewichtete, prä- und post-Gadolinium- verstärkte T1-gewichtete und „fluid-attenuated inversion-recovery“ (FLAIR)-Bilddaten (Napoli und Bakshi 2005). Diese können unter anderem dazu genutzt werden, um Läsionsvolumina (Rao et al. 1989), kortikale Atrophie (Amato et al. 2004) oder Gesamthirnatrophie (Summers et al. 2008a) zu berechnen.

Fortgeschrittene MRT-Techniken wie diffusions-gewichtete Bildgebung (DW-MRT), Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS), Magnetization-Transfer-Bildgebung (MTI) oder funktionelles MRT (fMRT) werden aktuell zu Forschungszwecken eingesetzt und konnten wichtige Beiträge zum Verständnis der Pathogenese der MS-Erkrankung liefern (Napoli und Bakshi 2005). Allerdings wurden sie bis dato weder in der Versorgung noch in größeren multizentrischen Studien eingesetzt (Stefano und Giorgio 2017).

#### **2.4.2. Diffusions-Tensoren-Bildgebung**

Die DTI stellt eine Erweiterung der DW-MRT dar. Bei der DW-MRT wird die Diffusionsbewegung von Protonen *in vivo* gemessen. Dieser Wert wird dann als Kontrast pro Volumenelement (Voxel) räumlich aufgelöst dargestellt (Merboldt et al. 1985; Taylor und Bushell 1985). Die Diffusion der Protonen in der weißen Hirnsubstanz ist jedoch nicht frei (isotrop), sondern anisotrop, da sie sich an biologischen Barrieren orientiert (Moseley et al. 1990; Chenevert et al. 1990). Diese Gerichtetheit (Anisotropie) wird in der weißen Hirnsubstanz durch strukturelle Barrieren im Sinne von organisierten, myelinisierten, axonalen Fasertrakten definiert. Innerhalb dieser Fasertrakte ist die Wasserdiffusion deshalb deutlich größer als zwischen den Trakten (Beaulieu und Allen 1994). Die Anisotropie der Protonendiffusion kann genutzt werden, um die Orientierung von neuronalen Fasertrakten darzustellen, indem man annimmt, dass die Richtung der schnellsten Diffusion im dreidimensionalen Modell die Richtung des Faserverlaufs widerspiegelt (Douek et al. 1991).

Um der Anisotropie der Diffusion Rechnung zu tragen, misst die DTI nicht nur einen einzelnen Intensitätswert, sondern einen dreidimensionalen Tensor pro Voxel. Dieser enthält Informationen über die Größe und Orientierung der Protonendiffusion im dreidimensionalen Raum. Die Technik arbeitet mit der Annahme, dass die Richtungsabhängigkeit der Diffusion mit einem Ellipsoid, welches sechs Freiheitsgrade besitzt, nachempfunden werden kann (Basser et al. 1994; Schaefer et al. 2000). Der Diffusionstensor kann diagonalisiert werden, um drei Eigenwerte  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  zu generieren, aus denen quantitative Parameter (siehe 1.5.4.) berechnet werden können (Wheeler-Kingshott, Claudia und Cercignani 2009).

Die DTI kann somit die Menge von nicht-zufälliger, gerichteter Diffusion von Protonen in einem Gewebe quantifizieren und liefert eine *in vivo* Information über mikrostrukturelle, pathologische Prozesse, die die Diffusion dieser Protonen beeinflussen. Die nicht-invasive Bildgebungstechnik kann eingesetzt werden, um eine Visualisierung der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz und ihrer Faserorganisation zu erhalten. Durch Berechnung des Diffusionsellipsoides kann die Protonendiffusion quantifiziert und die prädominante Richtung dieser Diffusion als Diffusionskoeffizient innerhalb eines Voxels bestimmt werden. (Ge et al. 2005). Mit Hilfe der Technik kann die Integrität der weißen Substanz und ihre strukturelle Konnektivität dargestellt werden (Basser et al. 2000).

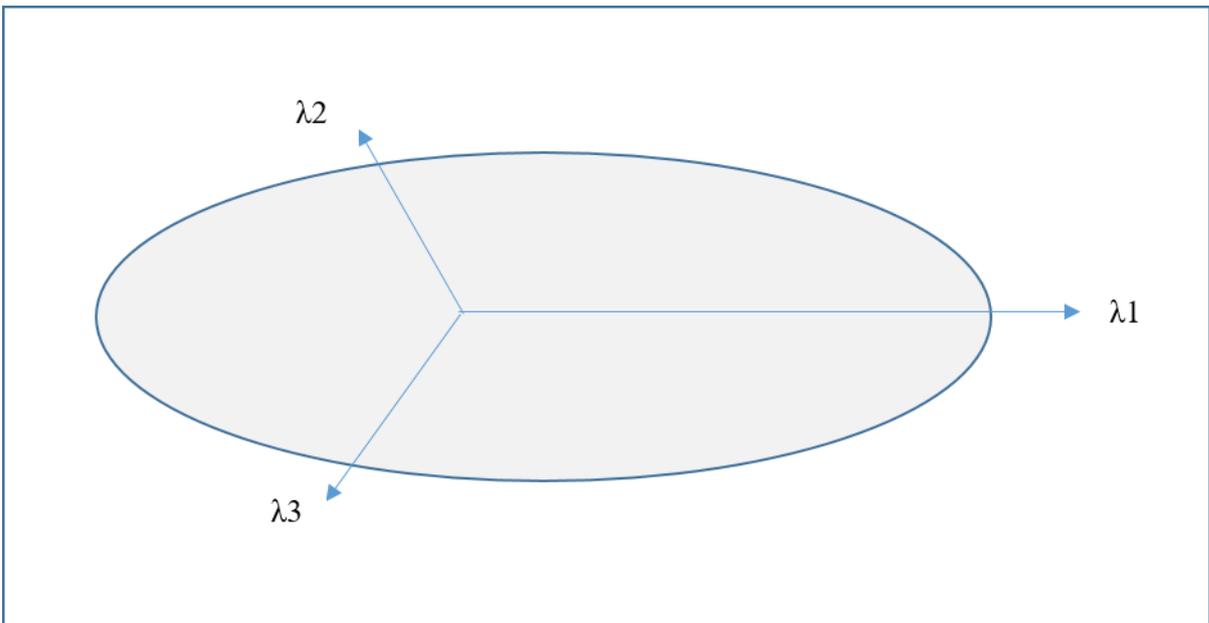


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Diffusionstensors und der drei Eigenwerte;  $\lambda_1$  stellt den Hauptvektor des Tensors (Basser 1997) dar und somit die Hauptachse der Diffusion.  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  stellen kleinere Vektoren der Diffusion dar. Wenn  $\lambda_1 > 0$  und  $\lambda_2 = \lambda_3 = 0$  ist die Fraktionale Anisotropie = 1. Angepasst nach (Chung et al. 2011).

### 2.4.3. DTI- Parameter und Interpretation

Mit Hilfe des voxelweise erhaltenen Diffusionsellipsoids können drei wichtige Informationen über die Mikrostruktur und Architektur der weißen Substanz erhalten werden (Basser 1997). Die mittlere Diffusivität beschreibt die gemittelte Gesamtverteilung der Moleküle (durchschnittliche Größe des Ellipsoids) und das Vorhandensein von Hindernissen für die Diffusion. Der Grad der Anisotropie beschreibt die molekulare Variation der Protonen im Raum (Exzentrizität des Ellipsoids) und steht in Zusammenhang mit der Präsenz geordneter Strukturen. Die Hauptrichtung der Diffusivität (Hauptachse des Ellipsoids) beschreibt die Orientierung der Diffusion im dreidimensionalen Raum (Le Bihan et al. 2001).

Nachdem die Tensoren voxelweise berechnet wurden, können verschiedene quantitative DTI-Messwerte anhand der Eigenwerte  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  generiert werden. Insbesondere vier Messwerte sind dabei relevant: Die „Mittlere Diffusivität“ (MD), „Fraktionale Anisotropie“ (FA), „Radiale Diffusivität“ (RD) sowie „Axonale Diffusivität“ (AD). Diese Werte messen die Integrität der geordneten Fasern innerhalb der weißen Substanz (Ge et al. 2005).

Die FA misst die Anisotropie der Diffusion. Sie nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Die FA ist am höchsten in Regionen mit kompakten, parallel orientierten Faserbündeln, wie z.B. dem Corpus Callosum, und gibt Informationen über die Integrität der weißen Hirnsubstanz. Eine Erniedrigung der FA tritt bei Schädigung oder Störung der Faserstruktur der weißen Hirnsubstanz auf und kann durch Axonverlust oder Demyelinisierung hervorgerufen werden

(Basser 1995; Madden et al. 2012; Kullmann et al. 2015). Sie gilt als genereller Marker für makro- und mikrostrukturelle Schäden der weißen Substanz (Banaszek et al. 2015; Dineen et al. 2009; Cercignani et al. 2001).

Die MD ist die gemittelte Größe der drei Eigenwerte und spiegelt die Gesamtdiffusion des Tensors wieder. Sie ist erhöht, wenn weniger Einschränkungen der Diffusion vorliegen, wie beispielsweise bei Inflammation oder Nekrose. Sie erniedrigt sich dementsprechend mit höherem Grad der Myelinisierung (Madden et al. 2009; Chanraud et al. 2010; Nagahara et al. 2014; Kullmann et al. 2015).

Die AD entspricht dem größten der drei Eigenwerte  $\lambda_1$  und stellt die Hauptachse der Diffusion innerhalb des Tensors dar. Sie ist ein Maß für die axonale Integrität. Sie steigt bei erhöhter Faserdichte und geringer Verzweigung von Faserverläufen. Eine Erniedrigung deutet auf einen axonalen Schaden hin (Alexander et al. 2007; Kullmann et al. 2015).

Die RD misst die Mittelwerte der beiden kleineren Eigenwerte  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$  und somit die Diffusivität senkrecht zur Hauptachse der Diffusion. Sie gilt als Maß für die Integrität des Myelins. Mit steigendem Grad der Myelinisierung erniedrigt sich ihr Wert. Im Rahmen von Demyelinisierung steigt ihr Wert an (Alexander et al. 2007; Kullmann et al. 2015).

#### **2.4.4. Traktographie**

Die DTI-Messwerte liefern die Grundlage für die Traktographie als Methode zur Darstellung neuronaler Fasertrakte im dreidimensionalen Raum. Mittels DTI kann die Gerichtetheit der Diffusion als Diffusionskoeffizient für jeden Voxel gemessen und durch eine multilineare Regression zwischen mehreren Schnittbildern der gesamte Diffusionstensor eines Fasertraktes rekonstruiert werden (Basser et al. 2000). Dabei werden die Fasertrakte innerhalb des Gehirns Voxel für Voxel ausgehend von einem Ursprungsvoxel („seed voxel“) anhand der Richtung des Diffusionsmaximums aufgebaut (Hagmann et al. 2006). Man spricht hier von deterministischer Traktographie, da pro ausgegebenem Ursprungsvoxel nur ein Trakt konstruiert wird.

Eine alternative Methode ist die probabilistische Traktographie. Diese bestimmt für jeden Voxel eine Wahrscheinlichkeit, dass dieser Teil einer Nervenbahn mit einem festgelegten Ursprungsvoxel ist und rekonstruiert hieraus den Fasertrakt (Behrens et al. 2003).

Weiterhin unterscheidet man zwischen lokaler und globaler Traktographie. Die lokale Traktographie konstruiert ausgehend von einem Ursprungsvoxel schrittweise den Bahnverlauf über die lokale Diffusionsrichtung (Behrens et al. 2003; Hagmann et al. 2003). Lokale Traktographieverfahren eignen sich insbesondere um von einer Ursprungshirnregion alle möglichen Verbindungen zu anderen Hirnregionen zu erfassen. Bei der globalen Traktographie hingegen werden zwei Endregionen definiert, zwischen denen sich der Bahnverlauf befindet.

Die DTI-Daten für den Raum zwischen diesen Regionen werden dann nach der Verbindung durchsucht, die von allen möglichen Verbindungen zwischen den Regionen am wahrscheinlichsten ist. Der gesamte Trakt wird simultan abgeschätzt und nicht schrittweise konstruiert. Das Konzept traktographiert symmetrisch zwischen den beiden Regionen anstatt eine Region als Ursprungs- und die andere als Zielregion zu definieren (Yendiki et al. 2011). Die globale Traktographie stellt einen alternativen Ansatz dar, um spezifische Trakte zu rekonstruieren (Fletcher et al. 2007; Jbabdi et al. 2007).

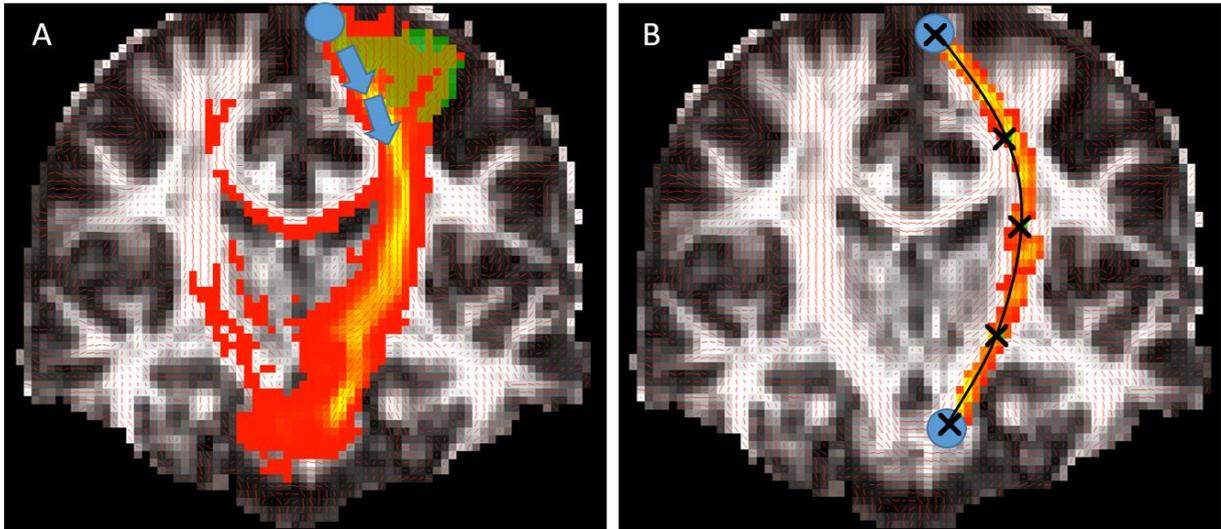


Abbildung 3: Die lokale Traktographie (A) arbeitet schrittweise anhand der lokalen Orientierung der Diffusion ausgehend von einem Ursprungsvoxel. Die globale Traktographie (B) sucht nach der wahrscheinlichsten Verbindung zwischen zwei Endregionen. Quelle: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Tracula>

#### 2.4.5. TRACULA

„TRActs Constrained by UnderLying Anatomy“ (TRACULA) ist eine Methode für die automatisierte Rekonstruktion der großen Nervenbahnen der weißen Substanz mit Hilfe von DTI-Datensätzen und stellt eine Erweiterung zur probabilistischen Traktographie dar. Das Verfahren rekonstruiert 18 bedeutende Nervenbahnen durch Kombination einer globalen probabilistischen Traktographie mit den Daten der anatomischen Nervenbahnen eines digitalen Atlas und berechnet die Anisotropie und Diffusivität (siehe 1.5.4.) entlang einer kompletten Nervenbahn (Yendiki et al. 2011).

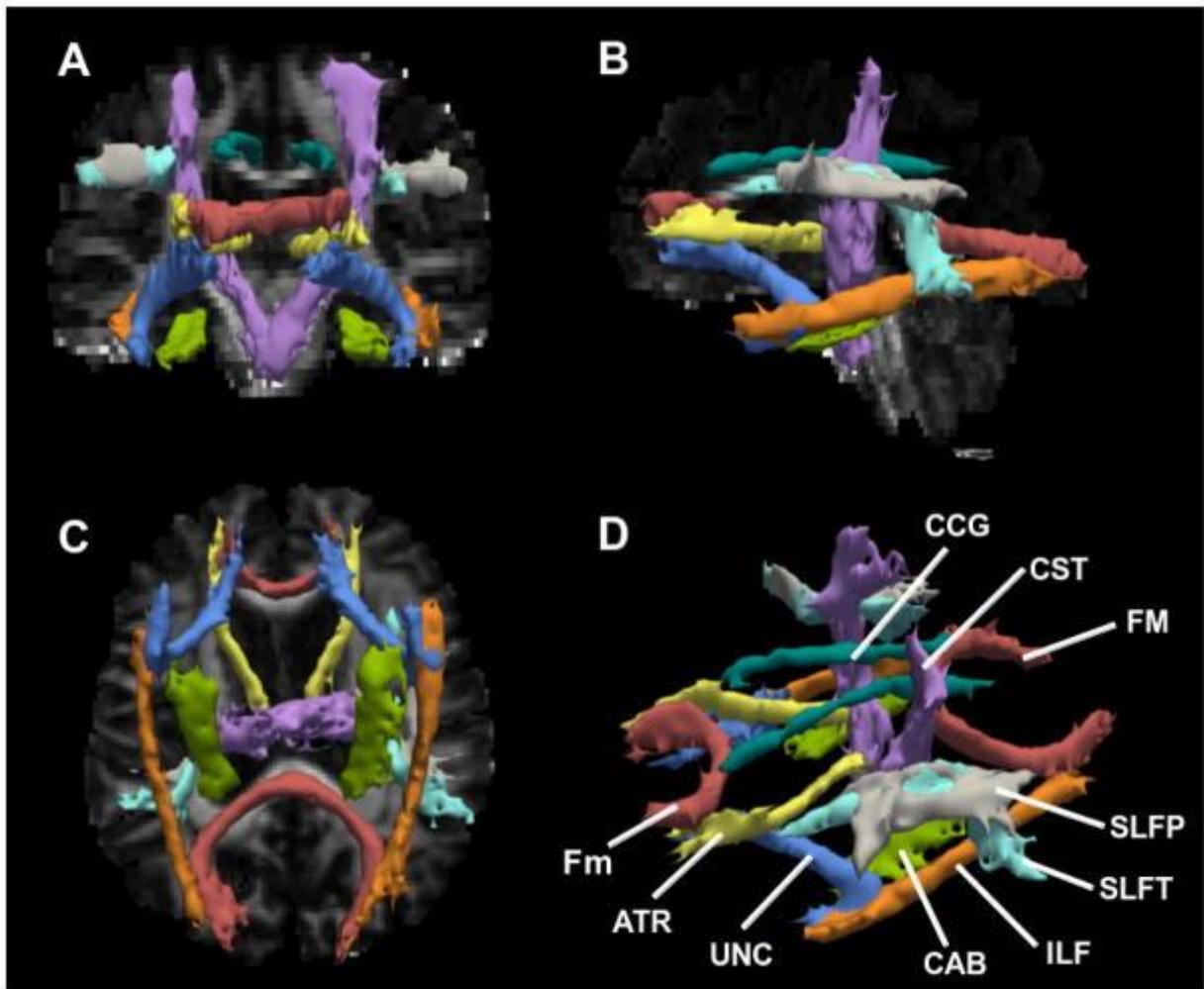


Abbildung 4: TRACULA: Radiologische Ansicht der 18 rekonstruierten Nervenbahnen der weißen Hirnsubstanz einer gesunden Kontrollperson. Die Trakte sind auf eine FA-Sequenz überlagert. Koronale (A), sagittale (B), axiale (C) und 3D- Ansicht (D). Trakte: FM = Forceps major, Fm = Forceps minor, ATR = Radiatio thalami anterior, CAB = infracallosaler Anteil des Cingulum, CCG = supracallosaler Anteil des Cingulum, CST = kortikospinaler Trakt, ILF = Fasc. longitudinalis inf., UNC = Fasc. uncinatus, SLFP = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., SLFT = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup. Aus (Lee et al. 2015)

## 2.5. Neuroimaging und kognitive Störungen bei MS

### 2.5.1. Strukturelle Bildgebung

Mehrere Studien konnten zeigen, dass Patienten mit einer hohen Läsionslast in der strukturellen MR-Bildgebung deutlich häufiger unter kognitiven Störungen leiden als Patienten mit einer geringen Läsionslast (Arnett et al. 1994; Berg et al. 2000; Rao et al. 1989). Auf der anderen Seite scheint insbesondere bei kurzer Krankheitsdauer die Läsionslast nur schwach mit kognitiven Einschränkungen zusammenzuhängen (Zivadinov et al. 2001). Zivadinov et. al. führen die kognitive Verschlechterung in frühen Krankheitsphasen auf eine diffuse neuronale Schädigung zurück.

Ältere Studien korrelierten den Läsionsort mit spezifischen kognitiven Ausfallerscheinungen (Rao et al. 1989). Es wurde angenommen, dass Läsionen des Frontallappens mit einem schlechteren Abschneiden in neuropsychologischen Tests, die die Frontallappenfunktionen abbilden, korrelieren (Rovaris et al. 1998). In einer weiteren Arbeit konnte ein Zusammenhang der frontalen und parietalen Läsionslast mit Tests für Aufmerksamkeit und das verbale Gedächtnis nachgewiesen werden (Sperling et al. 2001).

Insbesondere die Atrophieparameter weisen eine gute Korrelation mit dem Auftreten kognitiver Defizite auf (Berg et al. 2000; Benedict et al. 2004; Sanfilippo et al. 2006). So korrelieren insbesondere die Weite des III. Ventrikels (Benedict et al. 2004), das Volumen des Thalamus und des Neokortex (Benedict et al. 2006a; Morgen et al. 2006) und die subkortikale Atrophie (Bermel et al. 2002) mit der kognitiven Leistung. In einer longitudinalen Studie konnte eine Progression der Neurodegeneration in frühen Krankheitsstadien das Auftreten kognitiver Störungen fünf Jahre später vorhersagen (Summers et al. 2008b). Weitere longitudinale Studien korrelierten Veränderungen der kognitiven Leistung mit einer Zunahme der Atrophie (Hohol et al. 1997; Pelletier et al. 2001).

Mittels neuerer Techniken wie DTI, MTI und MRS wurde gezeigt, dass Läsionen der weißen Substanz, die mit den konventionellen Sequenzen nicht darstellbar sind (NAWM), zu den kognitiven Beeinträchtigungen bei MS beitragen (Rovaris et al. 1998; Rovaris et al. 2002; Cox et al. 2004). Somit ist anzunehmen, dass die konventionelle MRT-Bildgebung eine diagnostische Lücke aufweist.

### **2.5.2. DTI-Parameter, Konnektivität und kognitive Störungen**

Mehrere DTI-Studien konnten zeigen, dass MS-Patienten eine verminderte Integrität der gesamten weißen Hirnsubstanz aufweisen (Cercignani et al. 2001; Filippi et al. 2001; Yu et al. 2008). Zudem konnten weitere Studien ein verändertes Diffusionsverhalten in einzelnen Fasertrakten wie z.B. dem kortikospinalen Trakt, dem Corpus Callosum oder der Sehstrahlung zeigen (Lin et al. 2007; Dineen et al. 2009; Roosendaal et al. 2009). In diesen Studien wurde insbesondere eine Erniedrigung der FA im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen berichtet. Shu et al. zeigten mittels DTI-Traktographie, dass MS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Leistungsfähigkeit in ihren neuronalen Netzwerken aufweisen und diese mit klinischen Parametern wie dem EDSS korrelieren (Shu et al. 2011).

Die Diskonnektion von kognitiv wichtigen Verarbeitungsregionen als Folge einer Schädigung der weißen Substanz könnte ein Pathomechanismus für die kognitive Beeinträchtigung bei Multiple Sklerose sein (Dineen et al. 2009). MS-Patienten mit kognitiven Störungen weisen

stärker erniedrigte FA-Werte in der weißen Hirnsubstanz im Vergleich zu Patienten mit erhaltener kognitiver Funktion auf (Akbar et al. 2010; Hulst et al. 2013; Francis et al. 2014). Roca et. al. korrelierten Defizite der exekutiven Funktionen mit herabgesetzten FA-Werten in fronto-subkortikalen Trakten (Roca et al. 2008). Eine Korrelation zwischen veränderten DTI-Parametern in kognitiv-relevanten Arealen (u.a. Corpus Callosum, Fornix, Fasciculus longitudinalis superior, Radiatio thalami posterior, Cingulum) und kognitiven Defiziten wurde wiederholt berichtet (van Hecke et al. 2010; Yu et al. 2012; Meijer et al. 2016). Mit Hilfe von DTI-Traktographie nachgewiesene Schädigungen des Corpus Callosum korrelieren mit Defiziten in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses (Dineen et al. 2009; Mesaros et al. 2009; Ozturk et al. 2010). Koenig et. al. konnten mit Hilfe probabilistischer Traktographie signifikante Unterschiede der RD und AD im Pars posterior des Gyrus cinguli bei MS-Erkrankten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufzeigen. Die veränderten DTI-Werte im Cingulum korrelierten signifikant mit Messwerten des episodischen Gedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Koenig et al. 2015). Hulst et. al. berichten eine deutliche Reduktion der FA in weiteren kognitiv relevanten Arealen, u.a. dem Fasciculus uncinatus und den WM- Bündeln des Thalamus bei kognitiv-eingeschränkten Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe sowie zu einer MS-Patientengruppe mit erhaltener kognitiver Funktion. Die kognitiv eingeschränkten MS-Patienten unterschieden sich dabei von den nicht eingeschränkten Patienten nur in der Integrität ihrer weißen Hirnsubstanz und nicht in der Läsionslast oder dem regionalen Volumen der grauen Hirnsubstanz (Hulst et al. 2013). In Ergänzung hierzu berichteten Kern et. al. reduzierte FA-Werte in den Bahnsystemen des präfrontal-thalamo-hippocampalen Netzwerkes (Cingulum, Fasciculus uncinatus, Fornix). Insbesondere die FA des Fasciculus uncinatus korrelierte mit Verarbeitungsgeschwindigkeit und räumlichem Gedächtnis. Die Integrität des präfrontal-thalamo-hippocampalen Netzwerkes spielt somit eine Rolle für die kognitive Leistungsfähigkeit (Kern et al. 2015).

Sowohl ein genereller Verlust der Integrität und Faserorganisation der weißen Hirnsubstanz als auch pathologische Veränderungen von spezifischen, kognitiv-relevanten Nervenbahnen scheinen in der Pathogenese kognitiver Störungen einen entscheidenden Einfluss zu haben. Die bisherigen Publikationen suggerieren, dass die DTI eine sensitive Methode zur Detektion von beteiligten Hirnarealen und zur Überwachung von kognitiven Dysfunktionen bei MS darstellt.

## **2.6. Ziel der Studie**

Kognitive Störungen bei MS haben eine Prävalenz von 40-65%, können bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten und haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Aus diesem Grund stellen ein umfassenderes Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und die Definition von Bildgebungsparametern, die frühzeitig mit kognitiven Störungen korrelieren, wichtige Forschungsziele dar. Veränderungen der Konnektivität in neuronalen Netzwerken auf Grund einer Schädigung der interkonnektiven weißen Hirnsubstanz haben als Mechanismus in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese können heutzutage mit Hilfe moderner MRT-Methoden wie DTI messbar gemacht werden. Die DTI-Technik bietet die Möglichkeit, die Mikrostruktur und Organisation der weißen Hirnsubstanz zu untersuchen und somit auch pathologische Veränderungen in der NAWM zu detektieren. Über eine Traktographie ist eine Erfassung von Veränderungen in spezifischen Nervenbahnen und neuronalen Netzwerken sowie die Messung von Veränderungen in den Netzwerken möglich.

Ziel dieser Studie ist es über eine globale probabilistische Traktographie 18 wichtige anatomische Bahnsysteme der weißen Hirnsubstanz von RRMS Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu rekonstruieren und die beiden Untersuchungsgruppen zu vergleichen. Dabei wird erstmalig die TRACULA-Software zur Traktographie bei MS verwendet. Über den Vergleich sollen Unterschiede in der Integrität und Organisation der weißen Hirnsubstanz aufgedeckt und DTI-Parameter definiert werden, welche besser als bisherige Parameter mit den Defiziten in der neuropsychologischen Testung korrelieren.

## **2.7. Hypothesen**

1. RRMS-Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Personen Unterschiede in der Integrität der weißen Hirnsubstanz in 18 großen Nervenbahnen des Gehirnes auf, welche sich mit Hilfe von DTI-Parametern quantifizieren lassen.
2. Die quantitativen Veränderungen der DTI-Parameter spezifischer Nervenbahnen korrelieren mit der Schwere kognitiver Defizite bei RRMS.

### **3. Marterial und Methoden**

#### **3.1. Patienten und Kontrollgruppe**

Im Rahmen der Studie erfolgte die Rekrutierung von 40 RRMS-Patienten und 40 Kontrollpersonen, die nach Alter, Geschlecht und Bildungsniveau gematcht wurden. Den Probanden wurden Pseudonyme zugeordnet. Einschlusskriterien für die Patientengruppe war eine nach den McDonald-Diagnose-Kriterien (Polman et al. 2011) gesicherte RRMS, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Remission befand. Es erfolgte eine klinisch-neurologische Untersuchung der Patienten durch einen in der klinischen Untersuchung erfahrenen Neurologen der Multiple-Sklerose-Tagesklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Zum Studieneinschluss war ein niedriger bis moderater Expanded Disability Status Scale (EDSS) <4 Punkten gefordert, um eine homogene Patientengruppe zu rekrutieren. Der EDSS ist eine Leistungsskala, die die Punktwerte von acht verschiedenen funktionellen Systemen kombiniert und so den Grad der körperlichen Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung repräsentiert. Zu den untersuchten Funktionen gehören die Sensibilität, Kleinhirnfunktion, Sprach- und Schluckfunktion, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, Pyramidenbahn und kognitive Funktionen. Über einen Algorithmus wird eine Ordinalskala mit 11 Punkten gebildet, wobei der Minimalpunktwert von 0 eine normale neurologische Untersuchung widerspiegelt und der Maximalpunktwert von 10 den Tod durch Multiple Sklerose. Ein mittlerer EDSS von 2 deutet auf einen minimalen Grad körperlicher Behinderung in einem der untersuchten Funktionsbereiche hin. Ein EDSS von 4 zeigt einen mäßigen Grad körperlicher Behinderung bei erhaltener Gehfähigkeit an (Kurtzke 1983).

Zur Bewertung einer depressiven Begleiterkrankung wurde bei jedem Probanden die deutsche Version der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS-D) durchgeführt (Herrmann et al. 1991; Zigmond und Snaith 1983).

Die Patientengruppe war zum Zeitpunkt der Datenerhebung immuntherapiert. Sowohl die Patienten- als auch die gesunde Kontrollgruppe erhielten eine MRT-Untersuchung des Neurokraniums mit Routine- und DTI-Sequenzen und eine neuropsychologische Testung, deren Durchführungszeitpunkte maximal sieben Tage auseinanderliegen durften.

#### **3.2. Sequenzen in der MR- Bildgebung**

Die MRT-Daten wurden mit Hilfe eines 3-Tesla-MRT-Scanners (Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) akquiriert. Das MRT-Protokoll enthielt folgende Sequenzen: Eine 3D magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) T1 gewichtete Sequenz (TR/TE = 1900ms/2.46ms; TI=900ms; 192 Schichten, Schichtdicke = 0.9mm, kein

gap, Matrix=256x256), eine Protonendichte und T2 gewichtete Sequenz (TR/TE1/TE2 = 2800ms/18ms/X?ms; 43 Schichten, Schichtdicke = 3.0 mm, kein gap, Matrix=256x256), eine 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) Sequenz (TR/TE = 4700ms/392ms; TI=1800 ms; 192 Schichten, Schichtdicke = 0.9mm, kein gap, Matrix=256x256), PD/T2 (TR/TE = 1800ms/18ms; 43 Schichten, Schichtdicke = 3.0mm, kein gap, Matrix=256x256), Diffusions Tensor Bildgebung (DTI, 2x20 Richtungen, TR/TE = 5500ms/83ms; 35 Sichten, Schichtdicke = 2.0mm, kein gap, Matrix=128x128).

### **3.3. Erstellung von Läsionskarten und Berechnung der Hirnvolumina**

Die 3D-Sequenzen wurden im Standard-Raum umorientiert und Intensitätsinhomogenitäten wurden für die T1 gewichteten Sequenzen mit Hilfe der Biasfeldkorrektur von FSL-FAST korrigiert (Zhang et al. 2001; Jenkinson et al. 2012).

Die T1- und FLAIR-Bilddateien wurden zum Erstellen von Läsionskarten auf T2-gewichtete Bilder registriert und es erfolgte die Umrandung der T1-, T2- und Black-Hole-Läsionen mit Hilfe des Analyse-Programmes (Analyze 11.0 ROI-tool). So konnten Läsionsmasken erstellt werden. Die verschiedenen Hirn- und Läsionsvolumina wurden mit Hilfe von SIENAX berechnet (Smith et al. 2002). Um eine Fehlzuordnung der Läsionen zu physiologischen Hirnstrukturen zu vermeiden, wurden die T1- und T2-Läsionsmasken kombiniert, dilatiert und mit einem mittleren Kontrast aufgefüllt, der dem Kontrast der umgebenden weißen Substanz entsprach. Anschließend wurden die für die Kopfgröße normalisierten Hirnvolumina ("normalized volumes of the brain volume" (NBV)), Volumina der grauen Substanz ("normalized volumes of the grey matter" (NGM)) und der weißen Substanz ("normalized volume of the white matter" (NWM) mit Hilfe von SIENAX berechnet und jeweils um das Läsionsvolumen korrigiert (Smith 2002).

### **3.4. Automatisierte subkortikale Segmentierung und kortikale Parzellierung**

Die DTI-Daten wurden mit Hilfe der "FSL diffusion imaging toolbox" für die Störungen durch Eddy Current und Kopfbewegungen korrigiert (Behrens et al. 2007; Yendiki et al. 2014).

Zusätzlich erfolgte die Rekonstruktion der kortikalen Areale und die volumetrische Segmentation unter Einsatz der „FreeSurfer“ Software Version 5.2.0. (Dale et al. 1999; Fischl et al. 1999b; Fischl et al. 1999a; Fischl und Dale 2000; Fischl et al. 2002). Es konnten auf diesem Wege individuelle anatomische Hirnmasken sowie Masken für die weiße Hirnsubstanz und für die graue Hirnsubstanz erstellt werden. Alle Parzellierungen wurden kontrolliert und wenn nötig wurde eine manuelle Korrektur der Hirnmasken durchgeführt. Mit Hilfe der

Freesurfer Software erfolgte dann eine Parzellierung des Kortex in 43 festgelegte Kortex-Regionen pro Großhirnhemisphäre bzw. 86 Kortex-Regionen insgesamt. Die Segmentation der weißen Substanz erbrachte zu der kortikalen Segmentation korrespondierende subkortikale Regionen. Diese Regionen wurden im Rahmen der weiteren Prozessierung für die probabilistische Traktographie genutzt.

### **3.5. Traktographie**

Nach Abschluss der subkortikalen Segmentation und kortikalen Parzellierung wurden mit Hilfe der automatisierten Tracking Software „TRActs Constrained by UnderLying Anatomy“ (TRACULA), die Teil der „FreeSurfer“ Software ist, die volumetrische Verteilung von neuronalen Bahnsystemen berechnet, visualisiert und mit den gewonnenen statistischen Daten die Diffusions-Tensoren-Parameter für die rekonstruierten Bahnsysteme bestimmt (Yendiki et al. 2011).

Hierzu wurden die DTI-Sequenzen mit Hilfe einer affinen Registrierung zum einen auf die entsprechenden T1-Bilddaten, zum anderen auf anatomische Vorlagen registriert (Talairach und Tournoux 1988; Jenkinson et al. 2002). Mittels Invertierung der Transformations-Matrizen konnten die strukturellen T1-Masken aus Freesurfer für die DTI-Sequenzen nutzbar gemacht werden. Es erfolgte die voxelweise Anpassung der Tensoren und Kartierung der Einzelparameter (FA, MD, RD, AD) aus den Diffusionsbildern auf eine Standardvorlage mit Hilfe von FSL ditfit. Durch Kombination der Daten aus einem digitalen, anatomischen Atlas mit den erstellten Masken der Versuchspersonen wurden die Start- und Endpunkte der neuronalen Bahnsysteme a priori abgeschätzt.

Die Daten wurden dann mit FSL BEDPOSTX weiterverarbeitet, welches die Verteilung der Diffusionsparameter für jeden Voxel berechnet und somit eine voxelweise Abbildung der kreuzenden Bahnen innerhalb des Gehirns ermöglicht, welche zum Tracking notwendig sind (Behrens et al. 2007).

Im nächsten Schritt erfolgte die volumetrische Rekonstruktion von 18 großen neuronalen Bahnsystemen mit Hilfe der voxelweise berechneten Tensoren durch Nutzung eines Markov-Chain-Monte-Carlo-Algorithmus. Aus den rekonstruierten Bahnsystemen wurden dann statistische Daten für die Standarddiffusionsparameter (FA, MD, RD, AD) der einzelnen Trakte extrahiert (Yendiki et al. 2011).

Nach Rekonstruktion der neuronalen Bahnsysteme der einzelnen Versuchspersonen wurden die einzelnen Diffusionsmesswerte der Versuchspersonen entlang des jeweiligen Bahnsystems als Gesamttensoren berechnet und in einer Tabelle ausgegeben. Mit diesen Datensätzen wurden Gruppenanalysen durchgeführt.

Zu den für die jeweilige Hirnhemisphäre rekonstruierten Bahnsystemen gehören:

- Corticospinal tract (CST, Kortikospinaler Trakt)
- Inferior longitudinal fasciculus (ILF, Fasciculus longitudinalis inferior)
- Uncinate fasciculus (UNC, Fasciculus uncinatus)
- Anterior thalamic radiation (ATR, Radiatio thalami anterior)
- Cingulum – cingulate gyrus (supracallosal) bundle (CCG)
- Cingulum – angular (infracallosal) bundle (CAB)
- Superior longitudinal fasciculus – parietal bundle (SLFP, Fasc. longitudinalis sup.)
- Superior longitudinal fasciculus – temporal bundle (SLFT, Fasc. longitudinalis sup.)
- Forceps major (FMAJ) – bihemisphärisch
- Forceps minor (FMIN) – bihemisphärisch

### **3.6. Neuropsychologische Testung**

Die Patientenkohorte und die gesunde Kontrollgruppe wurden innerhalb von sieben Tagen nach durchgeführter Bildgebung neuropsychologisch getestet. Die Auswahl der Testungen orientierte sich an den häufig betroffenen kognitiven Domänen bei MS-Erkrankten: Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und Lernfähigkeit sowie exekutive Funktionen (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

Zu den Tests gehörten der „Paced Auditory Serial Addition Test“ (PASAT) und die orale Version des „Symbol Digit Modalities Test“ (SDMT) als Tests für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis (Smith 1968; Gronwall 1977), die Wortflüssigkeit für die Buchstaben B, A, S und N sowie der Kategorienwechsel des „Regensburg Verbal Fluency Test“ (RWT) zur Messung der Wortflüssigkeit als exekutiver Funktion (Aschenbrenner, Tucha und Lange 2000), die Subtests Alertness, Inkompatibilität und verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung der computerisierten „Battery of Attentional Performance“ (TAP) als Tests für Aufmerksamkeit (Zimmermann und Fimm 1994), die Blockspanne (längst-erinnerliche Zahlenreihe vorwärts („Longest digit span forward“) und rückwärts („Longest digit span backwards“)) als Test für das Kurzzeit- und visuelles Arbeitsgedächtnis (Richardson 2007), der „Verbal learning and memory test“ (VLMT) als Test für deklaratives Gedächtnis und Lernfähigkeit (Helmstaedter, Lendt und Lux 1999) sowie der „Brief Visuospatial Memory Test- Revised“ (BVMT-R) als Test für visuelles Gedächtnis und Lernfähigkeit (Benedict 1997). Insgesamt wurden 20 Testmodalitäten einbezogen.

### **3.7. Statistische Auswertung**

Es wurde eine dem Skalenniveau der Datensätze entsprechende deskriptive Statistik mit Mittelwerten, Medianen, Reichweiten und Standardabweichungen (SD) durchgeführt. Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe wurden entsprechend des Skalenniveaus des jeweiligen Faktors mittels Chi-Quadrat-, Wilcoxon- oder T-Test ermittelt. Die statistische Auswertung der neuropsychologischen Testungen erfolgte ebenfalls mit T-Tests und Standardabweichungen. Die Resultate der neuropsychologischen Testung wurden für Alter, Bildungsgrad und Geschlecht korrigiert. Im Anschluss erfolgte anhand der Unterschiede im Testabschneiden der Kohorten eine Auswahl der relevanten neuropsychologischen Tests. Mit diesen erfolgten die weiteren Korrelationsanalysen.

Zum statistischen Vergleich der einzelnen Nervenbahnen erfolgte die Berechnung des metrischen Mittelwertes für die DTI-Messwerte (FA, MD, AD, RD) des einzelnen Trakts für jeden Probanden. Die Mittelwerte der Trakte wurden dann zwischen den beiden Kohorten mit Hilfe eines einseitigen T-Tests verglichen und für multiples Testen korrigiert. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet. Im Anschluss erfolgte eine Regressionsanalyse der DTI-Parameter der signifikant differierenden Nervenbahnen mit den signifikant unterschiedlichen Ergebnissen der sieben neuropsychologischen Testungen. Hierzu erfolgte eine Skalierung der Rohwerte, sodass der Mittelwert als 0 und eine Standardabweichung als 1 definiert wurde. Diese wurden dann mittels Varianzanalyse (ANOVA) auf statistische Signifikanz überprüft und es erfolgte eine Korrektur der p-Werte für multiples Testen. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant bewertet. Es wurde zum einen eine Regressionsanalyse der Gesamtkohorte durchgeführt (Patienten- und Kontrollkohorte) sowie isoliert der Patientenkohorte. Ein Korrelationskoeffizient  $r < 0,3$  wurde als milde,  $r = 0,3 - 0,7$  als moderate und  $r > 0,7$  als starke Korrelation interpretiert. Alle statistischen Analysen wurden mit R 3.3.1. durchgeführt (R Development Core Team 2011).

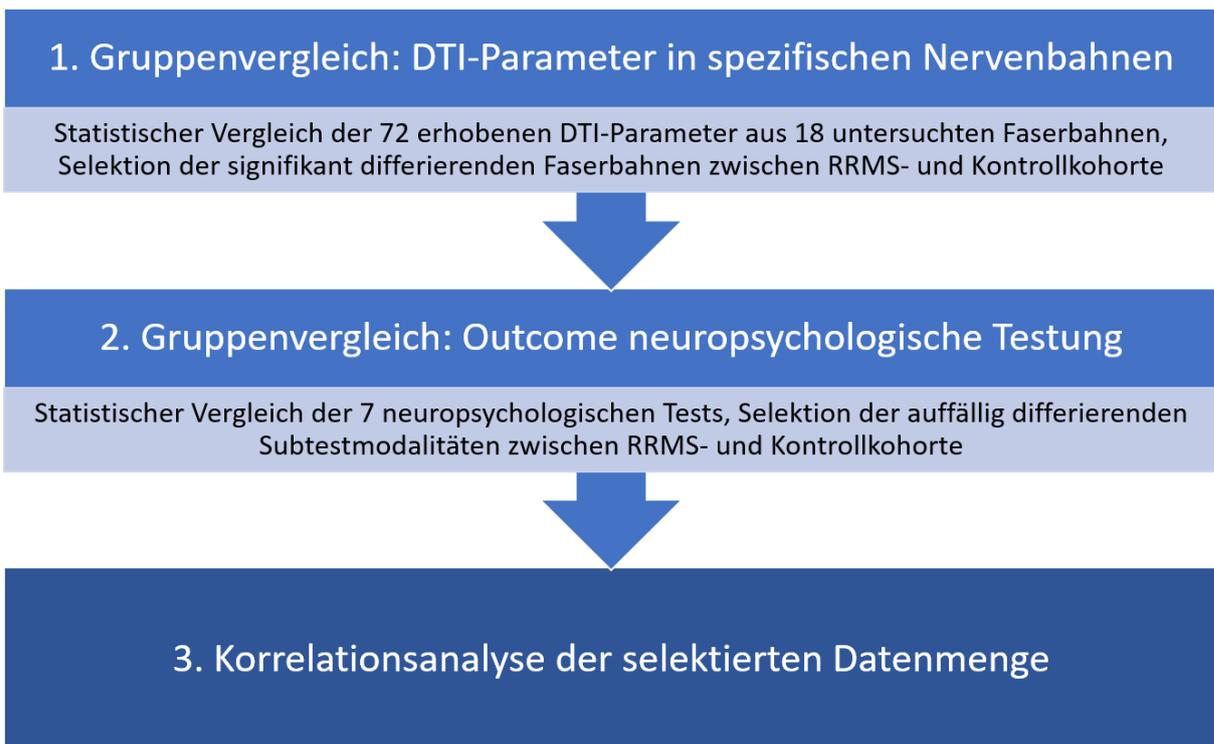


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der statistischen Methodik

### **3.8. Berücksichtigung ethischer Standards**

Die Studie wurde in Einklang mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und der „Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens“ der Universität Hamburg durchgeführt. Alle Studienteilnehmer haben vor der Datenakquirierung eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben, dass ihre Daten zu Forschungszwecken genutzt werden dürfen. Die Studie erhielt am 08.01.2013 durch die Ethik- Kommission der Hamburger Ärztekammer als Teil des „Novel Approaches to Monitoring of Network Structure and Function in MS“- Projektes ein positives Ethikvotum (Bearbeitungs- Nr.: PV4356).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Daten

Tabelle 1 (Abschnitt 6.1) fasst die deskriptive Statistik der Untersuchungskohorten zusammen. Auf Grund organisatorischer oder technischer Gründe erfolgte der Ausschluss von 10 RRMS-Patienten und 11 Kontrollpersonen aus der Studie. Insgesamt wurden 30 RRMS-Patienten und 29 gesunde Kontrollpersonen miteinander verglichen. Das Durchschnittsalter der RRMS-Patienten betrug 40,3 Jahre (SD= 9,7 Jahre), das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe 40,1 Jahre (SD= 8,6 Jahre). In der Patientenkohorte waren 21 Frauen und 9 Männer. Die Kontrollkohorte bestand aus 18 Frauen und 11 Männern. In der Patientenkohorte waren 21 Personen mit einer Schulausbildung über 12 Jahre und 9 Personen mit weniger als 12 Jahren Schulausbildung. In der Kontrollgruppe hatten 17 Personen eine Schulausbildung über 12 Jahre und 12 Personen weniger als 12 Jahre. Es gab keine signifikanten demographischen Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkohorte. Die Krankheitsdauer seit dem Auftreten der ersten Symptome lag bei 9,2 Jahren (SD=8,1 Jahre) und der Median des EDSS der Patientengruppe betrug 2 (Reichweite 0 - 4). Im HADS-D lag der Median auf der Depressionsskala in beiden Gruppen bei 9 (Reichweite [Patienten]= 6 – 12; Reichweite [Kontrollen]= 7 – 11). Ein Wert  $\geq 11$  wurde im HADS-D als auffällig gewertet. Die Patienten wurden daraufhin als „depressiv“ gekennzeichnet. Insgesamt wiesen 4 Patienten und 6 Kontrollpersonen einen Wert  $\geq 11$  auf. Die auffälligen Ergebnisse im HADS-D zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Abschneiden in der neuropsychologischen Testung. Das Gesamthirnvolumen ( $p=0,023$ ) und das Volumen der weißen Substanz ( $p=0,006$ ) waren in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Das Volumen der grauen Substanz war in der Patientenkohorte nicht signifikant niedriger ( $p=0,115$ ). Die durchschnittliche Läsionlast in der Patientenkohorte betrug  $n= 50$  (SD  $\pm 30$ ).

Tabelle 1: Deskriptive Statistik.

	RRMS (n= 30)		HC (n= 29)		
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	
Geschlecht [n]	21	9	18	11	p= 0,713
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter [Jahre]	40,3	9,7	40,1	8,6	p=0,946
Krankheitsdauer [Jahre]	9,2	8,1	/	/	
Gesamthirnvolumen [mm <sup>3</sup> ]	1460916	153133,2	1538054	87736,5	p= 0, 023
WM Volumen [mm <sup>3</sup> ]	663508,8	76087,6	710088,0	41202,5	p= 0,006
GM Volumen [mm <sup>3</sup> ]	797407,2	84796,6	827966,5	57010,9	p= 0,115
Black-Hole-Läsionsvolumen [mm <sup>3</sup> ]	2254,16	5290,58	/	/	
T2-Läsionszahl [n]	49,97	30,0	/	/	
T2-Läsionsvolumen [mm <sup>3</sup> ]	9423,79	11606,21	/	/	
SDMT [Punkte]	58,1	14,5	63	12,2	p= 0,300
T25fW [sec]	4,8	0,87	4,5	0,73	p= 0,143
	Median	Reichweite	Median	Reichweite	
EDSS [Punkte]	2	0-4	/	/	
HADS-D (Punkte)	9	6-12	9	7-11	p= 0,712 (wilcox)

Beschreibung: RRMS = MS- Patientenkohorte, HC = Kontrollgruppe, SDMT = Symbol Digit Modalities Test, T25fW = Timed 25-foot Walk, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

#### 4.2. Gruppenvergleich der DTI-Parameter in den rekonstruierten Faserbahnen

Die Diffusionsparameter (FA, MD, AD, RD) der einzelnen Faserbahnen für jede Versuchsperson wurden den Ergebnistabellen von TRACULA entnommen und dann kohortenweise mittels t-test für die einzelnen Faserbahnen verglichen. Patienten und gesunde Kontrollen unterschieden sich signifikant in der FA, MD und RD voneinander (siehe Ergebnistabellen 6.2 - 6.5). Die Abbildungen 6 - 10 stellen die Ergebnisse des Gruppenvergleichs graphisch dar.

Zur Übersicht erfolgte der statistische Vergleich der globalen DTI-Messwerte aller Faserbahnen zwischen den Kohorten. Es ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Gruppenunterschiede für die FA (p= 0,292) und die AD (p= 0,537). Beide Kohorten unterschieden sich statistisch signifikant für die MD (p= 0,025) und die RD (p= 0,037). Sowohl

MD als auch RD waren in der Patientenkohorte signifikant höher als in der Kontrollkohorte. Die Abbildung 5 stellt den globalen Vergleich graphisch dar.

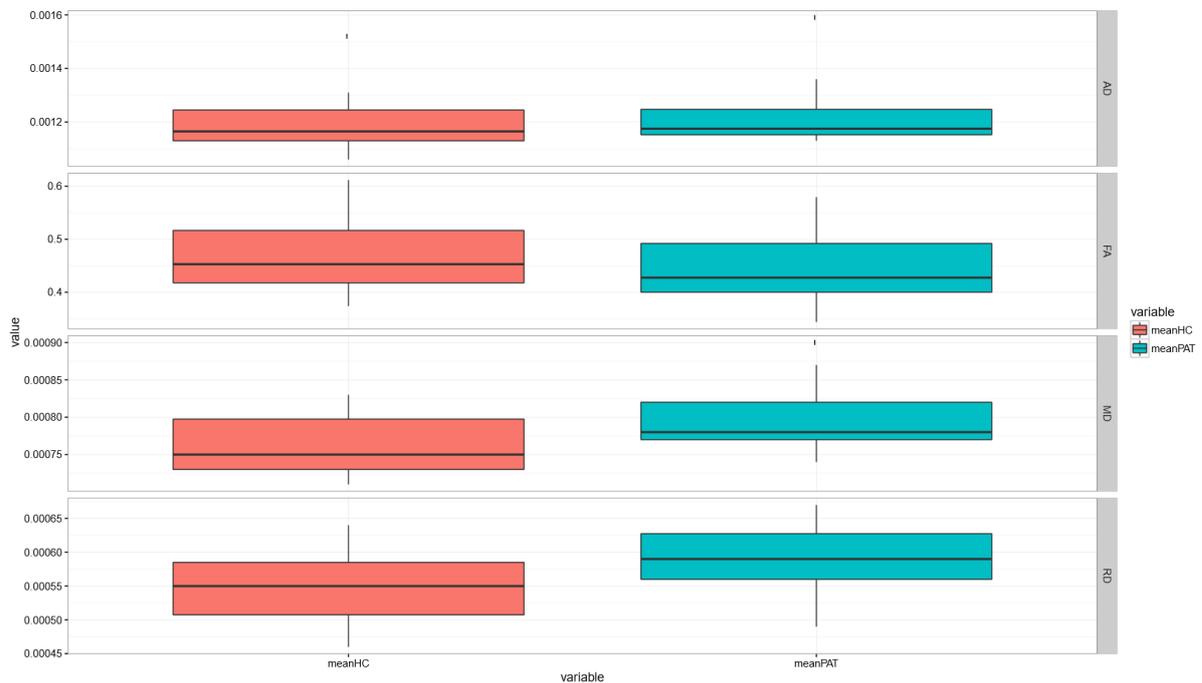


Abbildung 6: Statistischer Vergleich der gesamten DTI-Mittelwerte aller Trakte zwischen der Kontroll- (türkis) und Patientenkohorte (rot). Boxplots.

Die RRMS-Kohorte zeigte signifikant niedrigere Messwerte für die FA in 50% (9/18) der untersuchten Faserbahnen im Vergleich zur Kontrollkohorte: im Forceps minor ( $p=0,047$ ), in der linksseitigen Radiatio thalami anterior ( $p=0,047$ ), rechtsseitig im infracallosalen Anteil ( $p=0,047$ ) und im supracallosalen Anteil des Cingulum ( $p=0,010$ ), im linksseitigen kortikospinalen Trakt ( $p=0,047$ ), beidseitig im Fasciculus longitudinalis inferior ( $p_{\text{links}}=0,042$ ,  $p_{\text{rechts}}=0,047$ ), im linkshemisphärischen Fasciculus uncinatus ( $p=0,047$ ) und rechtsseitig im temporalen Faserbündel des Fasciculus longitudinalis superior ( $p=0,047$ ).

Die Messwerte der MD waren in der Patientengruppe in 66,7% (12 /18) der Bahnsysteme signifikant höher. Zu den Faserbahnen mit signifikant höherer MD zählten die Forceps major ( $p=0,007$ ), beidseitig die Radiatio thalami anterior ( $p_{\text{links}}=0,015$ ,  $p_{\text{rechts}}=0,035$ ), rechtsseitig der infracallosale Anteil des Cingulum ( $p=0,047$ ), beidseitig der Fasciculus longitudinalis inferior ( $p_{\text{links}} < 0,001$ ,  $p_{\text{rechts}} < 0,001$ ), der Fasciculus uncinatus ( $p_{\text{links}}=0,01$ ,  $p_{\text{rechts}}=0,018$ ), die parietalen Bündel ( $p_{\text{links}} < 0,001$ ,  $p_{\text{rechts}}=0,007$ ) und die temporalen Bündel des Fasciculus longitudinalis superior ( $p_{\text{links}} < 0,001$ ,  $p_{\text{rechts}}=0,007$ ).

Die Messwerte für die RD waren in der RRMS-Kohorte in 83,3% (15/18) der Faserbahnen signifikant höher. Zu den auffälligen Bahnen gehörten die Forceps major ( $p=0,015$ ), beidseitig

die Radiatio thalami anterior ( $p_{\text{links}} = 0,015$ ,  $p_{\text{rechts}} = 0,035$ ) sowie die supracallosalen Anteile des Cingulum ( $p_{\text{links}} = 0,048$ ,  $p_{\text{rechts}} = 0,021$ ), rechtsseitig die infracallosalen Anteile des Cingulum ( $p = 0,035$ ), linkshemisphärisch der kortikospinale Trakt ( $p = 0,047$ ), beidseitig der Fasciculus longitudinalis inferior ( $p_{\text{links}} < 0,001$ ,  $p_{\text{rechts}} < 0,001$ ), der Fasciculus uncinatus ( $p_{\text{links}} = 0,01$ ,  $p_{\text{rechts}} = 0,035$ ), die parietalen Bündel ( $p_{\text{links}} = 0,015$ ,  $p_{\text{rechts}} = 0,007$ ) sowie die temporalen Bündel des Fasciculus longitudinalis superior ( $p_{\text{links}} = 0,007$ ,  $p_{\text{rechts}} = 0,01$ ).

Für die AD ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Untersuchungsgruppen. In 66,7% der untersuchten Bahnsysteme zeigte sich in der Patientengruppe eine höhere AD.

In Abbildung 5 ist die prozentuale Abweichung der DTI-Mittelwerte der Patientenkohorte relativ zur Kontrollkohorte für den jeweiligen Trakt dargestellt. Man erkennt deutlich, dass Unterschiede in den Mittelwerten der FA, MD und RD in fast allen Trakten aufgetreten sind.

Die Abbildungen 7 - 9 stellen aufgeschlüsselt für den jeweiligen DTI-Parameter und den spezifischen Trakt die Resultate des Gruppenvergleichs mit Hilfe von Boxplots dar. In der Kontrollkohorte findet sich eine geringere Standardabweichung der Werte für die MD und RD.

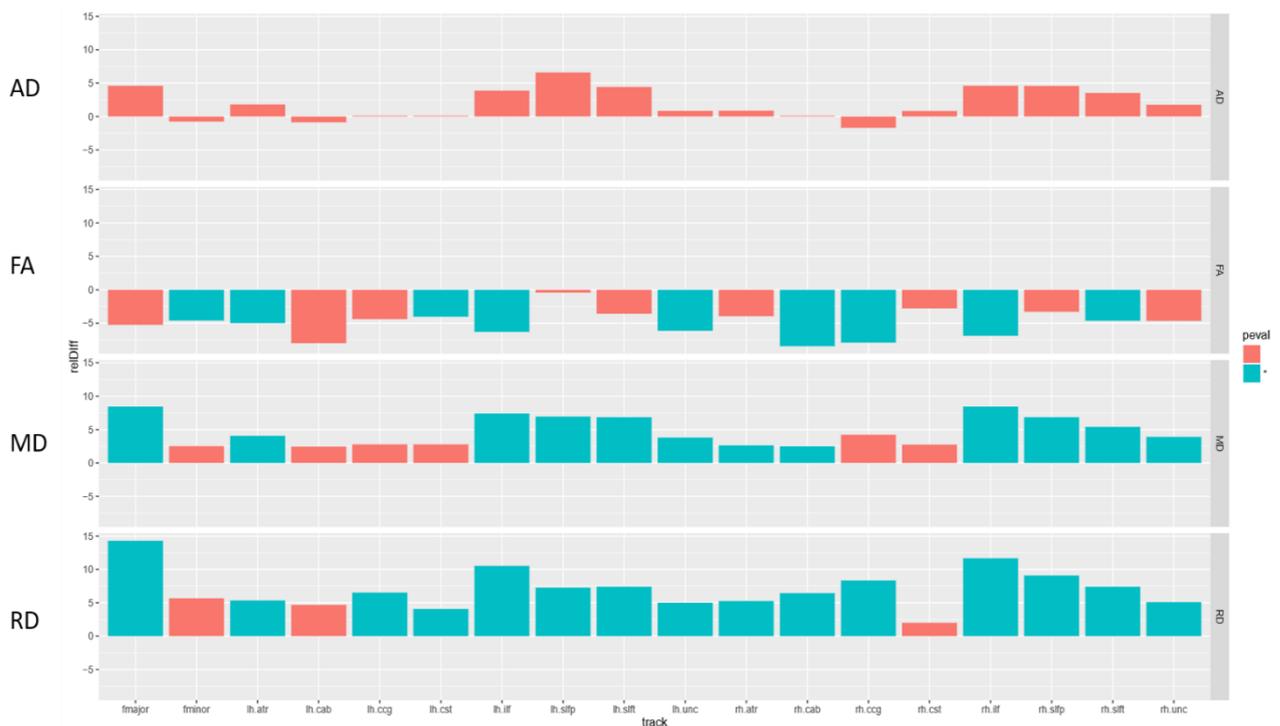


Abbildung 7: Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der FA, MD, RD und AD der Patientenkohorte relativ zur Kontrollgruppe für die einzelnen Trakte. Säulendiagramm. Statistisch signifikante Unterschiede sind türkis, nicht signifikante Unterschiede rot gefärbt. Trakte: fmajor = Forceps major, fminor = Forceps minor, lh = linkshemisphärisch, rh = rechtshemisphärisch, atr = Radiatio thalami anterior, cab = infracallosaler Anteil des Cingulum, ccg = supracallosaler Anteil des Cingulum, cst = kortikospinaler Trakt, if = Fasc. longitudinalis inf., unc = Fasc. uncinatus, slfp = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., slft = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.

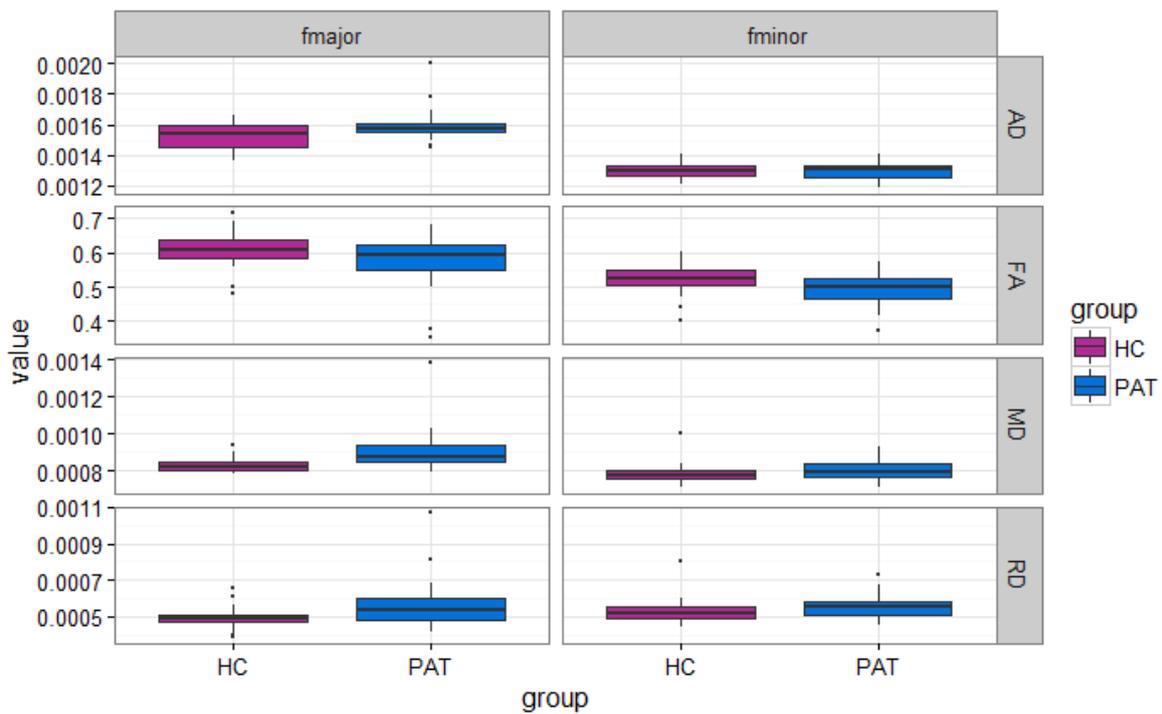


Abbildung 8: Graphische Darstellung der DTI-Messwerte im Corpus Callosum. Boxplots. Die horizontalen schwarzen Balken symbolisieren das metrische Mittel. Die vertikalen schwarzen Balken zeigen das 95%-Datenintervall an. Patientengruppe = blau, Kontrollgruppe = violett, fmajor = Forceps major, fminor = Forceps minor.

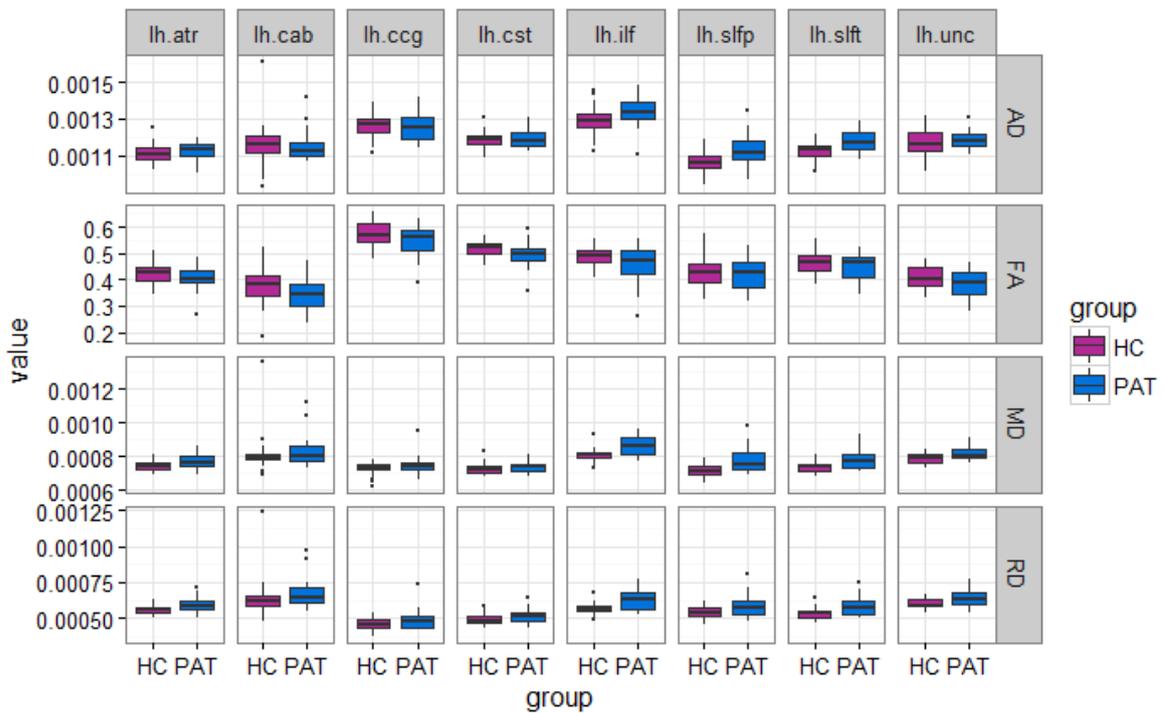


Abbildung 9: Graphische Darstellung der DTI-Messwerte der linken Hemisphäre. Boxplots. Die horizontalen schwarzen Balken symbolisieren das metrische Mittel. Die vertikalen schwarzen Balken zeigen das 95%-Datenintervall an. Patientengruppe = blau, Kontrollgruppe = violett, atr = Radiatio thalami anterior, cab = infracallosaler Anteil des Cingulum, ccg = supracallosaler Anteil des Cingulum, cst = kortikospinaler Trakt, ilf = Fasc. longitudinalis inf., unc = Fasc. uncinatus, slfp = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., slft = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.

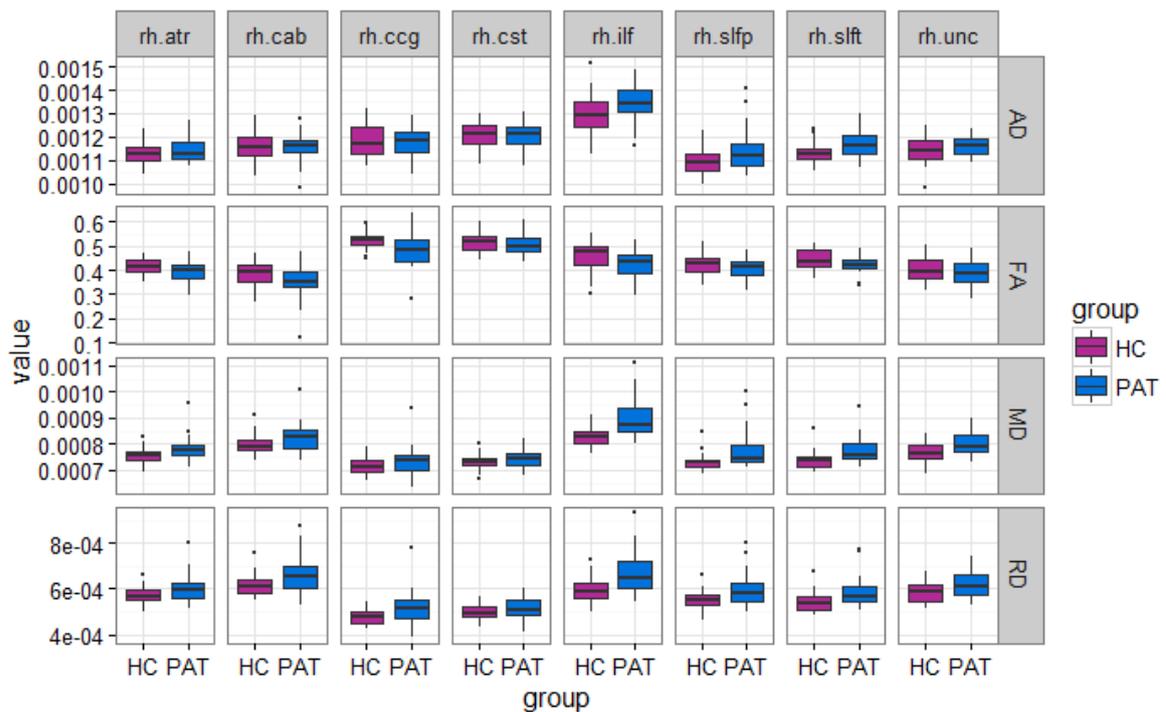


Abbildung 10: Graphische Darstellung der DTI-Messwerte der rechten Hemisphäre. Boxplots. Die horizontalen schwarzen Balken symbolisieren das metrische Mittel. Die vertikalen schwarzen Balken zeigen das 95%-Datenintervall an. Patientengruppe = blau, Kontrollgruppe = violett, atr = Radiatio thalami anterior, cab = infracallosaler Anteil des Cingulum, ccg = supracallosaler Anteil des Cingulum, cst = kortikospinaler Trakt, ilf = Fasc. longitudinalis inf., unc = Fasc. uncinatus, slfp = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., slft = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.

Die Korrelationsanalysen mit der neuropsychologischen Testung erfolgten mit den signifikant zwischen beiden Kohorten differierenden DTI-Messwerten folgender Faserbahnen (entspricht 35 von 72 Messwerten):

- FA und RD des linkshemisphärischen kortikospinalen Trakt (lh.CST)
- FA, MD und RD der Fasciculi longitudinales inferiores (lh.ILF, rh.ILF)
- FA, MD und RD des linkshemisphärischen Fascilulus uncinatus (lh. UNC)
- MD und RD des rechtshemisphärischen Fascilulus uncinatus (rh. UNC)
- FA, MD und RD der linkshemisphärischen Radiatio thalami anterior (lh.ATR)
- MD und RD der rechtshemisphärischen Radiatio thalami anterior (rh.ATR)
- RD des linkshemisphärischen Cingulum –supracallosaler Anteil (lh.CCG)
- FA und RD des rechtshemisphärischen Cingulum –supracallosaler Anteil (rh.CCG)
- FA, MD und RD des rechtshemisphärischen Cingulum – infracallosaler Anteil (rh.CAB)
- MD und RD der Fasciculi longitudinales superiores – parietaler Anteil (lh.SLFP, rh.SLFP)
- MD und RD des linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis superior – temporaler Anteil (lh.SLFT)
- MD und RD des rechtshemisphärischen Fasciculus longitudinalis superior – temporaler Anteil (rh.SLFT)

- MD und RD des Forceps major (FMAJ)
- FA des Forceps minor (FMIN)

### 4.3. Neuropsychologische Testergebnisse

Die genauen Ergebnisse der statistischen Auswertung der neuropsychologischen Testung sind in Tabelle 6 (Abschnitt 6.6) zusammengefasst.

Die RRMS-Kohorte zeigte in lediglich 15% (3/20) der durchgeführten Testmodalitäten (SDMT, PASAT, VLMT, BVMT-R, TAP, Blockspanne, RWT) eine signifikant schlechtere Leistung als die gesunde Kontrollgruppe. Die Patientenkohorte schnitt signifikant schlechter im Subtest für verbales Lernen des VLMT ab ( $p=0,04$ ), in der Blockspanne vorwärts ( $p=0,04$ ) sowie im Subtest „Wortflüssigkeit“ des RWT ( $p=0,04$ ) (siehe Abbildung 10).

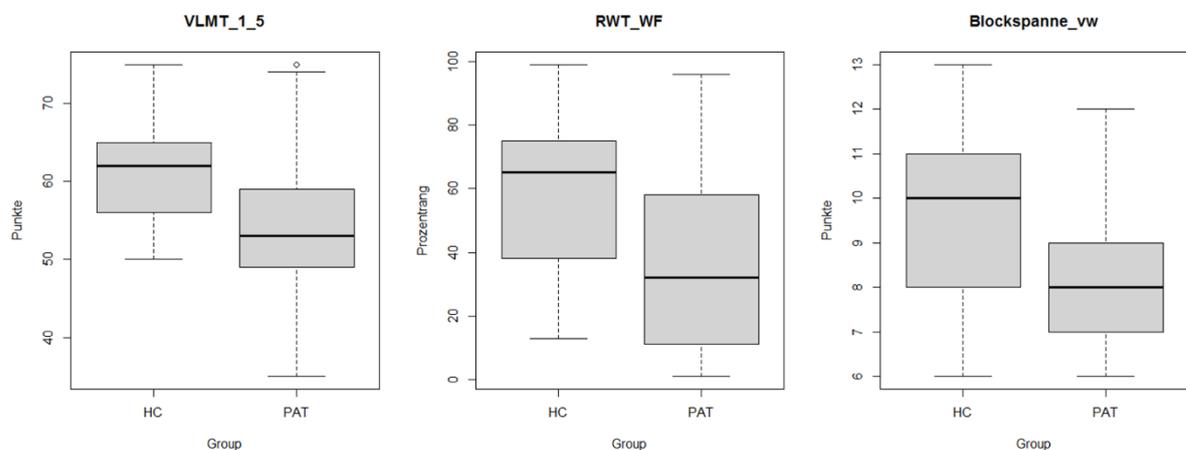


Abbildung 11: Signifikante Unterschiede der neuropsychologischen Testungen. Dargestellt sind die Boxplots für die gesunde Kontrollkohorte (HC) und die Patientenkohorte (PAT). VLMT\_1\_5 = VLMT, Teil Verbales Lernen; RWT\_WF = RWT, Teil Wortflüssigkeit für die Buchstaben B, A, S und N; Blockspanne\_vw = Blockspanne vorwärts.

Vor der Korrektur für multiples Testen waren zudem 3 weitere Tests signifikant unterschiedlich. Zu den Tests gehörten der Teil zur Erfassung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses des VLMT ( $p=0,083$ ), der verdeckten Aufmerksamkeitsverschiebung im TAP ( $p=0,083$ ) sowie die Summe der drei ersten Durchgänge des BVMT-R ( $p=0,140$ ) (siehe Abbildung 11).

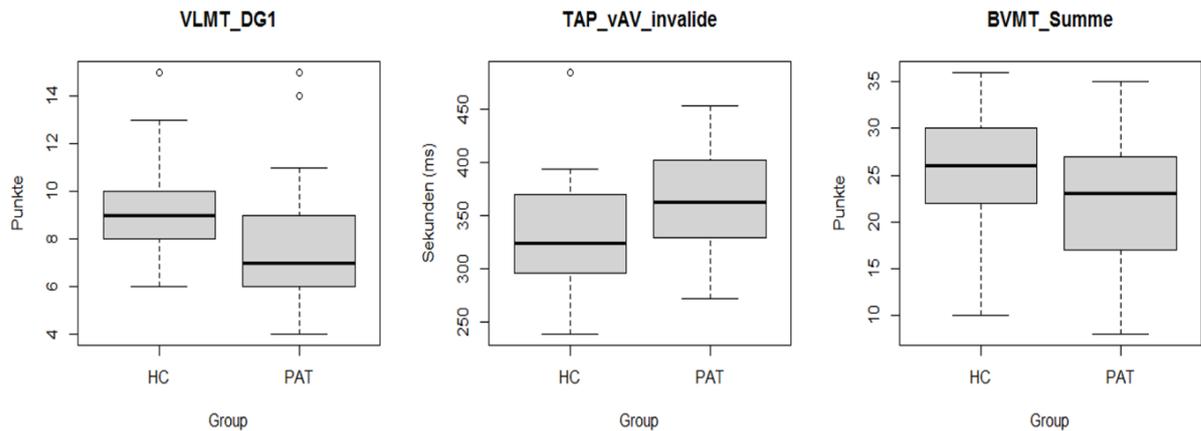


Abbildung 12: Vor Korrektur für multiples Testen signifikante Unterschiede der neuropsychologischen Testungen. Dargestellt sind die Boxplots für die gesunde Kontrollkohorte (HC) und die Patientenkohorte (PAT). VLMT\_DG1 = VLMT, Teil für verbales Kurzzeitgedächtnis; TAP\_vAV\_invalide = TAP, Teil verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung; BVMT\_Summe = BVMT, Summe der drei ersten Durchgänge.

In den weiteren Testungen zeigten Patienten- und Kontrollkohorte keine Unterschiede. Insbesondere der SDMT und PASAT als sensitive Tests für kognitive Defizite bei RRMS (Denney et al. 2008) zeigten keine signifikanten Unterschiede. In der graphischen Auswertung fällt allerdings eine größere Streuung der Punktwerte im PASAT in der Patientenkohorte auf. Zudem ist beim SDMT ein Ausreißer in der Patientenkohorte zu sehen. Gleiches gilt für die beiden Submodalitäten des VLMT.

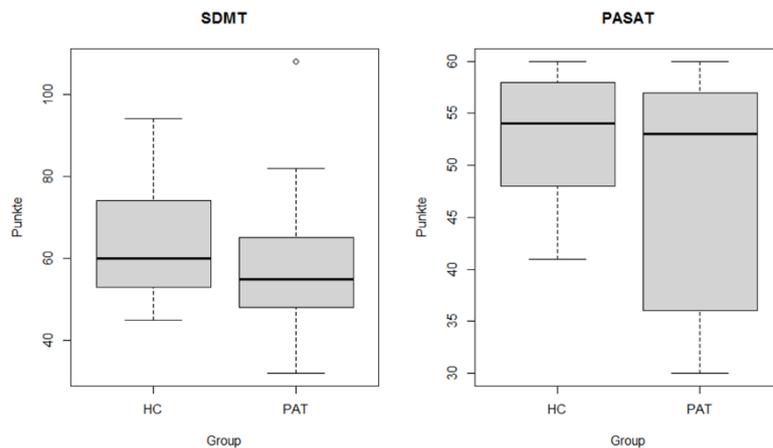


Abbildung 13: Nicht signifikante Unterschiede der neuropsychologischen Testungen. Dargestellt sind die Boxplots für die gesunde Kontrollkohorte (HC) und die Patientenkohorte (PAT) für den SDMT und PASAT.

In den Kohortenvergleich wurden im Verlauf der PASAT und SDMT als Routinetestungen und die o.g. Tests aufgrund der Gruppenunterschiede im Testabschneiden einbezogen.

Die Korrelationsanalysen wurden mit folgenden neuropsychologischen Tests durchgeführt:

- PASAT
- SDMT
- Blockspanne (vorwärts)
- VLMT (Teile: Verbales Lernen und verbales Kurzzeitgedächtnis)
- RWT (Teil: Wortflüssigkeit)
- TAP (Teil: Verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung)
- BVMT-R (Teil: visuelles Kurzzeitgedächtnis)

#### **4.4. Korrelation der Diffusionsparameter mit der neuropsychologischen Testung**

Es erfolgte die Regressionsanalyse der signifikant zwischen beiden Kohorten differierenden DTI-Parameter mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung. Hierzu wurden die neuropsychologischen Testungen in die Analysen einbezogen, bei denen Patienten- und Kontrollkohorte Unterschiede aufwiesen, die signifikant oder vor Korrektur für multiple Testung signifikant waren. Nach Korrektur für multiples Testen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. In der Darstellung der Ergebnisse erfolgt deshalb eine fokussierte Darstellung der Korrelationen, deren p-Wert  $< 0,1$  ist. Hier werden dann auch Trends (p-Werte zwischen 0,1 und 0,05) berichtet, um in Anbetracht der geringen Fallzahl, das Risiko reale Korrelationen zu übersehen, zu berücksichtigen. Zur Visualisierung der Trends wurden Streudiagramme (engl. scatter plots) genutzt.

##### **4.4.1. Symbol Digit Modalities Test**

Da der SDMT zum Standarddiagnostikum neuropsychologischer Defizite bei MS gehört, wurde er als Referenz in die Regressionsanalysen einbezogen (Rao and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society 1990; Benedict et al. 2002).

Aus Abbildung 13 geht hervor, dass ein negativer Trend zwischen der MD des Fasciculus longitudinalis superior und dem SDMT für die Patientengruppe besteht ( $p = 0,081 - 0,147$ ), während in der Kontrollgruppe kein Trend besteht.

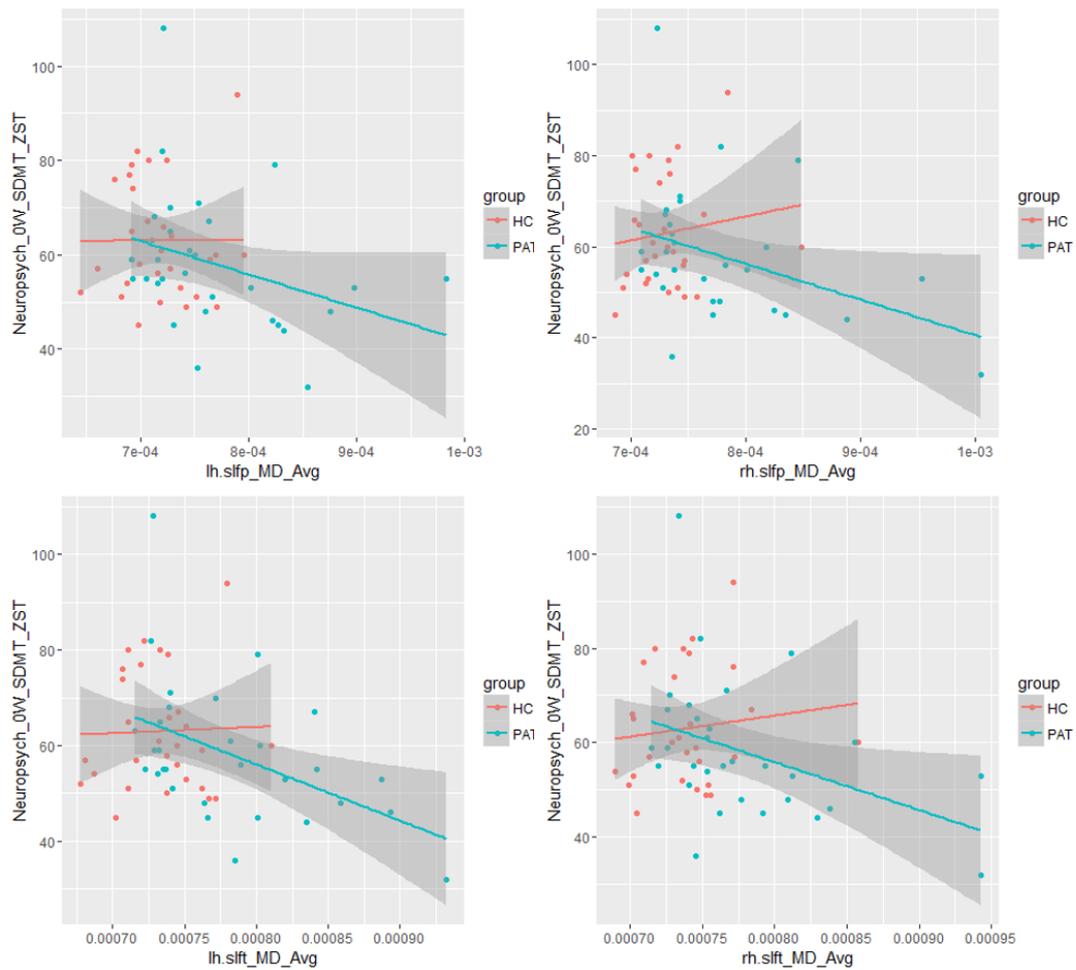


Abbildung 13: Regressionsanalyse der MD des Fasciculus longitudinalis superior mit den Ergebnissen des SDMT. Auf der y-Achse ist der Punktwert des SDMT aufgetragen, auf der x-Achse der MD-Wert des jeweiligen Traktes. Die Einzelwerte der RRMS-Kohorte (PAT) sind türkis, die der Kontrollgruppe (HC) rot gefärbt. rh = rechtshemisphärisch; lh = linkshemisphärisch; sifp = Fasciculus longitudinalis superior, parietaler Anteil; sift = Fasciculus longitudinalis superior, temporaler Anteil

Betrachtet man die obigen Trakte genauer und bezieht die weiteren DTI-Parameter mit ein, so zeigt sich ein positiver Trend in Korrelation der FA und ein negativer in Korrelation der MD und RD mit den Ergebnissen im SDMT. Abbildung 14 zeigt beispielhaft die Regressionsanalysen für die FA ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,081$ ) und MD ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,081$ ) des rechtshemisphärischen, temporalen Anteils des Fasciculus longitudinalis superior und dem SDMT.

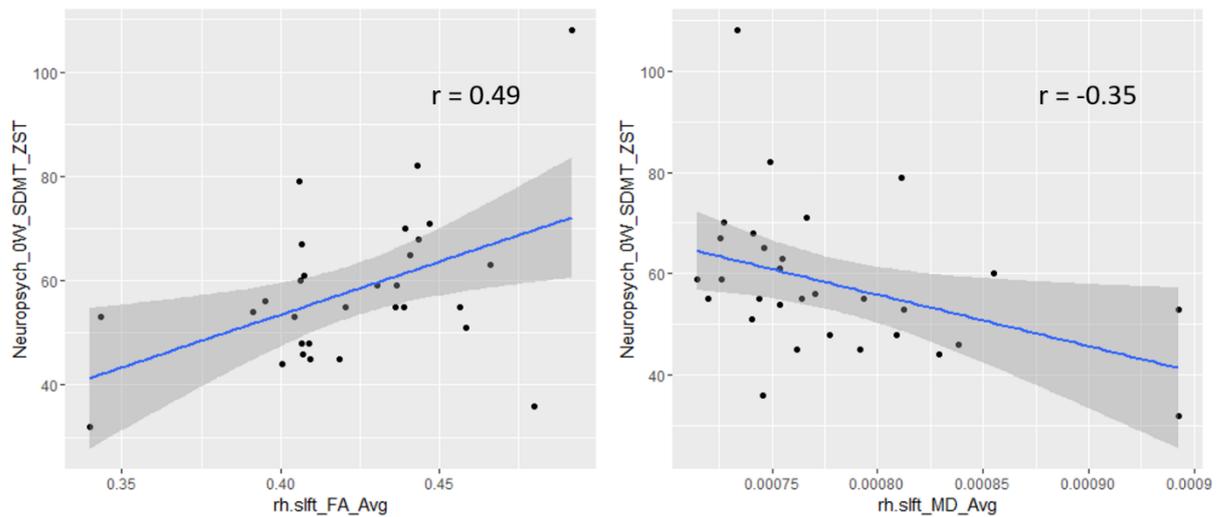


Abbildung 14: Regressionsanalyse (RRMS-Kohorte) der FA (links) und MD (rechts) des rechtsseitigen, temporalen Anteils des Fasciculus longitudinalis superior mit den Ergebnissen des SDMT. Auf der y-Achse ist der Punktwert des SDMT aufgetragen, auf der x-Achse der FA-/MD-Wert des jeweiligen Traktes. rh = rechtshemisphärisch; sift = Fasciculus longitudinalis superior, temporaler Anteil; r = Korrelationskoeffizient.

Abbildung 15 stellt die Korrelationsanalyse der FA im selben Trakt getrennt für die Untersuchungskohorten dar. Die Patientenkohorte weist hier einen positiven Korrelationskoeffizienten der FA in diesem Trakt mit den Resultaten im SDMT auf ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,081$ ), sodass sich hier ebenfalls ein positiver Trend abbildet.

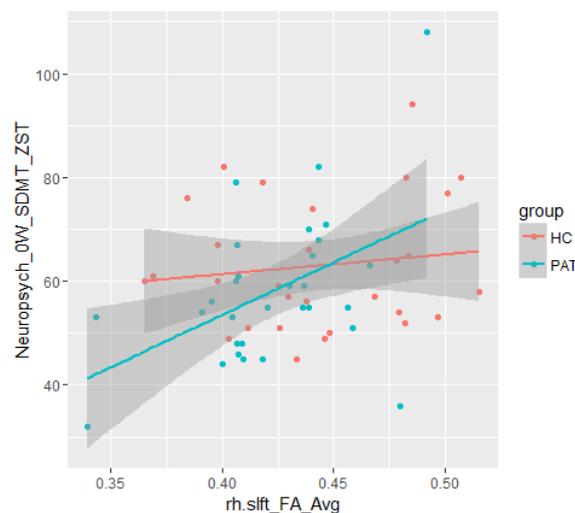


Abbildung 15: Regressionsanalyse der FA des rechtshemisphärischen, temporalen Fasciculus longitudinalis superior mit den Ergebnissen des SDMT. Auf der y-Achse ist der Punktwert des SDMT aufgetragen, auf der x-Achse der FA-Wert des jeweiligen Traktes. Die Einzelwerte der RRMS-Kohorte (PAT) sind türkis, die der Kontrollgruppe (HC) rot gefärbt. rh = rechtshemisphärisch; sift = Fasciculus longitudinalis superior, temporaler Anteil.

Ähnliche Zusammenhänge finden sich für den linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior. Die FA der Patientenkohorte zeigt einen milden positiven Korrelationskoeffizienten

von  $r = 0,24$  ( $p = 0,241$ ). Der Geradenverlauf verläuft nahezu parallel zur Kontrollkohorte. Für die MD und die RD zeigen sich deskriptiv entgegengesetzte Kurvenverläufe zwischen Patienten- und Kontrollkohorte bei nicht signifikanten Korrelationskoeffizienten (siehe Abbildung 16).

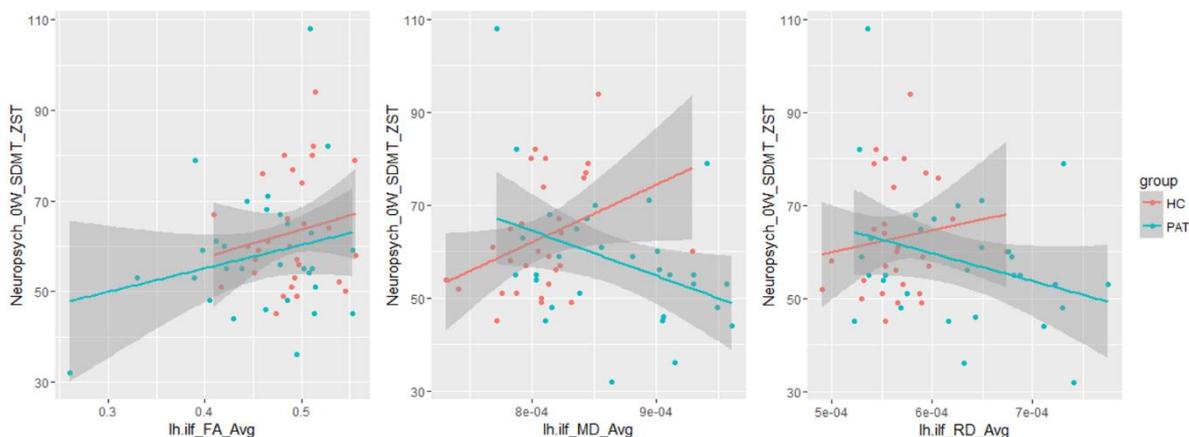


Abbildung 16: Regressionsanalyse der FA, MD und RD des linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior mit den Ergebnissen des SDMT. Auf der y-Achse ist der Punktwert des SDMT aufgetragen, auf der x-Achse der DTI-Parameter. Die Einzelwerte der RRMS-Kohorte (PAT) sind türkis, die der Kontrollgruppe (HC) rot gefärbt. lh = linkshemisphärisch; if = Fasciculus longitudinalis inferior.

Zusammenfassend besteht für fast alle untersuchten Trakte ein schwach positiver Trend der FA und ein schwacher negativer Trend der MD und RD mit den Resultaten des SDMT. Es besteht jedoch für keinen der untersuchten Trakte eine statistische Signifikanz.

#### 4.4.2. Paced Auditory Serial Addition Test

Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Regressionsanalysen der DTI-Parameter mit dem Abschneiden im PASAT. In der Patientenkohorte zeigte sich eine größere Standardabweichung ( $SD = 10,2$  vs.  $SD = 6,0$ ). Die Regressionsanalyse erbrachte in den meisten Trakten keine bis schwache Trends der DTI-Parameter ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz.

#### 4.4.3. Brief Visuospatial Memory Test – Revised

Es wurde die Summe der ersten drei Durchgänge des BVMT-R (BVMT-Summe) in die Regressionsanalysen einbezogen. Die BVMT-Summe misst das visuelle Lernen und Kurzzeitgedächtnis. Die Patientenkohorte schnitt schlechter ab als die gesunde

Kontrollkohorte. Dieser Unterschied war nach Korrektur für multiples Testen allerdings nicht mehr über dem Signifikanzniveau ( $p=0,14$ ).

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem BVMT-R und den DTI-Parametern. Abbildung 18 stellt die Korrelation der DTI-Parameter im rechtshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior und der BVMT-Summe für beide Gruppen dar. Hier fällt auf, dass die DTI-Parameter in der gesunden Kontrollgruppe keinen Einfluss auf das Abschneiden im BVMT haben, während erneut ein positiver Trend der FA ( $r=0,46$ ,  $p=0,081$ ) und ein negativer der MD ( $r=-0,47$ ,  $p=0,096$ ) und RD ( $r=-0,48$ ,  $p=0,081$ ) in der Patientengruppe vorliegen. Ähnlich wie bereits beim SDMT zeigen die DTI-Parameter der gesunden Kontrollkohorte keinen Einfluss auf das Abschneiden in der Testung, während für die Patientenkohorte Zusammenhänge zwischen Testabschneiden und DTI-Parameter angedeutet werden.

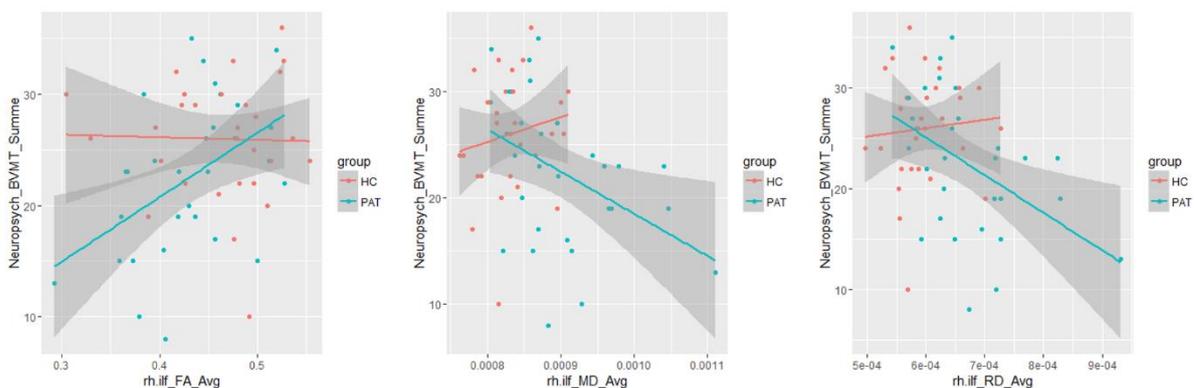


Abbildung 18: Regressionsanalyse der FA, MD und RD des rechtshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior mit der Summe der ersten drei Testdurchläufe des BVMT. Auf der y-Achse ist die Punktschritte aufgetragen, auf der x-Achse die DTI-Messwerte des Traktes. Die Einzelwerte der RRMS-Kohorte (PAT) sind türkis, die der Kontrollgruppe (HC) rot gefärbt. rh = rechtshemisphärisch; ilf = Fasciculus longitudinalis inferior.

Ähnliche Korrelationskoeffizienten errechnen sich für den linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior. Die FA korreliert nicht signifikant, die MD und RD zeigen einen negativen Trend. Im rechtshemisphärischen, infracallosalen Anteil des Cingulum finden sich keine Trends (siehe Abbildung 20). Gleichzeitig bestehen keine oder entgegengesetzte Tendenzen in der Kontrollgruppe.

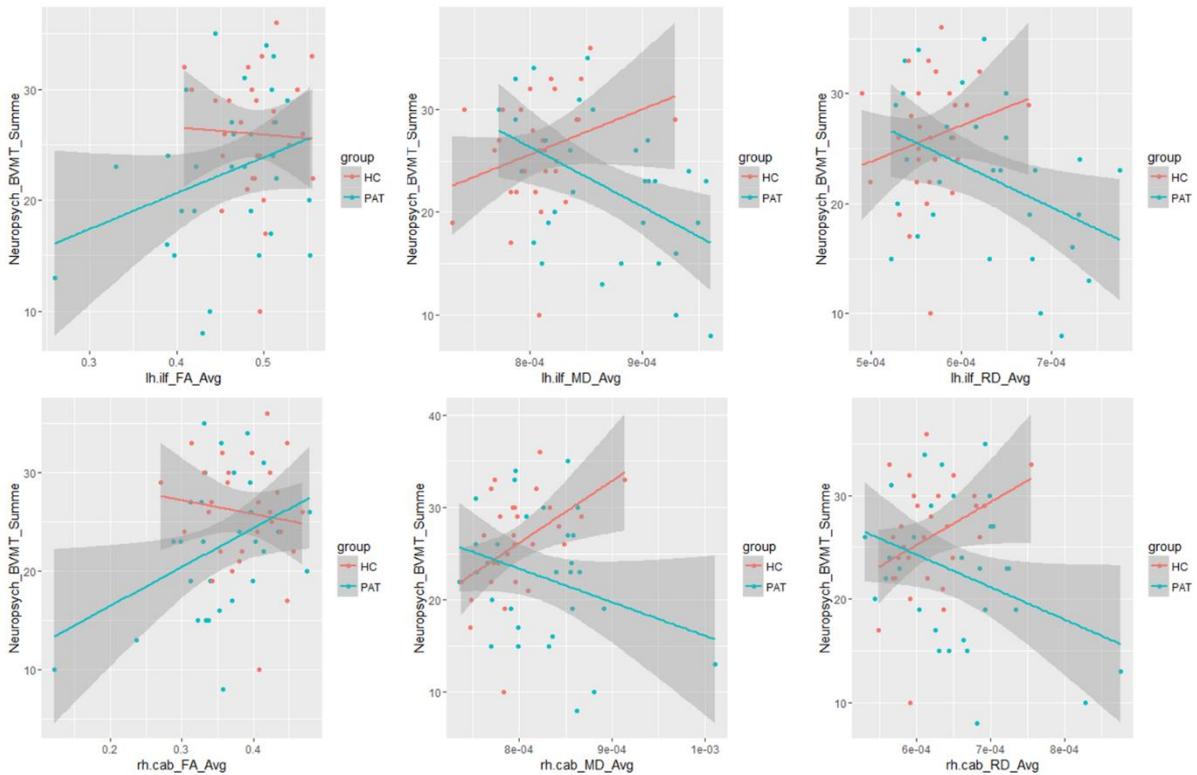


Abbildung 20: Regressionsanalyse der FA, MD und RD des linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior und des rechtsseitigen Cingulum – infracallosaler Anteil – mit der Summe der ersten drei Testdurchläufe des BVMT-R. Auf der y-Achse ist die Punktschme aufgetragen, auf der x-Achse die DTI-Messwerte des Traktes. Die Einzelwerte der RRMS-Kohorte (PAT) sind türkis, die der Kontrollgruppe (HC) rot gefärbt. rh = rechtshemisphärisch; lh = linkshemisphärisch; if = Fasciculus longitudinalis inferior; cab= Cingulum – infracallosaler Anteil.

#### 4.4.4. Verbal Learning and Memory Test

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Abschneiden in den Subtests für verbales Kurzzeitgedächtnis und verbales Lernen des VLMT und den DTI-Parametern der untersuchten Faserbahnen. Allerdings bestanden erneut leichte positive Korrelationen für die FA und negative Korrelationen für die MD und RD in mehreren Trakten bei den RRMS-Patienten.

#### 4.4.5. Regensburger Wortflüssigkeitstest

In der Regressionsanalyse zeigten sich keine signifikanten Korrelationen der DTI-Parameter mit den Resultaten der Testung.

#### 4.4.6. Blockspanne

In der Regressionsanalyse zeigten sich keine signifikanten Korrelationen der DTI-Parameter mit den Resultaten in der Testung.

#### **4.4.7. Test Battery of Attentional Performance**

In der Regressionsanalyse zeigten sich keine signifikanten Korrelationen der DTI-Parameter mit durchgeführten Testmodalitäten des TAP.

## 5. Diskussion

In dieser Studie erfolgte mittels DTI eine globale, probabilistische Traktographie zur Rekonstruktion von 18 großen Nervenbahnen der weißen Hirnsubstanz bei einer RRMS-Kohorte (30 Probanden) und einer Kontrollkohorte (29 Probanden). Parallel erhielten die Kohorten eine ausführliche neuropsychologische Testung. Im Anschluss erfolgte der statistische Vergleich beider Gruppen. Die Traktographie wurde automatisiert mit Hilfe der „TRActs Constrained by UnderLying Anatomy“ Software (TRACULA) durchgeführt (Yendiki et al. 2011). Im statistischen Vergleich konnte ein signifikanter, quantitativer Unterschied der DTI-Parameter in mehreren großen Faserbahnen bei der RRMS-Kohorte gezeigt werden. DTI-Parameter fungieren als ein Marker für die generelle Integrität der weißen Hirnsubstanz ohne eine sichere Differenzierung des verursachenden Schädigungsmechanismus (Demyelinisierung vs. axonale Degeneration) zu gewährleisten (Song et al. 2002; Song et al. 2003; Lin et al. 2007; Klawiter et al. 2011). In dieser Studie ließen sich Veränderungen der Integrität der weißen Hirnsubstanz großer Faserbahnen in der RRMS-Kohorte nachweisen. Die nachgewiesenen Veränderungen der DTI-Parameter decken sich mit den Ergebnissen vorangegangener DTI-Studien bei MS-Patienten (Werring et al. 1999; Dineen et al. 2009; Roosendaal et al. 2009; Yu et al. 2012; Liu et al. 2012; Meijer et al. 2016). Dabei waren die relativen Veränderungen der globalen DTI-Parameter in der MS-Kohorte übereinstimmend mit den von Hulst et al. berichteten Werten für kognitiv unauffällige Patienten (Hulst et al. 2013). Im Kohortenvergleich der neuropsychologischen Testresultate zeigten sich in lediglich drei Subtestmodalitäten (Verbales Lernen im VLMT, Wortflüssigkeit im RWT, Blockspanne vorwärts) signifikante Unterschiede. In der Patientenkohorte bestanden also nur geringfügige kognitive Auffälligkeiten. In der Regressionsanalyse der statistisch signifikant differierenden DTI-Parameter mit den neuropsychologischen Testresultaten konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden. Die eher hohen Korrelationskoeffizienten um 0,5 bei p-Werten von 0,08 sprachen für ein Fallzahlproblem. Der Nachweis einer Korrelation zwischen quantitativen Veränderungen der DTI-Parameter in spezifischen Nervenbahnen und der Schwere der kognitiven Defizite bei RRMS konnte in dieser Studie nicht erfolgen. Trotzdem scheinen Veränderungen der WM-Integrität in strategischen Nervenbahnen in Zusammenhang mit kognitiver Dysfunktion bei RRMS zu stehen. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse ausführlich analysiert und in den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand eingeordnet.

## 5.1. Methode

TRACULA wurde bereits bei der cMRT-Analyse von paranoider Schizophrenie (Yendiki et al. 2011), Myotoner Dystrophie Typ 1 (Wozniak et al. 2014), Alzheimer-Erkrankung (Lee et al. 2015), Anorexia Nervosa (Pfuhl et al. 2016) und bipolarer Störung (Ji et al. 2016) verwendet. Nach unserem Wissensstand existiert allerdings keine Studie, die die Technik zur Untersuchung von Faserbahnen bei MS-Patienten angewendet hat.

Mit Hilfe von TRACULA gelang der Nachweis von quantitativen Veränderungen der WM-Integrität in 16 der rekonstruierten 18 Nervenbahnen von RRMS-Patienten gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe. Die RRMS-Kohorte zeigte in 50% der Trakte signifikant niedrigere FA-Werte, in 67% der Trakte signifikant höhere MD-Werte und in 83% der Trakte signifikant höhere RD-Werte. Die Unterschiede der AD zwischen den Kohorten waren nicht signifikant.

Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer DTI-Studien. Hulst et al. verglichen die DTI-Parameter von 35 kognitiv unauffälligen RRMS-Patienten, 20 kognitiv auffälligen RRMS-Patienten und 30 gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe von „Tract-Based Spatial Statistics“ (TBSS). Die kognitiv unauffälligen Patienten zeigten in 49% der rekonstruierten Nervenbahnen erniedrigte FA-Werte, während die kognitiv bereits beeinträchtigten Patienten in 76% eine erniedrigte FA im rekonstruierten WM-Skelett aufwiesen. Die MD zeigte bei den kognitiv unauffälligen Patienten in 63% des rekonstruierten WM-Skeletts signifikant erhöht, bei den kognitiv auffälligen Patienten in 64%. Die RD war in 62% der untersuchten weißen Hirnsubstanz der kognitiv unauffälligen Patienten und in 74% der kognitiv auffälligen Patienten erhöht. Eine erhöhte AD fand sich in 46% des untersuchten WM-Skeletts der kognitiv unauffälligen und bei 34% der kognitiv eingeschränkten Patienten (Hulst et al. 2013). Weitere Arbeiten mit Fallzahlen zwischen 30-41 Patienten zeigten übereinstimmend, dass MS-Patienten erniedrigte FA- und erhöhte MD-, RD- und AD-Werte in ihrer weißen Substanz aufweisen (Werring et al. 1999; Dineen et al. 2009; Roosendaal et al. 2009; Yu et al. 2012; Liu et al. 2012; Meijer et al. 2016).

Der Vergleich mit den Ergebnissen anderer DTI-Studien zeigt auf, dass mit TRACULA mit voxelweisen oder ROI-basierten Auswertungssoftwares übereinstimmende Ergebnisse produziert werden können.

Im Gegensatz zu einer voxelbasierten Auswertungssoftware wie TBSS ermöglicht TRACULA keine Analyse der gesamten weißen Substanz oder ausgewählter Hirnregionen. Mit TRACULA werden 18 festgelegte Nervenbahnen rekonstruiert, während TBSS ein komplettes WM-Skelett erstellt, in dem andere Hirnregionen (z.B. die Radiatio optica, das gesamte Corpus Callosum, die hintere Thalamustrahlung, juxtakortikale Areale) zusätzlich beurteilt werden können. Vorteile von TRACULA sind eine geringere Fehleranfälligkeit der DTI-Parameter für

Artefakte durch Crossing-Fibers (Nervenfasern, die die Hauptachse der Diffusion kreuzen) oder lokale Artefakte (Smith et al. 2006; Yendiki et al. 2011).

Mit der Verwendung von TRACULA erhält man eine standardisierte und automatisierte Methode zur Traktographie und statistischen Auswertung von DTI-Parametern zwischen verschiedenen Studienpopulationen.

## **5.2. DTI- Parameter als neuronale Marker**

Eine Schädigung der weißen Substanz führt über eine gestörte Ordnung der Faserstruktur zu erniedrigten FA-Werten (Basser 1995; Madden et al. 2012; Kullmann et al. 2015). Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen sind erniedrigte FA-Werte in Cingulum, Forceps minor, Fasciculus uncinatus, Radiatio thalami und den Fasciculi longitudinales superiores et inferiores sowie ergänzend in weiteren Anteilen des Corpus callosum und in der Sehstrahlung bei RRMS beschrieben (Dineen et al. 2009; Roosendaal et al. 2009; Yu et al. 2012; Hulst et al. 2013; van Hecke et al. 2010; Koenig et al. 2015). Zusammenhänge zwischen FA-Werten und klinischen (z.B. EDSS, T25FW- Test) und neuropsychologischen Parametern (z.B. SDMT, PASAT) konnten in mehreren Studien aufgezeigt werden (Roca et al. 2008; Li et al. 2013; Dineen et al. 2009; Roosendaal et al. 2009; Yu et al. 2012; Liu et al. 2012). Hulst et. al. zeigten, dass die FA bei kognitiv auffälligen Patienten anteilig häufiger erniedrigt ist als bei kognitiv unauffälligen Patienten (76% vs. 49%) (Hulst et al. 2013).

Die MD war in 12/18 Trakten in der RRMS-Kohorte signifikant höher. Die Beobachtung einer eher globalen MD-Erhöpfung deckt sich mit anderen Studienergebnissen (van Hecke et al. 2010; Pagani et al. 2005). MD-Veränderungen lassen sich bei RRMS früh im Krankheitsverlauf nachweisen und zeigen sich sowohl in Arealen mit hoher Läsionslast als auch in der NAWM (Cercignani et al. 2001; Li et al. 2013).

Zusammenfassend fungieren die FA und die MD als Marker für die generelle WM-Integrität. Sie sind allerdings nicht in der Lage zwischen Demyelinisierung und axonaler Degeneration als Pathomechanismus zu differenzieren, sondern zeigen vielmehr einen unspezifischen Gewebeschaden an (Song et al. 2002; Song et al. 2003). Während Korrelationen der MD mit klinischen Parametern in der Literatur kaum berichtet werden, scheint der FA mit klinischen Messgrößen zu korrelieren.

In dieser Studie war die RD in 15/18 Trakten in der RRMS-Kohorte signifikant höher. Andere DTI-Studien berichteten erhöhte RD-Werte sowohl innerhalb von Läsionen als auch in der NAWM (Kern et al. 2011; Hulst et al. 2013; Henry et al. 2003; Giorgio et al. 2010; Roosendaal et al. 2009; Yu et al. 2012; Liu et al. 2012). Die RD gilt als Maß für die Integrität des Myelins

und steigt im Rahmen von demyelinisierenden Prozessen an (Alexander et al. 2007; Kullmann et al. 2015). Die Rolle der RD als Marker von Demyelinisierung aber auch Waller'scher Degeneration bei RRMS konnte histopathologisch bestätigt werden (Klawiter et al. 2011; Song et al. 2005; Henry et al. 2003; Lin et al. 2007). Es wurde postuliert, dass insbesondere die globale Erhöhung der RD in der weißen Hirnsubstanz die bei RRMS beobachtete Erniedrigung der FA und die Erhöhung der MD verursachen (Liu et al. 2012; Yu et al. 2012). Hulst et al. schlossen daraus, dass Demyelinisierungsmarker (RD) sich besser als Marker der Axonschädigung (AD) eignen, um zwischen kognitiv unauffälligen und auffälligen Patienten zu differenzieren (Hulst et al. 2013). Auch die Ergebnisse dieser Studie legen den Schluss nahe, dass die beobachteten Veränderungen der FA und MD maßgeblich durch die Erhöhung der RD verursacht sind.

In dieser Studie fielen gehäuft höhere AD-Werte in der RRMS-Kohorte auf. Höhere AD-Werte sind in diversen in vivo und ex vivo Studien beschrieben (Roosendaal et al. 2009; Klawiter et al. 2011; Yu et al. 2012; Liu et al. 2012; Hulst et al. 2013). Die AD gilt allgemein als Maß für die axonale Integrität (Alexander et al. 2007; Kullmann et al. 2015). Man würde bei einem axonalen Verlust innerhalb der weißen Hirnsubstanz, wie er im Rahmen des RRMS-Krankheitsverlaufes auftritt, also eigentlich eine Erniedrigung der AD erwarten. Diese Erniedrigung der AD scheint bei RRMS im Erwachsenenalter nicht aufzutreten.

Es existieren aktuell zwei pathophysiologische Erklärungsmodelle der RD- und AD-Erhöpfung, wie sie bei RRMS im Erwachsenenalter beobachtet wird. Zum einen könnten die Anstiege der RD und AD auf Grund von krankheitsbedingten Schädigungen der Axondichte – z.B. auf Grund von Demyelinisierung oder axonaler Schädigung – und nachfolgender Anreicherung von extrazellulärem Wassermolekülen verursacht werden, welche initial zu einem Anstieg der RD und konsekutiv der AD führen. Zum anderen verursachen möglicherweise zelluläre Reorganisations- und Reparationsmechanismen eine erhöhte Membranpermeabilität, Schädigungen von Zellkompartimenten und Veränderungen der Gliastruktur und erzeugen somit die Anstiege (Liu et al. 2012; Lin et al. 2007; Henry et al. 2003). Die AD-Werte werden durch inflammatorische Prozesse, zelluläre Infiltration und Gliosis verfälscht, was eine klare Interpretation der AD als Marker des Axonverlustes bei RRMS erschwert (Aung et al. 2013). Interessanterweise konnte in einer Studienpopulation mit frühkindlicher MS eine Erniedrigung der AD nachgewiesen werden (Tillema et al. 2012). Insgesamt muss man konstatieren, dass die AD zu störanfällig ist, um als diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Marker bei RRMS im Erwachsenenalter eingesetzt zu werden.

Die in dieser Studie nachgewiesenen globalen Veränderungen der RD und die konsekutiven Veränderungen der FA und MD führen zu der Schlussfolgerung, dass Demyelinisierung

vermutlich den Haupteinfluss auf die DTI-Veränderungen bei RRMS ausübt. Es scheint zudem Unterschiede in der Schwere und dem räumlichen Ausmaß der DTI-Veränderungen zwischen kognitiv unauffälligen und kognitiv auffälligen RRMS-Patienten zu geben, wobei hier insbesondere die FA als möglicher Marker in den Mittelpunkt rückt (Hulst et al. 2013; Zhang et al. 2016).

### **5.3. Neuropsychologische Testung**

Signifikante Auffälligkeiten bestanden im verbalen Lernen (VLMT) (Helmstaedter, Lendt und Lux 1999), im visuellen Kurzzeitgedächtnis (Blockspanne) (Richardson 2007) und in der Wortflüssigkeit als exekutiver Funktion (RWT) (Aschenbrenner, Tucha und Lange 2000). Auffälligkeiten in den oben genannten Bereichen sind in der Literatur beschrieben und treten regelmäßig auf, wobei Auffälligkeiten im visuellen Kurzzeitgedächtnis und verbalen Lernen häufiger als Auffälligkeiten in der Wortflüssigkeit zu beobachten sind (Chiaravalloti und DeLuca 2008; Benedict et al. 2006b; Hulst et al. 2013).

Außerdem waren 3 Modalitäten vor der Korrektur für Multiples Testen statistisch signifikant unterschiedlich. Hierzu gehörten der Teil zur Erfassung des verbalen Kurzzeitgedächtnis des VLMT (Helmstaedter, Lendt und Lux 1999), die verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung im TAP (Zimmermann und Fimm 1994) sowie der Teil zur Erfassung des visuellen Kurzzeitgedächtnisses des BVMT-R (Benedict 1997).

Insbesondere der SDMT und PASAT unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Kohorten, obwohl der SDMT als sehr sensitiver, longitudinaler Test für kognitive Defizite bei MS gilt (Denney et al. 2008). Möglicherweise wurden die durchschnittlichen Punktwerte in den Testungen durch einige Überperformer in Reihen der RRMS-Kohorte in höhere Bereiche verschoben. So erreichte beispielsweise ein Patient im SDMT einen Punktwert von 108 und lag somit auffällig über den durchschnittlichen Werten der anderen Probanden. Ähnliches gilt für den VLMT, wo zwei Patienten sowohl im ersten Durchgang mit 15 und 14 Punkten als auch in der ersten Wiederholung mit 74 und 75 Punkten im übrigen Gruppenvergleich überdurchschnittlich gute Ergebnisse erzielten (Siehe Abbildungen 10 - 12).

In der Zusammenschau der neuropsychologischen Testresultate zeigten sich in der RRMS-Kohorte geringe kognitive Auffälligkeiten in den Bereichen visuelles und verbales Gedächtnis sowie Wortflüssigkeit. Die Patientenkohorte wies jedoch keine messbaren kognitiven Unterschiede in einem Großteil der getesteten kognitiven Funktionen auf. Bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9,2 Jahren (Reichweite= 2 – 38 Jahre, SD= 8 Jahre) wären einzelne kognitive Defizite bei einem Anteil der Patienten wahrscheinlich, wenn man die hohe Prävalenz von 40-65% (Peysers et al. 1980; Rao et al. 1991a; Chiaravalloti und DeLuca

2008) und das frühe erste Auftreten von kognitiven Defiziten im Krankheitsverlauf berücksichtigt (Schulz et al. 2006; Pelosi et al. 1997). Ein Erklärungsansatz wäre, dass durch neuere pharmakologische Therapieansätze kognitive Defizite bei einer mittleren Krankheitsdauer von neun Jahren inzwischen subtiler und milder auftreten und verlaufen.

#### **5.4. Zusammenhang zwischen DTI- Parametern und kognitiver Performance**

Ein Nachweis signifikanter Korrelationen der DTI-Parameter mit der kognitiven Leistung bei RRMS gelang in dieser Studie nicht. Es wurden für spezifische Trakte positive Trends der FA und negative Trends von MD und RD mit dem SDMT, BVMT und VLMT beobachtet.

Es zeigten sich Hinweise für eine Korrelation der FA, der MD und RD im Fasciculus longitudinalis superior und Fasciculus longitudinalis inferior mit den Resultaten des SDMT. Yu et al. fanden starke Korrelationen zwischen der FA, MD und RD im Corpus Callosum, der hinteren Thalamustrahlung und dem Fasciculus longitudinalis inferior mit dem SDMT (Yu et al. 2012). Mesaros et. al. konnten Zusammenhänge zwischen SDMT und der Höhe der intraläsionellen FA und MD in Cingulum und Fasciculus uncinatus bei MS aufzeigen (Mesaros et al. 2012). Koenig et. al fanden signifikante Korrelationen der RD im posterioren Anteilen des Cingulum und der Capsula interna mit dem Abschneiden im SDMT (Koenig et al. 2015). Unsere Ergebnisse zeigten allenfalls milde Trends der DTI-Parameter des Cingulums mit den Ergebnissen des SDMT.

Ähnliche Tendenzen zeigten sich auch für die FA, MD und RD des Fasciculus longitudinalis inferior und des Cingulum mit den Resultaten des BVMT-R. Der Fasciculus longitudinalis inferior verbindet den Temporal- mit dem Okzipitallappen. Eine Schädigung dieser Nervenbahn könnte visuoperzeptive Störungen verursachen (Ukkonen et al. 2009) und so Defizite im BVMT-R und SDMT mit ihren visuellen Komponenten erklären. Dineen et al. wiesen in ihrer Studie signifikante Zusammenhänge zwischen der FA im linksseitigen Fasciculus longitudinalis inferior und im linksseitigen Cingulum mit dem räumlich-visuellen Gedächtnis nach (Dineen et al. 2009). Yu et al. erklärten die von ihnen beobachtete Korrelation des SDMT mit den DTI-Parametern des Fasciculus longitudinalis inferior und der Sehstrahlung mit der visuelle Komponente des Tests (Yu et al. 2012). Mesaros et al. stellten Zusammenhänge zwischen intraläsionaler FA und MD im Cingulum mit Defiziten des räumlich-visuellen Gedächtnisses her (Mesaros et al. 2012). Koenig et al. beschrieben eine negative Korrelation der RD im posterioren Cingulum mit den Ergebnissen des BVMT-R (Koenig et al. 2015).

Für den PASAT ließen sich kein sicherer Trend belegen. Korrelationen des PASAT mit DTI-Parametern in spezifischen WM-Trakten wurden in diversen Publikationen berichtet, wobei insbesondere Veränderungen der Integrität des Corpus Callosum entscheidend mit dem

Testabschnitten im PASAT zusammenhängen (Dineen et al. 2009; Roca et al. 2008; Ozturk et al. 2010; van Hecke et al. 2010). Van Hecke et al. berichteten signifikante Korrelationen zwischen der FA des linkshemisphärischen Cingulums und dem PASAT. Mesaros et al. beschrieben Zusammenhänge zwischen intraläsioneller FA und MD im Cingulum mit dem Abschneiden im PASAT (Mesaros et al. 2012). Koenig et al. fanden keine Korrelation zwischen PASAT und DTI-Parametern des Cingulum (Koenig et al. 2015). Yu et al. fanden – im Vergleich mit dem SDMT und RAVLT – für den PASAT die schwächste Korrelation mit traktsspezifischen DTI-Parametern (Yu et al. 2012).

In dieser Studie zeigten sich milde positive Trends der FA und milde negative Trends der MD und RD des linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior mit dem VLMT. Dineen et al. berichteten in ihrer Arbeit signifikante Korrelationen der FA im linkshemisphärischen Fasciculus longitudinalis inferior und dem verbalen Gedächtnis (Dineen et al. 2009). Mesaros et al. fanden Zusammenhänge zwischen der MD des Fasciculus uncinatus und FA und MD des Cingulum mit Defiziten des verbalen Gedächtnisses (Mesaros et al. 2012). Yu et al. beschrieben signifikante Zusammenhänge zwischen dem verbalen Gedächtnis und der FA im limbischen System (u.a. Cingulum) und Nervenbahnen, die das limbische System mit dem restlichen Großhirn verbinden (u.a. Fasciculus longitudinalis superior) (Yu et al. 2012).

Keine Korrelationen fanden sich in unserer Studienpopulation für die Blockspanne, TAP und den RWT. Dineen et al. konnten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der FA und Tests für die Wortflüssigkeit nachweisen.

Im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den DTI-Parametern spezifischer Nervenbahnen und Resultaten in der neuropsychologischen Testung für RRMS belegen. So könnte man schließen, dass Veränderungen spezifischer Nervenbahnen weniger entscheidend an der Entstehung kognitiver Defizite beteiligt sind, als vielmehr diffuse Veränderungen der gesamten, weißen Substanz. So scheinen kognitiv-beeinträchtigte MS-Patienten gravierendere Veränderungen in den DTI-Parametern nahezu der gesamten weißen Substanz im Vergleich zu Patienten mit erhaltener Kognition aufzuweisen (Akbar et al. 2010; Hulst et al. 2013; Francis et al. 2014; Cercignani et al. 2001; Yu et al. 2008; Filippi et al. 2001). Zhang et al. fanden weitreichendere, unspezifische Marklagerveränderungen bei kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten im Vergleich zu kognitiv unauffälligen Patienten (Zhang et al. 2016). Andere Autoren postulieren eine Unterbrechung der Verbindung zwischen kognitiv-relevanten GM-Strukturen durch pathologische Veränderungen in strategisch wichtigen Nervenbahnen als Ursache der kognitiven Defizite bei MS (Dineen et al. 2009; Roosendaal et al. 2009; Mesaros et al. 2012). Koenig et al. konnten in einer ROI-basierten Analyse Zusammenhänge zwischen DTI-Parametern in spezifischen

Nervenbahnen (hier: posteriores Cingulum) und kognitiven Defiziten bei MS nachweisen (Koenig et al. 2015). Weitere Studien zeigten im Vergleich kognitiv auffälliger und kognitiv unauffälliger MS-Patienten ausgeprägtere DTI-Veränderungen in spezifischen Nervenbahnen wie dem Fasciculus longitudinalis superior et inferior, Fornix, Cingulum und Forceps major (Hulst et al. 2013; Meijer et al. 2016).

Störungen der WM-Integrität in juxtakortikalen Arealen haben möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung kognitiver Defizite (Nelson et al. 2011; Hulst et al. 2013; Yu et al. 2012). Diese Areale lassen sich mit der von uns durchgeführten Tracking-Methode nicht vollends nachvollziehen, da gesamte Bahnverläufe rekonstruiert werden und nicht einzelne ROI- oder voxelbasierte Analysen vorgenommen werden können.

Die kognitiven Defizite waren in unserer Patientenkohorte nicht ausgeprägt genug, um die Ergebnisse anderer Studien zu reproduzieren. Die relativen Veränderungen der globalen DTI-Parameter unserer Patientenkohorte stimmen mit den für kognitiv unauffällige MS-Patienten berichteten globalen DTI-Veränderungen überein (Hulst et al. 2013).

Im Abschnitt 5.2. wurde bereits auf die führende Rolle der RD und deren Einfluss auf die Veränderungen der FA und MD eingegangen. Erhöhungen der RD spiegeln vor allem Demyelinisierungsprozesse wieder, sodass man schließen könnte, dass vor allem der demyelinisierende Anteil der MS-Erkrankung mittels DTI messbar wird. Yu et al. interpretierten den Einfluss der RD auf die weiteren DTI-Parameter als Zeichen einer weitreichenden Demyelinisierung in der NAWM und hoben die führende Rolle der Myelinschädigung in kognitiv-relevanten Trakten und die daraus resultierende Diskonnektion von kognitiven Hirnarealen als zugrundeliegenden Mechanismus für den kognitiven Abbau bei RRMS hervor (Yu et al. 2012). Histopathologische Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die RD zwar hauptsächlich Demyelinisierung widerspiegelt, jedoch auch in Bereichen von axonalem Schaden erhöht und somit kein pathologisch spezifischer Marker für Demyelinisierung bei MS ist (Klawiter et al. 2011).

Die neuroaxonale Degeneration ist wesentlich an der Entstehung von kognitiven Defiziten beteiligt (Sanfilipo et al. 2006; Summers et al. 2008b). Diese lässt sich mittels DTI-Bildgebung nur begrenzt nachvollziehen. DTI ermangelt es bei RRMS durch die fehlende Aussagekraft der AD an einem spezifischen und validen Marker der axonalen Degeneration. Ein solcher Marker könnte den Einfluss von axonaler Degeneration auf spezifische, kognitiv-relevante Nervenbahnen in der Entstehung von neuropsychologischen Defiziten messbar machen. Andere eingesetzte Parameter wie WM-Atrophie oder die Weite des III. Ventrikels besitzen hierfür eine zu geringe räumliche Auflösung und Spezifität.

Es bleibt festzuhalten, dass mit DTI sensitiv quantitative Veränderungen der WM-Integrität bei RRMS detektiert werden können, aber sich die zugrundeliegenden Pathomechanismen (Demyelinisierung vs. axonale Degeneration) nicht differenzieren lassen.

Der Einfluss von Veränderungen der NAWM auf klinische Defizite bei MS konnte in mehreren Studien aufgezeigt werden (Hulst et al. 2013; Shu et al. 2011; Meijer et al. 2016; Yu et al. 2012). Welchen Einfluss Läsionen und periläsionale Veränderungen auf die Integrität der NAWM haben, ist allerdings aktuell Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses. Patienten mit einer hohen Läsionslast in der strukturellen MR-Bildgebung leiden deutlich häufiger unter kognitiven Störungen (Arnett et al. 1994; Berg et al. 2000; Rao et al. 1989). Colasanti et al. wiesen nach, dass die Integrität der NAWM insbesondere in der Nähe von Läsionen reduziert ist (Colasanti et al. 2014). Es existieren Zusammenhänge zwischen Läsionslokalisation und Defiziten in spezifischen kognitiven Tests (Kincses et al. 2011; Rao et al. 1989; Rovaris et al. 1998; Sperling et al. 2001). Droby et al. postulieren, dass infratentorielle Läsionen sowohl einen Einfluss auf die FA und die RD am Läsionsort, als auch auf den gesamten betroffenen Fasertrakt haben. So scheinen fokale Läsionen Einflüsse auf entfernte Netzwerke auszuüben (Droby et al. 2015). Strategische Läsionen könnten sich auf diesem Wege auf gesamte neuronale Bahnsysteme auswirken und eine entscheidende Rolle in der Diskonnektion kognitiv relevanter Areale spielen.

Zusammenfassend scheinen makroskopische Läsionen sekundär entscheidende Einflüsse auch auf extraläsionales Hirngewebe auszuüben, sodass ihnen eine tragende Rolle in der Entstehung klinischer Krankheitsfolgen zu Teil wird.

Die mit Hilfe von SienaX erhaltenen Volumina der grauen Substanz unterschieden sich zwischen beiden Kohorten nicht signifikant. Atrophische Prozesse der grauen Substanz tragen jedoch zur Entstehung kognitiver Defizite bei. Zusammenhänge zwischen atrophischen Prozessen von Kortex und subkortikaler grauer Substanz und kognitiven Defiziten wurden mehrfach beschrieben (Benedict et al. 2004; Sanfilipo et al. 2006; Morgen et al. 2006; Benedict et al. 2006a; Houtchens et al. 2007; Fisher et al. 2008). Rovaris et al. konnten beispielsweise in der von ihnen durchgeführten DTI-Studie nur schwache Zusammenhänge der WM-Veränderungen und der globalen kognitiven Performance aufzeigen und hatten die stärkste Korrelation mit einem Marker, der die Schwere von Veränderungen der grauen Substanz misst (Rovaris et al. 2002). Zhang et al. postulieren eine selektive Atrophie der grauen Substanz im Ncl. caudatus, der linkshemisphärischen Insula und dem rechten Temporallappen in Zusammenhang mit kognitiven Defiziten (Zhang et al. 2016).

Veränderungen der grauen Substanz lassen sich mit der von uns eingesetzten Methode nicht nachvollziehen und könnten in Ergänzung zu den DTI-Parametern weiteren Aufschluss über die Ursachen kognitiver Defizite geben.

### **5.5. Limitierungen und Methodik**

Es ergeben sich mehrere Limitierungen unserer Studie. Die wichtigste Einschränkung der Ergebnisse resultiert aus den nur geringen kognitiven Unterschieden zwischen Patienten- und Kontrollkohorte. Da der Durchschnitt der Patienten nur geringe kognitive Auffälligkeiten aufwies, ist eine Detektion der Schädigungsmechanismen, die neuropsychologischen Defiziten zugrunde liegen, natürlicherweise erschwert.

Der Ausschluss von 25% der RRMS-Kohorte und 27,5% der Kontrollkohorte führt insgesamt zu einer relativ kleinen Stichprobe (30 Patienten, 29 Kontrollen), welche das statistische Potenzial der Ergebnisse schmälert. Andererseits arbeiten andere Studien mit ähnlichen oder sogar niedrigeren Probandenzahlen (Yu et al. 2012; Rovaris et al. 2002; Mesaros et al. 2012; van Hecke et al. 2010). Lediglich drei DTI-Studien zu kognitiven Defiziten bei MS können Patientenzahlen über 40 aufweisen (Koenig et al. 2015; Hulst et al. 2013; Dineen et al. 2009). Eine Fokussierung auf kognitiv relevante Trakte ist zukünftig möglicherweise zielführender. So konnten Koenig et al. Korrelationen der RD im posterioren Schenkel der Capsula interna nachweisen, obwohl initial kein Unterschied zur Kontrollkohorte in den absoluten RD-Werten gefunden wurde (Koenig et al. 2015).

### **5.6. Ausblick**

Eine weitere Beobachtung der Kohorten über einen longitudinalen Verlauf, in der Hoffnung frühzeitig die Entwicklung kognitiver Defizite zu registrieren, könnte Aufschlüsse über Veränderungen spezifischer Nervenbahnen geben, die diese Defizite verursachen. Außerdem wäre ein ähnliches Studiendesign mit einer Rekrutierung von ausschließlich kognitiv auffälligen RRMS-Patienten erfolgsversprechender. Anstatt den Fokus auf die Analyse der Einzeltestungen zu legen, würde eine weitere Subgruppierung der Patientenkohorte in kognitiv auffällig und kognitiv unauffällig, wie sie in anderen Studien vorgenommen wurde (Francis et al. 2014; Hulst et al. 2013; Akbar et al. 2010; Rovaris et al. 2002; Mesaros et al. 2012; Zhang et al. 2016) möglicherweise zu klareren Resultaten und einer vereinfachten Auswertung führen. So könnte ein statistischer Vergleich dieser beiden Subgruppen Aufschlüsse über die, kognitiven Defiziten zugrundeliegenden Veränderungen geben. Es ist jedoch fraglich, ob durch eine weitere Aufteilung der relativ geringen Probandenzahl valide Ergebnisse erreicht werden

würden. Das Ziel unseres Ansatzes war es, spezifische Nervenbahnen zu identifizieren, die im Zusammenhang mit Veränderungen in einzelnen kognitiven Domänen wie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit oder dem verbalen und visuellen Gedächtnis stehen. Der Nachteil einer Einteilung in kognitiv auffällig versus kognitiv unauffällig ist, dass eine spezifische Zuordnung von Nervenbahnen zu einem spezifischen kognitiven Defizit nicht mehr möglich wäre. Möglicherweise ist unser Konzept aber auch falsch, da die kognitiven Defizite bei MS keinem uniformen Muster folgen und vielgestaltig sein können (Fischer 2001). Um ein umfassendes Bild zu erhalten, könnte die Atrophie der grauen Hirnsubstanz ebenfalls in die statistische Auswertung einbezogen werden. So könnte das kortikale Volumen oder das Thalamusvolumen mit in die statistischen Analysen einfließen. Ein solcher Ansatz könnte den Einfluss von WM- und GM-Pathologien auf kognitive Defizite vergleichen.

## **5.7. Schlussfolgerung**

Die Studie belegt übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Publikationen, dass RRMS-Erkrankte weitreichende Veränderungen in ihrer WM-Integrität aufweisen. Diese Veränderungen lassen sich mit DTI sensitiv detektieren, wobei eine spezifische Differenzierung des verursachenden Pathomechanismus (Demyelinisierung vs. axonale Degeneration) anhand der DTI-Parameter nicht sicher getroffen werden kann. Mit Hilfe der TRACULA Software kann eine automatisierte und vergleichbare probabilistische Traktographie bei RRMS durchgeführt werden, die ähnliche Ergebnisse wie andere Auswertungssoftwares (z.B. TBSS) produziert.

Auffällig an unseren Ergebnissen ist, dass trotz der geringen kognitiven Unterschiede in beiden Kohorten, Trends der DTI-Parameter mit den Resultaten in den Testungen für die Patientenkohorte erkennbar waren. Diese Trends erscheinen neuroanatomisch logisch und sind in anderen Publikationen belegt worden. So zeigten SDMT, BVMT-R und VLMT mit ihrer visuellen Komponente angedeutete Zusammenhänge mit den DTI-Parametern des Fasciculus longitudinalis inferior, welcher anatomisch eine Verbindung zwischen Temporal- und Okzipitallappen herstellt. Für den BVMT-R fanden sich ebenfalls angedeutete Zusammenhänge mit den DTI-Parametern des Cingulums, welches neuroanatomisch eine reziproke Verbindung zwischen dem Gyrus cinguli und dem Hippocampus bildet und Beziehungen zum verbalen, visuell-räumlichen und Arbeitsgedächtnis aufweist (Lin et al. 2014; Koch et al. 2010; Hulst et al. 2012).

Die Resultate unserer Studie deuten auf eine Beteiligung spezifischer Nervenbahnen in der Entstehung kognitiver Defizite hin, die sich auf Grund fehlender statistischer Signifikanz jedoch nicht belegen lassen. Eine longitudinale Beobachtung der Untersuchungskohorte über

einen 2-Jahres-Zeitraum, in der Hoffnung die Dynamik von DTI-Veränderungen und deren Zusammenhänge mit möglichen Verschlechterungen in einzelnen kognitiven Testungen zu registrieren, wird aktuell angestrebt und könnte weitere Aufschlüsse über die Rolle von pathologischen Prozessen der weißen Hirnsubstanz in der Entstehung kognitiver Defizite liefern.

## 6.1 Tabelle 2: Deskriptive Statistik

	RRMS	(n= 30)	HC	(n=29)	
	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	
Geschlecht (n)	21	9	18	11	p= 0,713
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter (Jahre)	40,3	9,7	40,1	8,6	p=0,946
Krankheitsdauer (Jahr)	9,2	8,1	/	/	
Gesamthirnvolumen (mm <sup>3</sup> )	1460916	153133,2	1538054	87736,47	p=0,023
WM Volumen (mm <sup>3</sup> )	663508,8	76087,57	710088,0	41202,48	p=0,006
GM Volumen (mm <sup>3</sup> )	797407,2	84796,63	827966,5	57010,92	p=0,115
BH Läsionsvolumen (mm <sup>3</sup> )	2254,155	5290,58	/	/	
T2 Läsionszahl	49,97	30,0	/	/	
T2 Läsionsvolumen (mm <sup>3</sup> )	9423,79	11606,21	81,42	135,32	p <0,001
SDMT (Punkte)	58,1	14,5	63,0	12,2	p= 0,300
T25fW (Sekunden)	4,8	0,87	4,5	0,73	p=0,143
	Median	Reichweite	Median	Reichweite	
EDSS	2	0 – 4	/	/	
HADS (Depressionswert)	9	6 – 12	9	7 – 11	p=0,712 (wilcox)

Beschreibung: RRMS = MS- Patientenkohorte, HC = Kontrollgruppe, SDMT = Symbol Digit Modalities Test, T25fW = Timed 25-foot Walk, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

## 6.2. Tabelle 3: Gruppenvergleich: FA

Trakt	RRMS	HC	p-Wert
FMAJOR	0.57947	0,61161	0,057
FMINOR	0.49824	0,52236	<b>0,047</b>
lh.ATR	0.40358	0,42479	<b>0,047</b>
rh.ATR	0.39897	0,41540	0,084
lh.CAB	0.34389	0,37380	0,065
rh.CAB	0.35365	0,38630	<b>0,047</b>
lh.CCG	0.54581	0,57090	0,063
rh.CCG	0.48253	0,52405	<b>0,010</b>
lh.CST	0.49515	0,51600	<b>0,047</b>
rh.CST	0.50227	0,51677	0,125
lh.ILF	0.45831	0,48911	<b>0,042</b>
rh.ILF	0.43079	0,46264	<b>0,047</b>
lh.UNC	0.38613	0,41139	<b>0,047</b>
rh.UNC	0.38658	0,40550	0,125
lh.SLFP	0.42406	0,42587	0,571
rh.SLFP	0.41051	0,42452	0,147
lh.SLFT	0.44637	0,46303	0,116
rh.SLFT	0.42257	0,44315	<b>0,047</b>

*Beschreibung: In den jeweiligen Spalten stehen die gemittelten Messwerte für die FA, welche mittels T- Test verglichen wurden. Die p- Werte sind für multiples Testen korrigiert. Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben. RRMS = MS- Patientenkohorte, HC = Kontrollgruppe. Trakte: FMAJOR = Forceps major, FMINOR = Forceps minor, lh = linkshemisphärisch, rh = rechtshemisphärisch, ATR = Radiatio thalami anterior, CAB = infracallosaler Anteil des Cingulum, CCG = supracallosaler Anteil des Cingulum, CST = kortikospinaler Trakt, ILF = Fasc. longitudinalis inf., UNC = Fasc. uncinatus, SLFP = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., SLFT = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.*

### 6.3 Tabelle 4: Gruppenvergleich: MD

Trakt	RRMS	HC	p-Wert
FMAJOR	0,00090	0,00083	<b>0,007</b>
FMINOR	0,00081	0,00079	0,125
lh.ATR	0,00077	0,00074	<b>0,015</b>
rh.ATR	0,00078	0,00076	<b>0,035</b>
lh.CAB	0,00083	0,00081	0,368
rh.CAB	0,00082	0,00080	<b>0,047</b>
lh.CCG	0,00074	0,00072	0,098
rh.CCG	0,00074	0,00071	0,063
lh.CST	0,00074	0,00072	0,053
rh.CST	0,00075	0,00073	0,114
lh.ILF	0,00087	0,00081	<b>&lt;0,001</b>
rh.ILF	0,00090	0,00083	<b>&lt;0,001</b>
lh.UNC	0,00082	0,00079	<b>0,010</b>
rh.UNC	0,00080	0,00077	<b>0,018</b>
lh.SLFP	0,00077	0,00072	<b>&lt;0,001</b>
rh.SLFP	0,00078	0,00073	<b>0,007</b>
lh.SLFT	0,00078	0,00073	<b>&lt;0,001</b>
rh.SLFT	0,00078	0,00074	<b>0,007</b>

*Beschreibung: In den jeweiligen Spalten stehen die gemittelten Messwerte für die MD, welche mittels T- Test verglichen wurden. Die p- Werte sind für multiples Testen korrigiert. Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben. RRMS = MS-Patientenkohorte, HC = Kontrollgruppe. Trakte: FMAJOR = Forceps major, FMINOR = Forceps minor, lh = linkshemisphärisch, rh = rechtshemisphärisch, ATR = Radiatio thalami anterior, CAB = infracallosaler Anteil des Cingulum, CCG = supracallosaler Anteil des Cingulum, CST = kortikospinaler Trakt, ILF = Fasc. longitudinalis inf., UNC = Fasc. uncinatus, SLFP = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., SLFT = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.*

## 6.4 Tabelle 5: Gruppenvergleich: RD

Trakt	RRMS	HC	p-Wert
FMAJOR	0,00056	0,00049	<b>0,015</b>
FMINOR	0,00056	0,00053	0,087
lh.ATR	0,00059	0,00056	<b>0,015</b>
rh.ATR	0,00060	0,00057	<b>0,035</b>
lh.CAB	0,00067	0,00064	0,227
rh.CAB	0,00066	0,00062	<b>0,035</b>
lh.CCG	0,00049	0,00046	<b>0,048</b>
rh.CCG	0,00052	0,00048	<b>0,021</b>
lh.CST	0,00051	0,00049	<b>0,047</b>
rh.CST	0,00051	0,00050	0,092
lh.ILF	0,00063	0,00057	<b>&lt;0,001</b>
rh.ILF	0,00067	0,00060	<b>&lt;0,001</b>
lh.UNC	0,00063	0,00060	<b>0,010</b>
rh.UNC	0,00062	0,00059	<b>0,035</b>
lh.SLFP	0,00059	0,00055	<b>0,015</b>
rh.SLFP	0,00060	0,00055	<b>0,007</b>
lh.SLFT	0,00058	0,00054	<b>0,007</b>
rh.SLFT	0,00058	0,00054	<b>0,010</b>

*Beschreibung: In den jeweiligen Spalten stehen die gemittelten Messwerte für die RD, welche mittels T- Test verglichen wurden. Die p- Werte sind für multiples Testen korrigiert. Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben. RRMS = MS-Patientenkohorte, HC = Kontrollgruppe. Trakte: FMAJOR = Forceps major, FMINOR = Forceps minor, lh = linkshemisphärisch, rh = rechtshemisphärisch, ATR = Radiatio thalami anterior, CAB = infracallosaler Anteil des Cingulum, CCG = supracallosaler Anteil des Cingulum, CST = kortikospinaler Trakt, ILF = Fasc. longitudinalis inf., UNC = Fasc. uncinatus, SLFP = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., SLFT = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.*

## 6.5 Tabelle 6: Gruppenvergleich: AD

<b>Trakt</b>	<b>RRMS</b>	<b>HC</b>	<b>p-Wert</b>
FMAJOR	0.00159	0.00152	1.000
FMINOR	0.00130	0.00131	0.603
lh.ATR	0.00113	0.00111	0.986
rh.ATR	0.00114	0.00113	0.998
lh.CAB	0.00115	0.00116	0.444
rh.CAB	0.00116	0.00116	0.677
lh.CCG	0.00126	0.00126	0.571
rh.CCG	0.00117	0.00119	0.340
lh.CST	0.00119	0.00119	0.797
rh.CST	0.00121	0.00120	0.755
lh.ILF	0.00134	0.00129	1.000
rh.ILF	0.00136	0.00130	1.000
lh.UNC	0.00118	0.00117	0.823
rh.UNC	0.00116	0.00114	0.998
lh.SLFP	0.00113	0.00106	1.000
rh.SLFP	0.00114	0.00109	1.000
lh.SLFT	0.00118	0.00113	1.000
rh.SLFT	0.00117	0.00113	1.000

*Beschreibung: In den jeweiligen Spalten stehen die gemittelten Messwerte für die AD, welche mittels T- Test verglichen wurden. Die p- Werte sind für multiples Testen korrigiert. Signifikante p-Werte sind fett hervorgehoben. RRMS = MS-Patientenkohorte, HC = Kontrollgruppe. Trakte: FMAJOR = Forceps major, FMINOR = Forceps minor, lh = linkshemisphärisch, rh = rechtshemisphärisch, ATR = Radiatio thalami anterior, CAB = infracallosaler Anteil des Cingulum, CCG = supracallosaler Anteil des Cingulum, CST = kortikospinaler Trakt, ILF = Fasc. longitudinalis inf., UNC = Fasc. uncinatus, SLFP = parietales Bündel des Fasc. longitudinalis sup., SLFT = temporales Bündel des Fasc. Longitudinalis sup.*

## 6.6 Tabelle 7: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Test	RRMS		HC		p- Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
PASAT (Punkte)	48,7	10,2	52,4	6,0	p= 0,240
SDMT (Punkte)	58,1	14,5	63,0	12,2	p= 0,300
VLMT [KZG] (Punkte)	7,6	2,5	9,0	2,1	p= 0,083
VLMT [Lernen] (Punkte)	54,1	9,5	61,0	6,2	<b>p= 0,040</b>
VLMT [Gedächtn (Punkte)	1,1	2,0	0,5	1,5	p= 0,326
Blockspanne [vw] (Punkte)	8,2	1,8	9,6	1,9	<b>p= 0,040</b>
Blockspanne [rw] (Punkte)	8,0	1,8	8,9	1,8	p= 0,197
RWT [WF] (Prozentrang)	35,8	28,6	56,9	27,2	<b>p= 0,040</b>
RWT [KW] (Prozentrang)	56,1	31,0	61,6	27,0	p= 0,605
RWT [Kategorien] (Prozentrang)	46,8	33,5	57,4	25,1	p= 0,300
TAP [Alertness_oW] (ms)	260,6	42,2	245,9	29,4	p= 0,296
TAP [Alertness_mW] (ms)	256,2	40,7	243,7	25,6	p= 0,300
TAP [vAV_valide] (ms)	308,7	44,8	297,1	45,3	p= 0,449
TAP [vAV_invalide] (ms)	360,6	47,3	331,2	49,1	p= 0,083
TAP [kompatibel] (ms)	462,1	85,1	450,5	61,7	p= 0,619
TAP [inkompatibel] (ms)	506,2	80,4	498	63,8	p= 0,707
TAP [Inkomp_ges] (ms)	483,9	81,4	472,2	56,8	p= 0,619
BVMT [Summe 1-3] (Punkte)	22,5	6,9	26,0	5,4	p= 0,140
BVMT [Recall] (Punkte)	9,0	2,2	10,0	2,0	p= 0,205
BVMT [Recognition] (Punkte)	5,9	/	5,9	/	p= 0,976

*Beschreibung: Zusammenfassung der Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung. Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die p-Werte für die jeweiligen Testungen. Abkürzungen: KZG = Kurzzeitgedächtnis, vw = vorwärts, rw = rückwärts, WF = Wortflüssigkeit, KW = Kategorienwechsel, oW = ohne Warnton, mW = mit Warnton, vAV = verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung, Inkomp\_ges = Inkompatibilität gesamt.*

## **7. Zusammenfassung**

Hintergrund: Kognitive Defizite bei schubförmig-remittierender Multiple Sklerose (RRMS) haben eine Prävalenz von 40-65% und üben einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten aus. Daher stellen ein umfassenderes Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und die Definition von sensitiven Bildgebungsparametern wichtige Forschungsziele dar. Dabei haben Veränderungen in neuronalen Netzwerken aufgrund einer immunvermittelten Schädigung der interkonnektiven weißen Hirnsubstanz als Pathomechanismus kognitiver Defizite an Bedeutung gewonnen. Die Integrität, Organisation und Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz kann mittels Diffusions-Tensoren-Bildgebung (DTI) non-invasiv gemessen werden. Über eine globale probabilistische Traktographie können spezifische Nervenbahnen rekonstruiert und mithilfe von Diffusionsmesswerten (Fraktionale Anisotropie (FA), Axonale Diffusivität (AD), Mittlere Diffusivität (MD), Radiale Diffusivität (RD)) Veränderungen quantifiziert werden. Diese Studie hat das Ziel über den Vergleich spezifischer Nervenbahnen zwischen RRMS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen Unterschiede in der Struktur und Organisation der weißen Hirnsubstanz aufzudecken und Bildgebungsparameter zu definieren, die besser als bisherige Routineparameter mit den kognitiven Defiziten korrelieren.

Methode: In die Studie wurden 30 Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) und 29 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Alle Probanden erhielten eine neuropsychologische Testung und MRT-Bildgebung (inkl. DTI). Aus den MRT-Daten wurden im Rahmen der Nachverarbeitung die Läsions- und Hirnvolumina extrahiert. Mit Hilfe der „Freesurfer“-Software wurden aus den T1-Sequenzen individuelle anatomische Hirnmasken erstellt, über die 86 spezifische Kortexareale bzw. korrespondieren subkortikale Areale definiert wurden. Mit der TRACULA-Software wurden die DTI-Sequenzen dann mittels einer affinen Registrierung zum einen auf die entsprechenden T1-Bilddaten, zum anderen auf anatomische Vorlagen registriert. Im Verlauf erfolgte automatisiert die volumetrische Rekonstruktion von 18 großen neuronalen Bahnsystemen mit Hilfe von voxelweise berechneten Tensoren. Nach Rekonstruktion der neuronalen Bahnsysteme der einzelnen Versuchspersonen wurden die Diffusionsmesswerte entlang des jeweiligen Bahnsystems als Gesamtensoren berechnet. In der anschließenden statistischen Auswertung erfolgte eine Selektion der signifikant ( $p < 0,05$ ) zwischen beiden Untersuchungskohorten differierenden DTI-Parameter in den rekonstruierten Bahnsystemen und der signifikanten Unterschiede im neuropsychologischen Testabschnitten. Abschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse der selektierten Datenmenge, um Korrelationen zwischen den DTI-Parametern und dem Abschnitten in der neuropsychologischen Testung zu detektieren.

Ergebnisse: Im Kohortenvergleich der DTI-Parameter in den rekonstruierten Nervenbahnen konnte ein signifikanter, quantitativer Unterschied der DTI-Parameter in der RRMS-Kohorte gemessen und somit eine Veränderung der Integrität der weißen Hirnsubstanz nachgewiesen werden. Die RRMS-Kohorte hatte in 50% der rekonstruierten Nervenbahnen signifikant niedrigere FA-Werte, in 66,7% bzw. 83,3% signifikant höhere MD- bzw. RD-Werte. Im Kohortenvergleich der neuropsychologischen Testung waren statistisch nur geringfügige Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit nachzuweisen, sodass in lediglich drei Subtestmodalitäten ein signifikanter Unterschied bestand. In der Regressionsanalyse konnten keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden. Ein Nachweis einer Korrelation zwischen quantitativen Veränderungen der DTI-Parameter in spezifischen Nervenbahnen und der Schwere der kognitiven Defizite bei RRMS konnte nicht erbracht werden.

Schlussfolgerung: Die Studie belegt übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Publikationen, dass RRMS-Patienten weitreichende Veränderungen in der Integrität ihrer weißen Substanz aufweisen. Diese Veränderungen lassen sich mit DTI sensitiv detektieren. Die Resultate unserer Studie deuten auf eine Beteiligung spezifischer Nervenbahnen in der Entstehung kognitiver Defizite hin, die sich auf Grund fehlender statistischer Signifikanz jedoch nicht belegen lassen. Eine longitudinale Beobachtung der Untersuchungskohorte über einen 2-Jahres-Zeitraum, in der Hoffnung die Dynamik von DTI-Veränderungen und deren Zusammenhänge mit der Entwicklung kognitiver Defizite zu registrieren, wird angestrebt und könnte weitere Aufschlüsse über die Rolle von pathologischen Prozessen der weißen Substanz in der Entstehung kognitiver Defizite liefern.

## 7. Abstract

**Background:** Cognitive deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) have a prevalence of 40-65% and a strong influence on patients' quality of life. Therefore, a broader understanding of the underlying pathomechanisms and the definition of sensitive imaging parameters constitute important research objectives. Changes in neuronal networks due to immune-mediated damage to the interconnective white matter have gained relevance as a pathomechanism of cognitive deficits. The integrity, organization and microstructure of the white matter can be measured non-invasively by diffusion tensor imaging (DTI). By using a global probabilistic tractography specific neuronal pathways can be reconstructed and quantified using diffusion measurements (Fractional Anisotropy (FA), Axial Diffusivity (AD), Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusivity (RD)). The purpose of this study is the detection of differences in the structure and organization of patient's white matter by comparing specific nerve tracts between an RRMS cohort and a healthy control group, which allows the definition of imaging parameters that correlate more closely with cognitive deficits than previous routine parameters.

**Method:** This study included 30 patients with relapsing-remitting MS (RRMS) and 29 healthy controls. All subjects received neuropsychological testing and MRI including DTI. The lesion and brain volumes were extracted from the MRI data during post-processing. With the "Freesurfer" software, individual anatomical brain masks were created from the T1 sequences. These masks were used to define 86 specific cortical areas and corresponding subcortical areas. Using the TRACULA software, the DTI sequences were then registered by affine registration to the corresponding T1 sequences and to anatomical templates. A volumetric reconstruction of 18 large neuronal tracts was performed with the help of voxel-wise calculated tensors. After reconstructing each subject's tracts, the diffusion measurements along the pathways were calculated as total tensors. In the statistical evaluation, the DTI parameters and neuropsychological test outcomes which differed significantly ( $p=0.05$ ) between the two cohorts were selected. A correlation analysis of the selected data was performed to detect correlations between DTI parameters and neuropsychological outcomes.

**Results:** In a comparison of the cohort's DTI parameters, a significant quantitative difference in the RRMS cohort could be measured and a change in the integrity of the white matter be demonstrated. The RRMS cohort showed significantly lower FA values (50%) and significantly higher MD values (66.7%) and RD values (83.3%) in the reconstructed tracts. In a cohort comparison of the neuropsychological outcomes only statistically minor differences in cognitive performance could be demonstrated. Only three subtest modalities showed significant differences between the cohorts. No significant correlations could be detected in the regression

analysis. A correlation between quantitative changes in DTI parameters in specific tracts and the severity of cognitive deficits with RRMS could not be demonstrated.

Conclusion: This study, in agreement with the results of other publications, demonstrates that RRMS patients show extensive changes in the integrity of their white matter. These changes can be sensitively detected by DTI. The results of our study indicate an involvement of specific neuronal pathways in the development of cognitive deficits, which could not be proven due to lack of statistical significance. A longitudinal observation of the study cohort over a 2-year period is intended in order to register the dynamics of DTI changes and their correlations with the development of cognitive deficits. Such a long-term Study could provide further insights into the role of pathological processes in white matter integrity in the development of cognitive deficits in RRMS.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AD – Axiale Diffusivität

BRBN - Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

BVMTR – Brief Visuospatial Memory Test- Revised

COWAT – Controlled Oral Word Association Test

CT – Computertomographie

D- KEFS - Delis- Kaplan Executive Function System

DTI – Diffusions- Tensoren- Bildgebung

DW-MRT – Diffusions- gewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie

EDSS – Expanded Disability Status Scale

FA – Fraktionale Anisotropie

fMRT – funktionelle Magnet- Resonanz- Tomographie

GM – Graue Hirnsubstanz

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

HC – Gesunde Kontrollkohorte

JLO – Judgement of Line Orientation Test

KIS – Klinisch Isoliertes Syndrom

MACFIMS – Minimal Assessment of Cognitive Function in MS

MD – Mittlere Diffusivität

MRT – Magnet- Resonanz- Tomographie

MRS – Magnet- Resonanz- Spektroskopie

MS – Multiple Sklerose

MTI - Magnetization- Transfer- Bildgebung

NAWM – Normal Appearing White Matter

WM – Weiße Substanz (White Matter)

PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test

PPMS – Primär progrediente Multiple Sklerose

RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test

RD – Radiale Diffusivität

ROI – Region of Interest

RRMS – Schubförmige Multiple Sklerose

RWT – Regensburg Verbal Fluency Test

SD - Standardabweichung

SDMT – Symbol Digit Modalities Test

SPART – Spatial Recall Test

SPMS – Sekundär progrediente Multiple Sklerose

SRT – Selective Reminding Test

TAP – Test Battery of Attentional Performance

TMT – Trail Making Test

VLMT – Verbal Learning and Memory Test

ZNS – Zentrales Nervensystem

## 9. Literaturverzeichnis

- Akbar, Nadine; Lobaugh, Nancy J.; O'Connor, Paul; Moradzadeh, Linda; Scott, Christopher J M; Feinstein, Anthony (2010): Diffusion tensor imaging abnormalities in cognitively impaired multiple sclerosis patients. In: *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 37 (5), S. 608–614.
- Alexander, Andrew L.; Lee, Jee Eun; Lazar, Mariana; Field, Aaron S. (2007): Diffusion tensor imaging of the brain. In: *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 4 (3), S. 316–329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.
- Amato, M. P.; Bartolozzi, M. L.; Zipoli, V.; Portaccio, E.; Mortilla, M.; Guidi, L. et al. (2004): Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. In: *Neurology* 63 (1), S. 89–93.
- Amato, Maria Pia; Zipoli, Valentina; Portaccio, Emilio (2006): Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. In: *Journal of the neurological sciences* 245 (1-2), S. 41–46. DOI: 10.1016/j.jns.2005.08.019.
- Archibald, C. J.; Fisk, J. D. (2000): Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 22 (5), S. 686–701. DOI: 10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT686.
- Arnett, James A.; Labovitz, Seth S. (1995): Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. In: *Psychological Assessment* 7 (2), S. 220–221. DOI: 10.1037/1040-3590.7.2.220.
- Arnett, P. A.; Rao, S. M.; Bernardin, L.; Grafman, J.; Yetkin, F. Z.; Lobeck, L. (1994): Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. In: *Neurology* 44 (3 Pt 1), S. 420–425.
- Aschenbrenner S, Tucha O and Lange KW (2000): Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe.
- Aung, Wint Yan; Mar, Soe; Benzinger, Tammie Ls (2013): Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. In: *Imaging in medicine* 5 (5), S. 427–440. DOI: 10.2217/im.13.49.
- Bakshi, Rohit; Minagar, Alireza; Jaisani, Zeenat; Wolinsky, Jerry S. (2005): Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. In: *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2 (2), S. 277–303. DOI: 10.1602/neurorx.2.2.277.
- Banaszek, Anna; Bladowska, Joanna; Pokryszko-Dragan, Anna; Podemski, Ryszard; Sasiadek, Marek J. (2015): Evaluation of the Degradation of the Selected Projectile, Commissural and Association White Matter Tracts Within Normal Appearing White Matter in Patients with Multiple Sclerosis Using Diffusion Tensor MR Imaging - a Preliminary Study. In: *Polish journal of radiology* 80, S. 457–463. DOI: 10.12659/PJR.894661.
- Barkhof, Frederik; Rocca, Mara; Francis, Gordon; Van Waesberghe, Jan-Hein T M; Uitdehaag, Bernard M J; Hommes, Otto R. et al. (2003): Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. In: *Annals of neurology* 53 (6), S. 718–724. DOI: 10.1002/ana.10551.
- Basser, P. J. (1995): Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. In: *NMR in biomedicine* 8 (7-8), S. 333–344.

- Basser, P. J. (1997): New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 820, S. 123–138.
- Basser, P. J.; Mattiello, J.; LeBihan, D. (1994): MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. In: *Biophysical journal* 66 (1), S. 259–267. DOI: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
- Basser, P. J.; Pajevic, S.; Pierpaoli, C.; Duda, J.; Aldroubi, A. (2000): In vivo fiber tractography using DT-MRI data. In: *Magnetic resonance in medicine* 44 (4), S. 625–632.
- Beatty, W. W.; Goodkin, D. E.; Hertsgaard, D.; Monson, N. (1990): Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? In: *Archives of neurology* 47 (3), S. 305–308.
- Beaulieu, C.; Allen, P. S. (1994): Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. In: *Magnetic resonance in medicine* 31 (4), S. 394–400.
- Behrens, T E J; Berg, H. Johansen; Jbabdi, S.; Rushworth, M F S; Woolrich, M. W. (2007): Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? In: *NeuroImage* 34 (1), S. 144–155. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.018.
- Behrens, T E J; Woolrich, M. W.; Jenkinson, M.; Johansen-Berg, H.; Nunes, R. G.; Clare, S. et al. (2003): Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. In: *Magnetic resonance in medicine* 50 (5), S. 1077–1088. DOI: 10.1002/mrm.10609.
- Benedict, R H B (1997): Brief visuospatial memory test - revised: Professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Benedict, Ralph H B; Bruce, Jared M.; Dwyer, Michael G.; Abdelrahman, Nadir; Hussein, Sarah; Weinstock-Guttman, Bianca et al. (2006a): Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Archives of neurology* 63 (9), S. 1301–1306. DOI: 10.1001/archneur.63.9.1301.
- Benedict, Ralph H B; Cookfair, Diane; Gavett, Rebecca; Gunther, Mark; Munschauer, Frederick; Garg, Neeta; Weinstock-Guttman, Bianca (2006b): Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 12 (4), S. 549–558.
- Benedict, Ralph H B; Cookfair, Diane; Gavett, Rebecca; Gunther, Mark; Munschauer, Frederick; Garg, Neeta; Weinstock-Guttman, Bianca (2006c): Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 12 (4), S. 549–558.
- Benedict, Ralph H B; Fischer, Jill S.; Archibald, Cate J.; Arnett, Peter A.; Beatty, William W.; Bobholz, Julie et al. (2002): Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. In: *The Clinical neuropsychologist* 16 (3), S. 381–397. DOI: 10.1076/clin.16.3.381.13859.
- Benedict, Ralph H B; Weinstock-Guttman, Bianca; Fishman, Inna; Sharma, Jitendra; Tjoa, Christopher W.; Bakshi, Rohit (2004): Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. In: *Archives of neurology* 61 (2), S. 226–230. DOI: 10.1001/archneur.61.2.226.
- Benito-León, J.; Morales, J. M.; Rivera-Navarro, J. (2002): Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. In: *European journal of neurology* 9 (5), S. 497–502.

- Berg, D.; Supprian, T.; Thomae, J.; Warmuth-Metz, M.; Horowski, A.; Zeiler, B. et al. (2000): Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6 (3), S. 156–162.
- Bergendal, G.; Fredrikson, S.; Almkvist, O. (2007): Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. In: *European neurology* 57 (4), S. 193–202. DOI: 10.1159/000099158.
- Bermel, Robert A.; Bakshi, Rohit (2006): The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. In: *The Lancet. Neurology* 5 (2), S. 158–170. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0.
- Bermel, Robert A.; Bakshi, Rohit; Tjoa, Christopher; Puli, Srinivas R.; Jacobs, Lawrence (2002): Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. In: *Archives of neurology* 59 (2), S. 275–280.
- Bermel, Robert A.; Innus, Martins D.; Tjoa, Christopher W.; Bakshi, Rohit (2003): Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. In: *Neuroreport* 14 (3), S. 335–339. DOI: 10.1097/01.wnr.0000059773.23122.ce.
- Bever, C. T.; Grattan, L.; Panitch, H. S.; Johnson, K. P. (1995): The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 1 (3), S. 165–169.
- Bielekova, Bibiana; Martin, Roland (2004): Development of biomarkers in multiple sclerosis. In: *Brain : a journal of neurology* 127 (Pt 7), S. 1463–1478. DOI: 10.1093/brain/awh176.
- Bitsch, A.; Kuhlmann, T.; Stadelmann, C.; Lassmann, H.; Lucchinetti, C.; Brück, W. (2001): A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. In: *Annals of neurology* 49 (6), S. 793–796.
- Bobholz, Julie A.; Rao, Stephen M. (2003): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. In: *Current opinion in neurology* 16 (3), S. 283–288. DOI: 10.1097/01.wco.0000073928.19076.84.
- Boringa, J. B.; Lazeron, R. H.; Reuling, I. E.; Adèr, H. J.; Pfenning, L.; Lindeboom, J. et al. (2001): The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 7 (4), S. 263–267.
- Brenk, A.; Laun, K.; Haase, C. G. (2008): Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. In: *European neurology* 60 (6), S. 304–309. DOI: 10.1159/000157885.
- Brownlee, Wallace J.; Hardy, Todd A.; Fazekas, Franz; Miller, David H. (2017): Diagnosis of multiple sclerosis. Progress and challenges. In: *The Lancet* 389 (10076), S. 1336–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
- Calabrese, Pasquale; Penner, Iris Katharina (2007): Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"? In: *Journal of neurology* 254 Suppl 2, II18-21. DOI: 10.1007/s00415-007-2006-5.
- Cercignani, M.; Inglese, M.; Pagani, E.; Comi, G.; Filippi, M. (2001): Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 22 (5), S. 952–958.

- Chanraud, Sandra; Zahr, Natalie; Sullivan, Edith V.; Pfefferbaum, Adolf (2010): MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. In: *Neuropsychology review* 20 (2), S. 209–225. DOI: 10.1007/s11065-010-9129-7.
- Chenevert, T. L.; Brunberg, J. A.; Pipe, J. G. (1990): Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. In: *Radiology* 177 (2), S. 401–405. DOI: 10.1148/radiology.177.2.2217776.
- Chiaravalloti, Nancy D.; DeLuca, John (2008): Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *The Lancet. Neurology* 7 (12), S. 1139–1151. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- Chung, H-W; Chou, M-C; Chen, C-Y (2011): Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 32 (1), S. 3–13. DOI: 10.3174/ajnr.A2041.
- Colasanti, Alessandro; Guo, Qi; Muhlert, Nils; Giannetti, Paolo; Onega, Mayca; Newbould, Rexford D. et al. (2014): In Vivo Assessment of Brain White Matter Inflammation in Multiple Sclerosis with (18)F-PBR111 PET. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 55 (7), S. 1112–1118. DOI: 10.2967/jnumed.113.135129.
- Comi, Giancarlo (2010): Effects of disease modifying treatments on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31 (Suppl 2), S261-4. DOI: 10.1007/s10072-010-0436-9.
- Compston, Alastair; Coles, Alasdair (2008): Multiple sclerosis. In: *The Lancet* 372 (9648), S. 1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- Cox, Darcy; Pelletier, Daniel; Genain, Claude; Majumdar, Sharmila; Lu, Ying; Nelson, Sarah; Mohr, David C. (2004): The unique impact of changes in normal appearing brain tissue on cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis patients. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 10 (6), S. 626–629.
- Dale, A. M.; Fischl, B.; Sereno, M. I. (1999): Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. In: *NeuroImage* 9 (2), S. 179–194. DOI: 10.1006/nimg.1998.0395.
- DeLuca, J.; Barbieri-Berger, S.; Johnson, S. K. (1994): The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 16 (2), S. 183–189. DOI: 10.1080/01688639408402629.
- Denney, Douglas R.; Lynch, Sharon G.; Parmenter, Brett A. (2008): A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. In: *Journal of the neurological sciences* 267 (1-2), S. 129–136. DOI: 10.1016/j.jns.2007.10.007.
- Dineen, R. A.; Vilisaar, J.; Hlinka, J.; Bradshaw, C. M.; Morgan, P. S.; Constantinescu, C. S.; Auer, D. P. (2009): Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Brain : a journal of neurology* 132 (Pt 1), S. 239–249. DOI: 10.1093/brain/awn275.
- Douek, P.; Turner, R.; Pekar, J.; Patronas, N.; Le Bihan, D. (1991): MR color mapping of myelin fiber orientation. In: *Journal of computer assisted tomography* 15 (6), S. 923–929.

- Drew, Margaret; Tippett, Lynette J.; Starkey, Nicola J.; Isler, Robert B. (2008): Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. In: *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 23 (1), S. 1–19. DOI: 10.1016/j.acn.2007.09.005.
- Droby, Amgad; Fleischer, Vinzenz; Carnini, Marco; Zimmermann, Hilga; Siffrin, Volker; Gawehn, Joachim et al. (2015): The impact of isolated lesions on white-matter fiber tracts in multiple sclerosis patients. In: *NeuroImage. Clinical* 8, S. 110–116. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.003.
- Engel, Claudia; Greim, Brigitte; Zettl, Uwe K. (2007): Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. In: *Journal of neurology* 254 Suppl 2, II30-4. DOI: 10.1007/s00415-007-2009-2.
- Feuillet, L.; Reuter, F.; Audoin, B.; Malikova, I.; Barrau, K.; Cherif, A. Ali; Pelletier, J. (2007): Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 13 (1), S. 124–127.
- Filippi, M.; Cercignani, M.; Inglese, M.; Horsfield, M. A.; Comi, G. (2001): Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. In: *Neurology* 56 (3), S. 304–311.
- Fink, Frauke; Rischkau, Eva; Butt, Martina; Klein, Jan; Eling, Paul; Hildebrandt, Helmut (2010): Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomized trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (9), S. 1148–1151. DOI: 10.1177/1352458510375440.
- Fischer, J. S. (2001): Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: S. D. Cook (Hg.): *Handbook of multiple sclerosis*. 3. Aufl. New York: Marcel Dekker (Neurological disease and therapy, v. 53), S. 233–255.
- Fischer, J. S.; Foley, F. W.; Aikens, J. E.; Ericson, G. D.; Rao, S. M.; Shindell, S. (1994): What Do We Really Know About Cognitive Dysfunction, Affective Disorders, and Stress in Multiple Sclerosis? A Practitioner's Guide. In: *Neurorehabilitation and Neural Repair* 8 (3), S. 151–164. DOI: 10.1177/136140969400800309.
- Fischer, J. S.; Priore, R. L.; Jacobs, L. D.; Cookfair, D. L.; Rudick, R. A.; Herndon, R. M. et al. (2000): Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. In: *Annals of neurology* 48 (6), S. 885–892.
- Fischl, B.; Dale, A. M. (2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (20), S. 11050–11055. DOI: 10.1073/pnas.200033797.
- Fischl, B.; Sereno, M. I.; Dale, A. M. (1999a): Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. In: *NeuroImage* 9 (2), S. 195–207. DOI: 10.1006/nimg.1998.0396.
- Fischl, B.; Sereno, M. I.; Tootell, R. B.; Dale, A. M. (1999b): High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. In: *Human brain mapping* 8 (4), S. 272–284.
- Fischl, Bruce; Salat, David H.; Busa, Evelina; Albert, Marilyn; Dieterich, Megan; Haselgrove, Christian et al. (2002): Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. In: *Neuron* 33 (3), S. 341–355.
- Fisher, Elizabeth; Lee, Jar-Chi; Nakamura, Kunio; Rudick, Richard A. (2008): Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. In: *Annals of neurology* 64 (3), S. 255–265. DOI: 10.1002/ana.21436.

- Flachenecker, P.; Zettl, U. K.; Götze, U.; Haas, J.; Schimrigk, S.; Elias, W. et al. (2005): MS-Register in Deutschland -- Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. In: *Der Nervenarzt* 76 (8), S. 967–975. DOI: 10.1007/s00115-005-1907-8.
- Flachenecker, Peter; Stuke, Kristin; Elias, Wolfgang; Freidel, Matthias; Haas, Judith; Pitschnau-Michel, Dorothea et al. (2008): Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. In: *Deutsches Arzteblatt international* 105 (7), S. 113–119. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0113.
- Fletcher, P. Thomas; Tao, Ran; Jeong, Won-Ki; Whitaker, Ross T. (2007): A volumetric approach to quantifying region-to-region white matter connectivity in diffusion tensor MRI. In: *Information processing in medical imaging : proceedings of the ... conference* 20, S. 346–358.
- Francis, P. L.; Chia, T. L.; Jakubovic, R.; O'Connor, P.; Lee, L.; Feinstein, A.; Aviv, R. I. (2014): Extensive white matter dysfunction in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 35 (10), S. 1910–1915. DOI: 10.3174/ajnr.A3974.
- Friese, Manuel A.; Schattling, Benjamin; Fugger, Lars (2014): Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. In: *Nature reviews. Neurology* 10 (4), S. 225–238. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.37.
- Ge, Yulin; Law, Meng; Grossman, Robert I. (2005): Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1064, S. 202–219. DOI: 10.1196/annals.1340.039.
- Giorgio, Antonio; Palace, Jacqueline; Johansen-Berg, Heidi; Smith, Stephen M.; Ropele, Stefan; Fuchs, Siegrid et al. (2010): Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 31 (2), S. 309–316. DOI: 10.1002/jmri.22062.
- Gold, Ralf (2012): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Hans-Christoph Diener (Hg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 430–476.
- Gronwall, D. M. (1977): Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. In: *Perceptual and motor skills* 44 (2), S. 367–373. DOI: 10.2466/pms.1977.44.2.367.
- Guimarães, Joana; Sá, Maria José (2012): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Frontiers in neurology* 3, S. 74. DOI: 10.3389/fneur.2012.00074.
- Hagmann, P.; Thiran, J-P; Jonasson, L.; Vandergheynst, P.; Clarke, S.; Maeder, P.; Meuli, R. (2003): DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. In: *NeuroImage* 19 (3), S. 545–554.
- Hagmann, Patric; Jonasson, Lisa; Maeder, Philippe; Thiran, Jean-Philippe; van Wedeen, J.; Meuli, Reto (2006): Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 26 Suppl 1, S205-23. DOI: 10.1148/rg.26si065510.
- Heesen, C.; Böhm, J.; Reich, C.; Kasper, J.; Goebel, M.; Gold, S. M. (2008): Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (7), S. 988–991. DOI: 10.1177/1352458508088916.

- Helmstaedter C, Lendt M und Lux S (1999): Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. In: *Diagnostica* (45), S. 205–211.
- Henry, Roland G.; Oh, Joonmi; Nelson, Sarah J.; Pelletier, Daniel (2003): Directional diffusion in relapsing-remitting multiple sclerosis: a possible in vivo signature of Wallerian degeneration. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 18 (4), S. 420–426. DOI: 10.1002/jmri.10379.
- Herrmann, C.; Scholz, K. H.; Kreuzer, H. (1991): Psychologic screening of patients of a cardiologic acute care clinic with the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 41 (2), S. 83–92.
- Hohol, M. J.; Guttmann, C. R.; Orav, J.; Mackin, G. A.; Kikinis, R.; Khoury, S. J. et al. (1997): Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. In: *Archives of neurology* 54 (8), S. 1018–1025.
- Houtchens, M. K.; Benedict, R. H. B.; Killiany, R.; Sharma, J.; Jaisani, Z.; Singh, B. et al. (2007): Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. In: *Neurology* 69 (12), S. 1213–1223. DOI: 10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5.
- Hulst, Hanneke E.; Schoonheim, Menno M.; Roosendaal, Stefan D.; Popescu, Veronica; Schweren, Lizanne J. S.; van der Werf, Ysbrand D. et al. (2012): Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. In: *Human brain mapping* 33 (10), S. 2268–2280. DOI: 10.1002/hbm.21359.
- Hulst, Hanneke E.; Steenwijk, Martijn D.; Versteeg, Adriaan; Pouwels, Petra J W; Vrenken, Hugo; Uitdehaag, Bernard M J et al. (2013): Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. In: *Neurology* 80 (11), S. 1025–1032. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828726cc.
- Jbabdi, S.; Woolrich, M. W.; Andersson, J L R; Behrens, T E J (2007): A Bayesian framework for global tractography. In: *NeuroImage* 37 (1), S. 116–129. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.039.
- Jenkinson, Mark; Bannister, Peter; Brady, Michael; Smith, Stephen (2002): Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. In: *NeuroImage* 17 (2), S. 825–841.
- Jenkinson, Mark; Beckmann, Christian F.; Behrens, Timothy E J; Woolrich, Mark W.; Smith, Stephen M. (2012): FSL. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 782–790. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- Ji, Andrew; Godwin, Douglass; Rutlin, Jerrel; Kandala, Sridhar; Shimony, Joshua S.; Mamah, Daniel (2016): Tract-based analysis of white matter integrity in psychotic and nonpsychotic bipolar disorder. In: *Journal of affective disorders* 209, S. 124–134. DOI: 10.1016/j.jad.2016.11.038.
- Kern, Kyle C.; Gold, Stefan M.; Lee, Brian; Montag, Michael; Horsfall, Jessica; O'Connor, Mary-Frances; Sicotte, Nancy L. (2015): Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *NeuroImage. Clinical* 8, S. 440–447. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.12.015.
- Kern, Kyle C.; Sarcona, Joseph; Montag, Michael; Giesser, Barbara S.; Sicotte, Nancy L. (2011): Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a TBSS and tractography study. In: *NeuroImage* 55 (3), S. 1169–1177. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.077.
- Kincses, Z. T.; Ropele, S.; Jenkinson, M.; Khalil, M.; Petrovic, K.; Loitfelder, M. et al. (2011): Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (6), S. 681–689. DOI: 10.1177/1352458510391342.

- Kinsinger, Sarah W.; Lattie, Emily; Mohr, David C. (2010): Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. In: *Neuropsychology* 24 (5), S. 573–580. DOI: 10.1037/a0019222.
- Klawiter, Eric C.; Schmidt, Robert E.; Trinkaus, Kathryn; Liang, Hsiao-Fang; Budde, Matthew D.; Naismith, Robert T. et al. (2011): Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords. In: *NeuroImage* 55 (4), S. 1454–1460. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.007.
- Koch, K.; Wagner, G.; Dahnke, R.; Schachtzabel, C.; Gullmar, D.; Reichenbach, J. R.; Schlosser, R. G. M. (2010): Structure-function relationships in the context of reinforcement-related learning: a combined diffusion tensor imaging-functional magnetic resonance imaging study. In: *Neuroscience* 168 (1), S. 190–199. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.026.
- Koenig, Katherine A.; Sakaie, Ken E.; Lowe, Mark J.; Lin, Jian; Stone, Lael; Bermel, Robert A. et al. (2015): The relationship between cognitive function and high-resolution diffusion tensor MRI of the cingulum bundle in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21 (14), S. 1794–1801. DOI: 10.1177/1352458515576983.
- Krupp, L. B.; Christodoulou, C.; Melville, P.; Scherl, W. F.; Pai, L-Y; Muenz, L. R. et al. (2011): Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. In: *Neurology* 76 (17), S. 1500–1507. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318218107a.
- Kullmann, S.; Schweizer, F.; Veit, R.; Fritsche, A.; Preissl, H. (2015): Compromised white matter integrity in obesity. In: *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 (4), S. 273–281. DOI: 10.1111/obr.12248.
- Kurtzke, J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). In: *Neurology* 33 (11), S. 1444–1452.
- Langdon, Dawn W. (2011): Cognition in multiple sclerosis. In: *Current opinion in neurology* 24 (3), S. 244–249. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328346a43b.
- Lassmann, H. (1999): Mechanisms of demyelination and tissue damage in multiple sclerosis. In: *Acta neurologica Belgica* 99 (1), S. 6–10.
- Le Bihan, D.; Mangin, J. F.; Poupon, C.; Clark, C. A.; Pappata, S.; Molko, N.; Chabriat, H. (2001): Diffusion tensor imaging: concepts and applications. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 13 (4), S. 534–546.
- Lee, S-H; Coutu, J-P; Wilkens, P.; Yendiki, A.; Rosas, H. D.; Salat, D. H. (2015): Tract-based analysis of white matter degeneration in Alzheimer's disease. In: *Neuroscience* 301, S. 79–89. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.049.
- Lezak, Muriel Deutsch (2012): Neuropsychological assessment. 5th ed. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Li, Yang; Jewells, Valerie; Kim, Minjeong; Chen, Yasheng; Moon, Andrew; Armao, Diane et al. (2013): Diffusion tensor imaging based network analysis detects alterations of neuroconnectivity in patients with clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Human brain mapping* 34 (12), S. 3376–3391. DOI: 10.1002/hbm.22158.

- Lin, F.; Yu, C.; Jiang, T.; Li, K.; Chan, P. (2007): Diffusion tensor tractography-based group mapping of the pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 28 (2), S. 278–282.
- Lin, Yi-Cheng; Shih, Yao-Chia; Tseng, Wen-Yih I.; Chu, Yu-Hsiu; Wu, Meng-Tien; Chen, Ta-Fu et al. (2014): Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study. In: *Brain topography* 27 (3), S. 393–402. DOI: 10.1007/s10548-013-0346-2.
- Liu, Yaou; Duan, Yunyun; He, Yong; Yu, Chunshui; Wang, Jun; Huang, Jing et al. (2012): Whole brain white matter changes revealed by multiple diffusion metrics in multiple sclerosis: a TBSS study. In: *European journal of radiology* 81 (10), S. 2826–2832. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.11.022.
- Loring, David W.; Bowden, Stephen (1999): *INS dictionary of neuropsychology and clinical neurosciences*. Second edition.
- Lovera, J. F.; Frohman, E.; Brown, T. R.; Bandari, D.; Nguyen, L.; Yadav, V. et al. (2010): Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (6), S. 715–723. DOI: 10.1177/1352458510367662.
- Lynch, Sharon G.; Parmenter, Brett A.; Denney, Douglas R. (2005): The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 11 (4), S. 469–476.
- Lyon-Caen, O.; Jouvent, R.; Hauser, S.; Chaunu, M. P.; Benoit, N.; Widlöcher, D.; Lhermitte, F. (1986): Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. In: *Archives of neurology* 43 (11), S. 1138–1141.
- Madden, David J.; Bennett, Ilana J.; Burzynska, Agnieszka; Potter, Guy G.; Chen, Nan-Kuei; Song, Allen W. (2012): Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. In: *Biochimica et biophysica acta* 1822 (3), S. 386–400. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.08.003.
- Madden, David J.; Bennett, Ilana J.; Song, Allen W. (2009): Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. In: *Neuropsychology review* 19 (4), S. 415–435. DOI: 10.1007/s11065-009-9113-2.
- Mattioli, F.; Stampatori, C.; Bellomi, F.; Capra, R.; Rocca, M.; Filippi, M. (2010a): Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 31 (Suppl 2), S271-4. DOI: 10.1007/s10072-010-0373-7.
- Mattioli, Flavia; Flavia, Mattioli; Stampatori, Chiara; Zanotti, Deborah; Parrinello, Giovanni; Capra, Ruggero (2010b): Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. In: *Journal of the neurological sciences* 288 (1-2), S. 101–105. DOI: 10.1016/j.jns.2009.09.024.
- McCarthy, M.; Beaumont, J. G.; Thompson, R.; Peacock, S. (2005): Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. In: *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 20 (6), S. 705–718. DOI: 10.1016/j.acn.2005.04.007.

- Meijer, Kim A.; Muhlert, Nils; Cercignani, Mara; Sethi, Varun; Ron, Maria A.; Thompson, Alan J. et al. (2016): White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. DOI: 10.1177/1352458515622694.
- Merboldt, Klaus-Dietmar; Hanicke, Wolfgang; Frahm, Jens (1985): Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. In: *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 64 (3), S. 479–486. DOI: 10.1016/0022-2364(85)90111-8.
- Mesaros, S.; Rocca, M. A.; Kacar, K.; Kostic, J.; Copetti, M.; Stosic-Opincal, T. et al. (2012): Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Neurology* 78 (13), S. 969–975. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824d5859.
- Mesaros, Sarlota; Rocca, Maria A.; Riccitelli, Gianna; Pagani, Elisabetta; Rovaris, Marco; Caputo, Domenico et al. (2009): Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. In: *Human brain mapping* 30 (8), S. 2656–2666. DOI: 10.1002/hbm.20692.
- Miller, D. H.; Filippi, M.; Fazekas, F.; Frederiksen, J. L.; Matthews, P. M.; Montalban, X.; Polman, C. H. (2004): Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. In: *Annals of neurology* 56 (2), S. 273–278. DOI: 10.1002/ana.20156.
- Minagar, Alireza; Toledo, Eduardo Gonzalez; Alexander, J. Steven; Kelley, Roger E. (2004): Pathogenesis of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. In: *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 14 (3 Suppl), 5S–10S. DOI: 10.1177/1051228404266263.
- Morgen, Katrin; Sammer, Gebhard; Courtney, Susan M.; Wolters, Tobias; Melchior, Hanne; Blecker, Carlo R. et al. (2006): Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. In: *NeuroImage* 30 (3), S. 891–898. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.10.032.
- Moseley, M. E.; Cohen, Y.; Kucharczyk, J.; Mintorovitch, J.; Asgari, H. S.; Wendland, M. F. et al. (1990): Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. In: *Radiology* 176 (2), S. 439–445. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2367658.
- Mullard, Asher (2011): Success of immunomodulators in MS shifts discovery focus to neuroprotection. In: *Nature reviews. Drug discovery* 10 (12), S. 885–887. DOI: 10.1038/nrd3610.
- Nagahara, Yuri; Nakamae, Takashi; Nishizawa, Susumu; Mizuhara, Yuki; Moritoki, Yukihiro; Wada, Yoshihisa et al. (2014): A tract-based spatial statistics study in anorexia nervosa: abnormality in the fornix and the cerebellum. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 51, S. 72–77. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.009.
- Nagy, Helga; Bencsik, Krisztina; Rajda, Cecília; Benedek, Krisztina; Beniczky, Sandor; Kéri, Szabolcs; Vécsei, László (2006): The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 12 (4), S. 559–565.
- Napoli, Salvatore Q.; Bakshi, Rohit (2005): Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. In: *Reviews in neurological diseases* 2 (3), S. 109–116.
- Nebel, Katharina; Wiese, Holger; Seyfarth, Julia; Gizewski, Elke R.; Stude, Philipp; Diener, Hans-Christoph; Limmroth, Volker (2007): Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. In: *Brain research* 1151, S. 150–160. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.03.007.

- Nelson, Flavia; Datta, Sushmita; Garcia, Nereyda; Rozario, Nigel L.; Perez, Francisco; Cutter, Gary et al. (2011): Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (9), S. 1122–1129. DOI: 10.1177/1352458511405561.
- O'Brien, Amanda R.; Chiaravalloti, Nancy; Goverover, Yael; DeLuca, John (2008): Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 89 (4), S. 761–769. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.10.019.
- Ozawa, K.; Suchanek, G.; Breitschopf, H.; Brück, W.; Budka, H.; Jellinger, K.; Lassmann, H. (1994): Patterns of oligodendroglia pathology in multiple sclerosis. In: *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 6), S. 1311–1322.
- Ozturk, A.; Smith, S. A.; Gordon-Lipkin, E. M.; Harrison, D. M.; Shiee, N.; Pham, D. L. et al. (2010): MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (2), S. 166–177. DOI: 10.1177/1352458509353649.
- Pagani, E.; Filippi, M.; Rocca, M. A.; Horsfield, M. A. (2005): A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. In: *NeuroImage* 26 (1), S. 258–265. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.008.
- Pelletier, J.; Suchet, L.; Witjas, T.; Habib, M.; Guttmann, C. R.; Salamon, G. et al. (2001): A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Archives of neurology* 58 (1), S. 105–111.
- Pelosi, L.; Geesken, J. M.; Holly, M.; Hayward, M.; Blumhardt, L. D. (1997): Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. In: *Brain : a journal of neurology* 120 (Pt 11), S. 2039–2058.
- Petersen, G.; Wittmann, R.; Arndt, V.; Göppfarth, D. (2014): Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. In: *Der Nervenarzt* 85 (8), S. 990–998. DOI: 10.1007/s00115-014-4097-4.
- Peyser, J. M.; Edwards, K. R.; Poser, C. M.; Filskov, S. B. (1980): Cognitive function in patients with multiple sclerosis. In: *Archives of neurology* 37 (9), S. 577–579.
- Pfuhl, Gerit; King, Joseph A.; Geisler, Daniel; Roschinski, Benjamin; Ritschel, Franziska; Seidel, Maria et al. (2016): Preserved white matter microstructure in young patients with anorexia nervosa? In: *Human brain mapping* 37 (11), S. 4069–4083. DOI: 10.1002/hbm.23296.
- Polman, Chris H.; Reingold, Stephen C.; Banwell, Brenda; Clanet, Michel; Cohen, Jeffrey A.; Filippi, Massimo et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. In: *Annals of neurology* 69 (2), S. 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
- Prineas, J. W.; Barnard, R. O.; Kwon, E. E.; Sharer, L. R.; Cho, E. S. (1993): Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. In: *Annals of neurology* 33 (2), S. 137–151. DOI: 10.1002/ana.410330203.
- R Development Core Team (2011): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Version 3.2.3. Wien, Österreich: the R Foundation for Statistical Computing. Online verfügbar unter <http://www.R-project.org/>.
- Raine, C. S.; Wu, E. (1993): Multiple sclerosis: remyelination in acute lesions. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 52 (3), S. 199–204.

- Rao, S. M. (1986): Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 8 (5), S. 503–542. DOI: 10.1080/01688638608405173.
- Rao, S. M.; Leo, G. J.; Bernardin, L.; Unverzagt, F. (1991a): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. In: *Neurology* 41 (5), S. 685–691.
- Rao, S. M.; Leo, G. J.; Ellington, L.; Nauertz, T.; Bernardin, L.; Unverzagt, F. (1991b): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. In: *Neurology* 41 (5), S. 692–696.
- Rao, S. M.; Leo, G. J.; Haughton, V. M.; St Aubin-Faubert, P.; Bernardin, L. (1989): Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. In: *Neurology* 39 (2 Pt 1), S. 161–166.
- Rao, Stephen M.; Grafman, Jordan; DiGiulio, Diane; Mittenberg, Wiley; et al (1993): Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. In: *Neuropsychology* 7 (3), S. 364–374. DOI: 10.1037//0894-4105.7.3.364.
- Rao, S. M. and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990): A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Milwaukee, WI.
- Reich, Daniel S.; Lucchinetti, Claudia F.; Calabresi, Peter A. (2018): Multiple Sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 378 (2), S. 169–180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.
- Richardson, John T E (2007): Measures of short-term memory: a historical review. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 43 (5), S. 635–650.
- Roca, M.; Torralva, T.; Meli, F.; Fiol, M.; Calcagno, MI; Carpintiero, S. et al. (2008): Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (3), S. 364–369. DOI: 10.1177/1352458507084270.
- Roosendaal, S. D.; Geurts, J J G; Vrenken, H.; Hulst, H. E.; Cover, K. S.; Castelijns, J. A. et al. (2009): Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. In: *NeuroImage* 44 (4), S. 1397–1403. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.026.
- Rosti-Otajärvi, Eija M.; Hämäläinen, Päivi I. (2014): Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD009131. DOI: 10.1002/14651858.CD009131.pub3.
- Rovaris, M.; Filippi, M.; Falautano, M.; Minicucci, L.; Rocca, M. A.; Martinelli, V.; Comi, G. (1998): Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Neurology* 50 (6), S. 1601–1608.
- Rovaris, Marco; Iannucci, Giuseppe; Falautano, Monica; Possa, Francesca; Martinelli, Vittorio; Comi, Giancarlo; Filippi, Massimo (2002): Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. In: *Journal of the neurological sciences* 195 (2), S. 103–109.
- Sanfilippo, Michael P.; Benedict, Ralph H B; Weinstock-Guttman, Bianca; Bakshi, Rohit (2006): Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. In: *Neurology* 66 (5), S. 685–692. DOI: 10.1212/01.wnl.0000201238.93586.d9.
- Schaefer, P. W.; Grant, P. E.; Gonzalez, R. G. (2000): Diffusion-weighted MR imaging of the brain. In: *Radiology* 217 (2), S. 331–345. DOI: 10.1148/radiology.217.2.r00nv24331.

- Schirmer, Lucas; Antel, Jack P.; Bruck, Wolfgang; Stadelmann, Christine (2011): Axonal loss and neurofilament phosphorylation changes accompany lesion development and clinical progression in multiple sclerosis. In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 21 (4), S. 428–440. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2010.00466.x.
- Schulz, Doreen; Kopp, Bruno; Kunkel, Annett; Faiss, Jürgen H. (2006): Cognition in the early stage of multiple sclerosis. In: *Journal of neurology* 253 (8), S. 1002–1010. DOI: 10.1007/s00415-006-0145-8.
- Shaygannejad, Vahid; Janghorbani, Mohsen; Ashtari, Fereshteh; Zanjani, Hamid Afshar; Zakizade, Naser (2008): Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. In: *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 35 (4), S. 476–481.
- Shu, Ni; Liu, Yaou; Li, Kuncheng; Duan, Yunyun; Wang, Jun; Yu, Chunshui et al. (2011): Diffusion tensor tractography reveals disrupted topological efficiency in white matter structural networks in multiple sclerosis. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 21 (11), S. 2565–2577. DOI: 10.1093/cercor/bhr039.
- Silber, E.; Sharief, M. K. (1999): Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. In: *Journal of the neurological sciences* 170 (1), S. 11–18.
- Smith, A. (1968): The symbol-digit modalities test: a neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders. In: J. Helmuth (Hg.): *Learning disorders*, Special Child Publications. Seattle, S. 83–91.
- Smith, Stephen M. (2002): Fast robust automated brain extraction. In: *Human brain mapping* 17 (3), S. 143–155. DOI: 10.1002/hbm.10062.
- Smith, Stephen M.; Jenkinson, Mark; Johansen-Berg, Heidi; Rueckert, Daniel; Nichols, Thomas E.; Mackay, Clare E. et al. (2006): Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. In: *NeuroImage* 31 (4), S. 1487–1505. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024.
- Smith, Stephen M.; Zhang, Yongyue; Jenkinson, Mark; Chen, Jacqueline; Matthews, P. M.; Federico, Antonio; Stefano, Nicola de (2002): Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. In: *NeuroImage* 17 (1), S. 479–489.
- Song, Sheng-Kwei; Sun, Shu-Wei; Ju, Won-Kyu; Lin, Shiow-Jiuan; Cross, Anne H.; Neufeld, Arthur H. (2003): Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. In: *NeuroImage* 20 (3), S. 1714–1722.
- Song, Sheng-Kwei; Sun, Shu-Wei; Ramsbottom, Michael J.; Chang, Chen; Russell, John; Cross, Anne H. (2002): Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. In: *NeuroImage* 17 (3), S. 1429–1436.
- Song, Sheng-Kwei; Yoshino, Jun; Le, Tuan Q.; Lin, Shiow-Jiuan; Sun, Shu-Wei; Cross, Anne H.; Armstrong, Regina C. (2005): Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. In: *NeuroImage* 26 (1), S. 132–140. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.028.
- Sperling, R. A.; Guttman, C. R.; Hohol, M. J.; Warfield, S. K.; Jakab, M.; Parente, M. et al. (2001): Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. In: *Archives of neurology* 58 (1), S. 115–121.
- Stefano, Nicola de; Giorgio, Antonio (2017): Advanced MRI measures like DTI or fMRI should be outcome measures in future clinical trials - Commentary. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23 (11), S. 1458–1460. DOI: 10.1177/1352458517717812.

- Strober, L.; Englert, J.; Munschauer, F.; Weinstock-Guttman, B.; Rao, S.; Benedict, R H B (2009): Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (9), S. 1077–1084. DOI: 10.1177/1352458509106615.
- Stuke, Kristin; Flachenecker, Peter; Zettl, Uwe K.; Elias, Wolfgang G.; Freidel, Matthias; Haas, Judith et al. (2009): Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. In: *Journal of neurology* 256 (11), S. 1932–1935. DOI: 10.1007/s00415-009-5257-5.
- Summers, M.; Swanton, J.; Fernando, K.; Dalton, C.; Miller, D. H.; Cipelotti, L.; Ron, M. A. (2008a): Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79 (8), S. 955–958. DOI: 10.1136/jnnp.2007.138685.
- Summers, Mm; Fisniku, Lk; Anderson, Vm; Miller, Dh; Cipelotti, L.; Ron, Ma (2008b): Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (2), S. 197–204. DOI: 10.1177/1352458507082353.
- Talairach, J.; Tournoux, Pierre (1988): Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Stuttgart, New York, New York: G. Thieme; Thieme Medical Publishers.
- Tallantyre, Emma C.; Bo, Lars; Al-Rawashdeh, Omar; Owens, Trudy; Polman, Chris H.; Lowe, James S.; Evangelou, Nikos (2010): Clinico-pathological evidence that axonal loss underlies disability in progressive multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (4), S. 406–411. DOI: 10.1177/1352458510364992.
- Taylor, D. G.; Bushell, M. C. (1985): The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. In: *Physics in medicine and biology* 30 (4), S. 345–349.
- Thompson, Alan J.; Banwell, Brenda L.; Barkhof, Frederik; Carroll, William M.; Coetzee, Timothy; Comi, Giancarlo et al. (2018): Diagnosis of multiple sclerosis. 2017 revisions of the McDonald criteria. In: *The Lancet Neurology* 17 (2), S. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Thornton, Allen E.; Raz, Naftali; Tucke, Karen A. (2002): Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 8 (3), S. 395–409.
- Tillema, J. M.; Leach, J.; Pirko, I. (2012): Non-lesional white matter changes in pediatric multiple sclerosis and monophasic demyelinating disorders. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (12), S. 1754–1759. DOI: 10.1177/1352458512447527.
- Trapp, B. D.; Peterson, J.; Ransohoff, R. M.; Rudick, R.; Mork, S.; Bo, L. (1998): Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 338 (5), S. 278–285. DOI: 10.1056/NEJM199801293380502.
- Tumani, Hayrettin; Uttner, Ingo (2007): Influences on cognition by immunosuppression and immunomodulation in multiple sclerosis. In: *Journal of neurology* 254 Suppl 2, II69-72. DOI: 10.1007/s00415-007-2016-3.
- Ukkonen, M.; Vahvelainen, T.; Hamalainen, P.; Dastidar, P.; Elovaara, I. (2009): Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 15 (9), S. 1055–1061. DOI: 10.1177/1352458509106231.

- van Hecke, Wim; Nagels, Guy; Leemans, Alexander; Vandervliet, Evert; Sijbers, Jan; Parizel, Paul M. (2010): Correlation of cognitive dysfunction and diffusion tensor MRI measures in patients with mild and moderate multiple sclerosis. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 31 (6), S. 1492–1498. DOI: 10.1002/jmri.22198.
- van Walderveen, M A; Kamphorst, W.; Scheltens, P.; van Waesberghe, J H; Ravid, R.; Valk, J. et al. (1998): Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. In: *Neurology* 50 (5), S. 1282–1288.
- Weinshenker, B. G. (1998): The natural history of multiple sclerosis: update 1998. In: *Seminars in neurology* 18 (3), S. 301–307. DOI: 10.1055/s-2008-1040881.
- Werring, D. J.; Clark, C. A.; Barker, G. J.; Thompson, A. J.; Miller, D. H. (1999): Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. In: *Neurology* 52 (8), S. 1626–1632.
- Wheeler-Kingshott, Claudia A M; Cercignani, Mara (2009): About "axial" and "radial" diffusivities. In: *Magnetic resonance in medicine* 61 (5), S. 1255–1260. DOI: 10.1002/mrm.21965.
- Wingerchuk, Dean M.; Weinshenker, Brian G. (2016): Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 354, i3518. DOI: 10.1136/bmj.i3518.
- Wozniak, Jeffrey R.; Mueller, Bryon A.; Lim, Kelvin O.; Hemmy, Laura S.; Day, John W. (2014): Tractography reveals diffuse white matter abnormalities in Myotonic Dystrophy Type 1. In: *Journal of the neurological sciences* 341 (1-2), S. 73–78. DOI: 10.1016/j.jns.2014.04.005.
- Yendiki, Anastasia; Koldewyn, Kami; Kakunoori, Sita; Kanwisher, Nancy; Fischl, Bruce (2014): Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. In: *NeuroImage* 88, S. 79–90. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.027.
- Yendiki, Anastasia; Panneck, Patricia; Srinivasan, Priti; Stevens, Allison; Zöllei, Lilla; Augustinack, Jean et al. (2011): Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. In: *Frontiers in neuroinformatics* 5, S. 23. DOI: 10.3389/fninf.2011.00023.
- Young, I. R.; Hall, A. S.; Pallis, C. A.; Legg, N. J.; Bydder, G. M.; Steiner, R. E. (1981): Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. In: *Lancet (London, England)* 2 (8255), S. 1063–1066.
- Yu, Chun Shui; Lin, Fu Chun; Liu, Yaou; Duan, Yunyun; Lei, Hao; Li, Kun Cheng (2008): Histogram analysis of diffusion measures in clinically isolated syndromes and relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *European journal of radiology* 68 (2), S. 328–334. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.08.036.
- Yu, Hui Jing; Christodoulou, Christopher; Bhise, Vikram; Greenblatt, Daniel; Patel, Yashma; Serafin, Dana et al. (2012): Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. In: *NeuroImage* 59 (4), S. 3713–3722. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.053.
- Zhang, Xiaofei; Zhang, Fangfang; Huang, Dehui; Wu, Lei; Ma, Lin; Liu, Hua et al. (2016): Contribution of Gray and White Matter Abnormalities to Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. In: *International journal of molecular sciences* 18 (1). DOI: 10.3390/ijms18010046.
- Zhang, Y.; Brady, M.; Smith, S. (2001): Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. In: *IEEE transactions on medical imaging* 20 (1), S. 45–57. DOI: 10.1109/42.906424.

Zigmond, A. S.; Snaith, R. P. (1983): The hospital anxiety and depression scale. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 67 (6), S. 361–370.

Zimmermann, P., Fimm, B. (1994): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Version 1.02c. Würselen: Psytest.

Zivadinov, R.; Masi, R. de; Nasuelli, D.; Bragadin, L. M.; Ukmar, M.; Pozzi-Mucelli, R. S. et al. (2001): MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Neuroradiology* 43 (4), S. 272–278.

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigungen in einzelnen kognitiven Domänen. ....	- 6 -
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Diffusionstensors und der drei Eigenwerte. ....	- 11 -
Abbildung 3: Traktographieverfahren. ....	- 13 -
Abbildung 4: TRACULA: Radiologische Ansicht der 18 rekonstruierten Nerven trakte der weißen Hirnsubstanz einer gesunden Kontrollperson. ....	- 14 -
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der statistischen Methodik. ....	- 23 -
Abbildung 6: Statistischer Vergleich der gesamten DTI-Mittelwerte aller Trakte zwischen der Kontroll- und Patientenkohorte. Boxplots. ....	- 26 -
Abbildung 7: Prozentuale Abweichung der Mittelwerte der FA, MD, RD und AD der Patientenkohorte relativ zur Kontrollgruppe für die einzelnen Trakte. Säulendiagramm. ....	- 27 -
Abbildung 8: Graphische Darstellung der DTI-Messwerte im Corpus Callosum. Boxplots. ....	- 28 -
Abbildung 9: Graphische Darstellung der DTI-Messwerte der linken Hemisphäre. Boxplots. ....	- 28 -
Abbildung 10: Graphische Darstellung der DTI-Messwerte der rechten Hemisphäre. Boxplots. ....	- 29 -
Abbildung 11: Signifikante Unterschiede der neuropsychologischen Testungen. ....	- 30 -
Abbildung 12: Vor Korrektur für multiples Testen signifikante Unterschiede der Testungen. ....	- 31 -
Abbildung 13: Nicht signifikante Unterschiede der Testungen. ....	- 31 -

## 11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik .....	- 25 -
Tabelle 2: Deskriptive Statistik .....	- 51 -
Tabelle 3: Gruppenvergleich: FA .....	- 52 -
Tabelle 4: Gruppenvergleich: MD .....	- 53 -
Tabelle 5: Gruppenvergleich: RD .....	- 54 -
Tabelle 6: Gruppenvergleich: AD .....	- 55 -
Tabelle 7: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung .....	- 56 -

## **11. Eigener Anteil**

Die demographischen und neuropsychologischen sowie die MRT-Rohdaten wurden im Rahmen von NEUCONN für diese Dissertation zur Verfügung gestellt und sind nicht eigenständig erhoben worden. In Eigenleistung, unterstützt durch PD Dr. med. Susanne Siemonsen, erfolgte die Erstellung der Läsionskarten, die Extraktion der Hirnvolumina mittels SIENAX, die weitere Prozessierung der Bilddaten für die Traktographie und die anschließende Fehlerkorrektur. Die Ergebnisse der Demographie, Bildgebung und neuropsychologischen Testung sowie die nachfolgenden Regressionsanalysen wurden mit Unterstützung von Dr. med. Jan-Patrick Stellmann in eigener Arbeit statistisch ausgewertet. Die Interpretation der Ergebnisse und die Einordnung in den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand erfolgte selbstständig.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bisher nicht veröffentlicht.

## **12. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich im Prozess dieser Dissertation unterstützt haben. Insbesondere bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Christoph Heesen, der mir als Doktorvater diese Dissertation ermöglicht hat, und Dr. med. Jan-Patrick Stellmann, der mir eine große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse war und mit konstruktiver Kritik und hilfreichen Anregungen den Schreibprozess vorangetrieben hat. Zudem bedanke ich mich bei PD Dr. med. Susanne Siemonsen, die mich bei der Prozessierung der MRT-Daten tatkräftig unterstützt hat. Mein Dank geht außerdem an Finn- Lukas Fischer, mit dem ich in Zusammenarbeit die Prozessierung der Bilddaten durchgeführt habe und an Prof. Dr. Bettina Schmitz, die mir eine große Hilfe bei der Korrektur der Dissertation war. Ein besonderer Dank gebührt meiner Lebensgefährtin Otilie Karrer, die mich beim Formatieren des Inhalts unterstützt hat und auf deren Rückhalt ich mich in all den Jahren stets verlassen konnte. Außerdem möchte ich mich bei Lilly Schofield für die Korrektur des Abstracts bedanken. Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Freunden für den Rückhalt während des Entstehungsprozesses. Zuletzt gebührt mein Dank natürlich allen Teilnehmern der Studie.

Yannik Hülsmann

### **13. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

#### **14. Eidesstattliche Versicherung**

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: .....