

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. RALF LINKER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

QUANTITATIVE UND VERGLEICHENDE ANALYSE  
VON KLINISCHER MANIFESTATION, KOGNITION SOWIE  
KERNSPINTOMOGRAPHISCHEN HIRNVOLUMINA UND LÄSIONSLASTEN  
BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franziska Ohle

2020



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR NEUROLOGIE  
PROF. DR. RALF LINKER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

QUANTITATIVE UND VERGLEICHENDE ANALYSE  
VON KLINISCHER MANIFESTATION, KOGNITION SOWIE  
KERNSPINTOMOGRAPHISCHEN HIRNVOLUMINA UND LÄSIONSLASTEN  
BEI PATIENTEN MIT MULTIPLER SKLEROSE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Franziska Ohle

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Christina Wendl
Tag der mündlichen Prüfung:	10. Mai 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1	Epidemiologie	4
1.2	Ätiologie und Pathogenese	5
1.3	Klinische Einteilung, natürlicher Krankheitsverlauf und Prognose	8
1.4	Symptomatik	9
1.5	Diagnostik	12
1.5.1	McDonald Diagnosekriterien	13
1.5.2	MRT-Diagnostik	14
1.5.3	Liquordiagnostik	17
1.5.4	Elektrophysiologie	18
1.6	Kognitive Beeinträchtigungen und Neuropsychologie	18
1.7	Therapie	20
1.7.1	Schubtherapie	20
1.7.2	Verlaufsmodifizierende Therapie	21
1.7.3	Symptomatische Therapie und zusätzliche Maßnahmen	23
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>26</b>
3.1	Ethikvotum	26
3.2	Patientenkollektiv	26
3.3	Patientenparameter und neurologischer Status	27
3.4	Neuropsychologie	28
3.5	MRT-Auswertung	30
3.6	Statistische Auswertung	31
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
4.1	Klinische Daten	33
4.1.1	Alter und Dauer der Erkrankung	33
4.1.2	Geschlecht	34
4.1.3	Klinische Verlaufsformen	34
4.1.4	Nachweis Oligoklonaler Banden im Liquor	35
4.1.5	Klinik und EDSS	35
4.2	Neuropsychologie	36
4.2.1	Auswertung der Tests unter Zuordnung zu den kognitiven Funktionssystemen	37
4.3	Korrelation der Neuropsychologie mit dem EDSS	42

4.4	MRT.....	49
4.4.1	Auswertung der einzelnen kernspintomographischen Parameter.....	50
4.4.2	Korrelation der Hirnvolumina mit den entsprechenden Läsionslasten .....	54
4.5	Korrelation der MRT-Ergebnisse mit dem EDSS.....	57
4.6	Korrelationen zwischen MRT-Ergebnissen und den neuropsychologischen Tests.....	60
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	68
5.2	Einschätzung der Repräsentativität der Patientenkollektive.....	69
5.3	Einordnung der Ergebnisse in die bisher publizierte Literatur .....	70
5.4	Stärken und Schwächen dieser Arbeit.....	74
5.5	Ausblick.....	76
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>81</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>10</b>	<b>Quellenverzeichnis.....</b>	<b>84</b>

Lebenslauf

Danksagung

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertationsarbeit die im Deutschen übliche männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen stellvertretend für beide Geschlechter verwendet. Dies dient lediglich der Vereinfachung und soll keineswegs das weibliche Geschlecht benachteiligen oder diskriminieren.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Multiple Sklerose (MS), gleichbedeutend mit Encephalomyelitis disseminata, ist mit weltweit schätzungsweise 2,5 Millionen Erkrankten eine der häufigsten Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Prävalenz ist in der Altersgruppe der 45 bis 54-Jährigen am größten und Frauen sind im Vergleich zu Männern etwa 2,4-mal häufiger betroffen (Holstiege et al., 2017).

Deutschland gehört mit einer Prävalenz von 0,32% im Jahr 2015 und damit einer Gesamtanzahl von insgesamt 223.748 Erkrankten zu den Ländern mit einem sehr hohen Erkrankungsrisiko. Die Inzidenz liegt bei 18/100.000 Einwohnern (Holstiege et al., 2017).

Weltweit gesehen betrug die Prävalenz der Multiplen Sklerose im Jahr 2016 30/100.000 Menschen (Wallin et al., 2019). Dies entspricht 0,03% und ist somit um eine Zehnerpotenz geringer als in Deutschland. Wie dieses Beispiel bereits zeigt, gibt es weltweit gesehen große regionale Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit. So ist das Risiko, an MS zu erkranken, in Europa, Nordamerika und Australien am höchsten. Länder, die näher am Äquator liegen, haben dagegen eine sehr viel niedrigere Prävalenz. Zu diesen zählen beispielsweise Japan, China, Zentralafrika und Südamerika (Simpson et al., 2011; Wallin et al., 2019).

Als Ursache für dieses Häufigkeitsgefälle zwischen dem Äquator und den nördlichen und südlichen Breiten werden verschiedene Umweltfaktoren diskutiert. Zu diesen zählen UV-Strahlung beziehungsweise verschieden hohe Vitamin D-Spiegel, Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, Rauchen sowie Übergewicht im Kindesalter. Auch ist auffällig, dass wirtschaftlich hoch entwickelte Regionen mit gemäßigttem Klima besonders stark betroffen sind (Wallin et al., 2019).

Migrationsstudien belegen die Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos von der jeweiligen Region, wobei Kindheit und frühe Jugend der entscheidende Lebensabschnitt sind. So nehmen Menschen, die nach der Pubertät ihre Heimat verlassen, das Risiko ihres Geburtslandes mit und nur bei denjenigen, die jünger emigrieren, nähert sich das Erkrankungsrisiko dem der neuen Region an (Kamm et al., 2014).



Bedeutend ist außerdem, dass bei etwa gleichbleibender Inzidenz die Prävalenz der Multiplen Sklerose weltweit steigt. So ließ sich im Zeitraum von 1990 bis 2016 ein Anstieg von 10,4% verzeichnen (Wallin et al., 2019). Der Grund dafür findet sich in einer gestiegenen Lebenserwartung der Patienten sowie in neueren Diagnostikverfahren, die eine frühere Diagnosestellung erlauben (Kamm et al., 2014).

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Trotz umfassender und intensiver Forschungsbemühungen konnte die grundlegende Pathogenese der Multiplen Sklerose bisher nicht vollständig entschlüsselt und erklärt werden.

Jedoch konnte belegt werden, dass bestimmte allelische Polymorphismen der HLA-DRB1\*-Allele (humanes Leukozytenantigen) das Risiko erhöhen, eine MS zu entwickeln. Da diese Gene für die korrekte Ausbildung des antigenpräsentierenden Moleküls MHC II (major histocompatibility complex) zuständig sind, haben sie einen wichtigen Anteil an einem funktionierenden Immunsystem (Hemmer et al., 2015). Auch einige weitere Gene, deren Genprodukte ebenfalls für eine korrekte Immunantwort von Bedeutung sind und für die bei Vorliegen von Polymorphismen eine Beteiligung an der Ausbildung einer MS nachgewiesen wurde, konnten identifiziert werden (Weissert, 2013).

Eine Konkordanzrate von nur etwa 30-40% bei monozygoten Zwillingen widerlegt jedoch die These, genetische Faktoren allein könnten für die Entstehung einer MS verantwortlich sein und so müssen folglich auch Umwelteinflüsse in die Betrachtung der Ätiologie mit einbezogen werden (siehe 1.1.) (Riedhammer and Weissert, 2015). Nicht ohne Grund wird über die MS zumeist als eine Autoimmunerkrankung gesprochen und der Autoreaktivität ein wesentlicher Beitrag zur Pathogenese zugesprochen. So wurden im Blut von MS-Patienten autoreaktive T-Zellen nachgewiesen, die vor allem Bausteine des Myelins erkennen und angreifen. Im Fokus stehen hier besonders das Myelin-basische-Protein (MBP), das Proteolipid-Protein (PLP) und das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) (Weissert, 2013).

Verschiedene Konzepte erklären, wie es dazu kommen kann, dass Immunzellen wie vor allem T-Zellen aber auch B-Zellen bei MS-Patienten Autoantigene wahrnehmen

und eine Immunreaktion einleiten. Beispielsweise kann die Aktivierung der naiven T-Zellen peripher in den zervikalen Lymphknoten erfolgen, wo ihnen die Autoantigene präsentiert werden (Riedhammer and Weissert, 2015).

Ein weiteres Konzept beinhaltet die Kreuzreaktivität, bei der durch strukturelle Ähnlichkeiten von viralen Peptiden und Autoantigenen (molekular mimicry) die Immunzellen auch gegen körpereigene Peptide sensibilisiert werden. Viren, bei denen es besonders häufig zu Kreuzreaktionen kommen kann, sind Epstein-Barr-, Influenza-A-, Herpes-Simplex- und humanes Papilloma-Virus (Riedhammer and Weissert, 2015).

Ganz ähnlich ist der Mechanismus der Bystander-Aktivierung. Hier kommt es durch eine akute systemische Infektion und die dabei freigesetzten Entzündungsmediatoren und Botenstoffe gleichfalls zur Aktivierung naiver gegen Autoantigene gerichteter T-Zellen (Weissert, 2013).

Darüber hinaus kann auch das Konzept des Epitope-Spreading eine Autoreaktivierung der Immunzellen erklären. Hierbei handelt es sich um die Ausweitung der Immunantwort auf weitere Epitope unabhängig vom auslösenden Antigen. Die Relevanz des Epitope-Spreading liegt in der Anpassungsfähigkeit an sich ändernde Proteinstrukturen von Viren und anderen Krankheitserregern, kann jedoch auch dazu führen, dass plötzlich Autoantigene als fremd erkannt werden (Riedhammer and Weissert, 2015).

Das Ergebnis der autoimmunen Vorgänge bei der MS sind akute Entzündungen und Demyelinisierungen, die sich als charakteristische Herde im ZNS äußern und größtenteils für die Symptomatik verantwortlich sind. Diese Herde unterscheiden sich nicht nur nach ihrer Morphologie, sondern auch nach ihrer Aktivität und ihrem Alter:

1. Akut aktive Plaques: Diese Läsionen sind insgesamt sehr hyperzellulär mit myelinbeladenen Makrophagen, T- und B-Lymphozyten. Nur die Zahl der Oligodendrozyten ist dezimiert. Bei noch größtenteils unbeschädigten Axonen steht die Demyelinisierung im Vordergrund und nur erste Anzeichen einer Remyelinisierung sind erkennbar (Popescu and Lucchinetti, 2012).
2. Chronisch aktive Plaques: Diese scharf begrenzten Läsionen besitzen an ihrem Rand die Eigenschaften der akut aktiven Plaques mit Demyelinisierung und vielen aktiven Zellen. In ihrer Mitte sind sie jedoch durch Hypozellularität, gliotische Dichte und Inaktivität geprägt (Popescu and Lucchinetti, 2012).

3. Inaktive Plaques: Hier imponiert vor allem der komplett demyelinisierte Charakter der Läsionen mit Hypozellularität, Verlust von Axonen und Oligodendrozyten sowie vermehrter Astrogliose (Popescu and Lucchinetti, 2012).
4. Shadow Plaques: Bei diesem Endstadium der Läsionen handelt es sich um späte, scharf begrenzte Plaques, in denen durch Remyelinisierung wieder dünne Myelinschichten mit geringerer Dichte die Axone umgeben (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Die axonalen Schädigungen, die in den verschiedenen Plaques unterschiedlich stark auftreten, sind ein wichtiges Korrelat für die Krankheitsprogression. Unregelmäßige perlenschnurartige Schwellungen der Axone, wulstige Auftreibungen der Enden sowie Akkumulierungen von Axonproteinen findet man nicht nur fokal in den akut aktiven Plaques und dem sie umgebenden Areal, sondern in der gesamten weißen Substanz des Gehirns. So kann die axonale Dichte bei MS-Patienten insgesamt um 20-80% reduziert sein (Popescu and Lucchinetti, 2012). Diese axonalen Degenerationen und der damit einhergehende Verlust neuronalen Gewebes führen insgesamt zu einer Atrophie des Gehirns, die zudem als Prognosefaktor für das Voranschreiten der Erkrankung, auch bereits in frühen Krankheitsstadien sowie beim klinisch isolierten Syndrom (CIS), herangezogen werden kann (Rojas et al., 2016).

5. Kortikale Läsionen: Diese Art der Läsionen hat einen ganz eigenen Stellenwert, der lange Zeit nicht erkannt wurde. Kortikale Entmarkungsherde finden sich subpial oder intrakortikal und sind vor allem in progressiven Verlaufsformen anzutreffen. Hinsichtlich ihrer Morphologie ähneln sie den Plaques der weißen Substanz, verlieren aber sehr schnell ihren entzündlichen Charakter und beinhalten somit weniger Makrophagen und Leukozyten. Stattdessen zeigen sich ein Verlust von Glia und Neuronen sowie eine dominante Effektorzell-Population aus verzweigter Mikroglia. Das Ausmaß der kortikalen Läsionen korreliert sehr stark mit dem Grad irreversibler Funktionseinschränkungen und kognitiver Defizite (Popescu and Lucchinetti, 2012).

Neben den kortikalen Läsionen tritt im Krankheitsverlauf auch ein zunehmender Parenchymverlust der grauen Substanz auf. Dieser betrifft vor allem Thalamus, Basalganglien und limbisches System (Benedict et al., 2017).

### 1.3 Klinische Einteilung, natürlicher Krankheitsverlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf der MS ist individuell sehr unterschiedlich und lässt sich daher nur schwer vorhersagen. Um die Prognose dennoch etwas besser abschätzen zu können, teilt man die Patienten in verschiedene Kategorien ein:

1. Schubförmig remittierende MS (RRMS): Bei dieser Form der MS stehen eindeutige Schübe neurologischer Symptomatik im Vordergrund, die sich vollständig oder bis auf kleinere neurologische Defizite wieder zurückbilden. In der Zeitspanne zwischen zwei Schüben bleibt der Zustand des Patienten stabil und verschlechtert sich nicht (Lublin and Reingold, 1996).
2. Sekundär chronisch progrediente MS (SPMS): Dieser Verlaufstyp geht immer auf eine initiale RRMS zurück und zeichnet sich durch eine kontinuierliche Krankheitsprogression aus. Aufgesetzte Schübe und einzelne Plateauphasen können vorkommen, entsprechen aber nicht der Regel (Lublin and Reingold, 1996).
3. Primär chronisch progrediente MS (PPMS): Hierbei handelt es sich wie bei der SPMS um eine Verlaufsform, die progredient voranschreitet. Allerdings beginnt die PPMS nicht mit einer schubförmigen Krankheitsphase, sondern schreitet von Beginn an schleichend voran. Neben der kontinuierlichen Verschlechterung der Symptomatik können auch hier einzelne Schübe oder Plateaus vorkommen (Lublin and Reingold, 1996).
4. Eine vierte Kategorie, die strenggenommen nicht zur MS zählt, bildet das Klinisch isolierte Syndrom (CIS). Das CIS ist oftmals die Erstmanifestation einer klinisch gesicherten MS, die aber aufgrund fehlender Dissemination der Zeit die McDonald-Kriterien und damit die Diagnose MS nicht erfüllt. Viele Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Nachweis Oligoklonaler Banden (OKB) im Liquor erhöhen die Wahrscheinlichkeit, später die Diagnosekriterien doch noch zu erfüllen (Lublin et al., 2014).
5. Dem CIS gegenüber steht noch das radiologisch isolierte Syndrom (RIS). Dieses fällt durch Läsionen im MRT auf, die mit einer demyelinisierenden degenerativen ZNS- Erkrankung vereinbar sind, aber als Zufallsbefund ohne korrelierende Symptomatik auftreten. Auch bei dem RIS ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, im Verlauf eine manifeste MS zu entwickeln (Lublin et al., 2014).

Unabhängig von den vorherigen Kategorien können MS-Verläufe rückblickend zusätzlich nach Malignität beziehungsweise Benignität unterschieden werden. So werden Patienten, die nach 15 Jahren Krankheit keine oder kaum funktionelle Einschränkungen haben, der benignen Verlaufsform zugeordnet. Patienten die dagegen von einem malignen Verlauf betroffen sind, entwickeln durch ein rasch progredientes Voranschreiten der Erkrankung schon früh schwere Behinderungen oder sterben zeitnah (Lublin and Reingold, 1996).

Umfassend betrachtet beginnt eine MS initial etwa in 85% der Fälle mit einem schubförmig remittierenden Verlauf und ist im Mittel nach 19 Jahren bei 75% der Patienten in eine SPMS übergegangen. Direkt primär progredient sind demgegenüber nur 15% aller diagnostizierten Multiplen Sklerosen (Kamm et al., 2014). Im Querschnitt bedeutet dies, dass 55% der MS-Diagnosen RRMS lauten, 32% SPMS und etwa 9% PPMS (Flachenecker et al., 2008).

Trotz dieser vielfältigen Möglichkeiten, eine MS zu kategorisieren, ist es für den einzelnen Patienten weiterhin schwierig, eine Prognose zum Krankheitsverlauf vorherzusagen. Allgemein gilt jedoch, dass das weibliche Geschlecht, ein junges Alter bei Erstmanifestation und ein zu Beginn schubförmiger Verlauf für eine günstigere Prognose sprechen. Einschränkend muss allerdings gesagt sein, dass jung erkrankte Patienten zwar erst nach einer größeren Zeitspanne einen gewissen Behinderungsgrad entwickeln, an diesem Punkt aber jünger sein können als diejenigen, die erst später an MS erkranken (Vukusic and Confavreux, 2007).

Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Art der Symptomatik am Zeitpunkt der Erstmanifestation. Bleiben die Symptome auf einen Funktionsbereich beschränkt, beispielsweise nur motorische oder sensible Auffälligkeiten, oder beginnt die Erkrankung mit einer Optikusneuritis, spricht dies für einen prognostisch günstigen Verlauf. Demgegenüber kann bei einer hohen Schubfrequenz zu Beginn der Erkrankung sowie nur unvollständigen Remissionen zwischen den einzelnen Schüben von einer schlechteren Prognose ausgegangen werden (Vukusic and Confavreux, 2007).

## **1.4 Symptomatik**

Multiple Sklerose zeigt sich als eine sehr vielgestaltige Krankheit mit unterschiedlichsten Symptomen, die von spastischen Paresen und

Sensibilitätsstörungen über Visusminderungen und Doppelbilder hin zu Blasenstörungen und Dysarthrie reichen. Allerdings ist keines dieser Symptome für sich genommen MS-spezifisch und nur in Kombination ergeben sie ein typisch klinisches Bild (Compston and Coles, 2008; Kamm et al., 2014).

Auch ist ein Wandel der Symptomatik im Krankheitsverlauf zu beobachten. So beginnt eine MS häufig mit Gefühlsstörungen, Paresen und in etwa 20% der Fälle mit einer Optikusneuritis als Erstsymptom. Bei primär progredienten Verläufen stehen initial dagegen spinale Symptome wie Paresen, Ataxien und Spastiken im Vordergrund (Weinshenker et al., 1989; Gelfand, 2014) .

Im Einzelnen betrifft eine Optikusneuritis etwa 50% aller MS-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung und tritt durch subakute Visusverschlechterungen oder gar komplette -verluste einhergehend mit Augenschmerzen in Erscheinung (Gelfand, 2014). Noch häufiger zeigen sich mit jeweils 87% beziehungsweise 89% im Krankheitsverlauf Symptome der Bereiche Sensibilität und Motorik. So leiden Patienten unter Parästhesien und Taubheitsgefühlen, zeigen muskuläre Schwäche bis hin zu Paresen oder werden von Krämpfen, Tonuserhöhungen und Steifheit, zusammengefasst als Spastiken, beeinträchtigt (Gelfand, 2014).

Des Weiteren werden Hirnstammsymptome wie Doppelbilder, Schwindel, Dysarthrie und Dysphagie beobachtet, die bei Kleinhirnbeteiligung mit Ataxie, Gleichgewichtsstörungen und Dysdiadochokinese einhergehen können (Gelfand, 2014).

Im Rahmen einer Detrusorhyperreflexie kann es zu Drang- und Harninkontinenz mit gesteigerter Frequenz des Wasserlassens kommen. Aber genauso werden auch unvollständige Blasenentleerungen und Harnverhalte durch eine gestörte Interaktion zwischen Sphinkter und Detrusor beobachtet. Neben diesen Blasenstörungen treten außerdem Mastdarm- und sexuelle Funktionsstörungen auf (Gelfand, 2014).

Als spezielle, für eine MS charakteristische Zeichen wurden das Lhermitte-Zeichen und das Uthoffphänomen identifiziert. Unter Ersterem versteht man die bei Beugung des Nackens auftretenden Missempfindungen, die oft als elektrisierend beschrieben werden und vom Nacken in den Rumpf oder die Extremitäten ausstrahlen. Das Lhermitte-Zeichen ist bei einem Drittel der Patienten positiv. Dem Gegenüber bezeichnet das Uthoffphänomen die Verschlechterung der klinischen Symptome bei Anstieg der Körperkerntemperatur, wie sie bei Fieber, nach körperlicher Betätigung

oder bei hohen Außentemperaturen beispielsweise im Sommer auftritt (Compston and Coles, 2008; Gelfand, 2014).

Als weitere, die Lebensqualität des Patienten stark einschränkende Symptome sind Depressionen, Fatigue und kognitive Einschränkungen zu nennen. Von Depressionen sind insgesamt 30-45% der Patienten betroffen und unter einem generellen Gefühl der Kraft- und Energielosigkeit entsprechend einer Fatigue leiden sogar bis zu 83% (Gelfand, 2014). Die Charakterisierung der kognitiven Defizite erfolgt unter 1.6.

Um den Schweregrad der Symptomatik nun insgesamt einschätzen und vergleichen zu können, führte Kurtzke 1983 die Expanded Disability Status Scale (EDSS) ein, die auch heute noch den Goldstandard darstellt. Diese reicht von 0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod infolge von MS) und misst der Mobilität beziehungsweise der Gehstrecke große Bedeutung bei (Kurtzke, 1983). Insgesamt sind 51% der Patienten einem EDSS unter 4 zuzuordnen und damit uneingeschränkt mobil, wohingegen nur etwa 6% mit einem EDSS von 8 oder höher permanent an Bett und Rollstuhl gebunden sind (Flachenecker et al., 2008).

EDSS	Symptome
0	Keine neurologische Symptomatik
1.0	Keine Einschränkungen, geringe Untersuchungsbefunde in einem funktionellen System (FS)
1.5	Keine Einschränkungen, geringe Untersuchungsbefunde in mehr als einem FS
2.0	Minimale Einschränkungen in einem FS
2.5	Minimale Einschränkungen in mehr als einem FS
3.0	Ohne Hilfe gehfähig, leichtgradige Einschränkung in einem FS
3.5	Ohne Hilfe gehfähig, mäßige Einschränkungen in mehr als einem FS
4.0	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 500m, schwere Einschränkung in einem FS
4.5	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 300m, schwere Einschränkungen in mehr als einem FS
5.0	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 200m, ganztägige Berufstätigkeit eingeschränkt
5.5	Ohne Hilfe gehfähig über mind. 100m, starke Behinderungen
6.0	Mit einseitiger Gehhilfe gehfähig über mind. 100m
6.5	Mit beidseitigen Gehhilfen gehfähig über mind. 20m
7.0	Mit Hilfe gehfähig über max. 5m, bewegt Rollstuhl selber, Transfer selbständig
7.5	Mit Hilfe wenige Schritte möglich, bewegt Rollstuhl selber, Transfer benötigt Hilfe
8.0	An Rollstuhl gebunden, Arme funktionell einsetzbar, Selbstpflege erhalten
8.5	An Bett u. Rollstuhl gebunden, Armeinsatz und Selbstpflege eingeschränkt
9.0	Bettlägerig, Arme nicht mehr einsetzbar, Kommunikation und Nahrungsaufnahme erhalten
9.5	Gänzlich hilflos, unfähig zu kommunizieren und zu schlucken
10	Tod infolge von MS

Tabelle 1: Expanded Disability Status Scale (EDSS)

## 1.5 Diagnostik

Die Grundlage für die Diagnostik der MS findet man in klinischen und paraklinischen Aspekten und auch wenn die Klinik allein zur Diagnosestellung ausreichend ist, so spielt heute die Magnetresonanztomographie des Schädels und des Spinalkanals eine immer wichtigere Rolle.

Aber gleich wie weit man in der Geschichte der MS-Diagnostik zurückgeht, immer schon wurde eine räumliche und zeitliche Disseminierung gefordert, was so viel bedeutet, wie die Notwendigkeit, dass fokale neurologische Ausfälle zeitlich versetzt und an verschiedenen Orten des ZNS auftreten müssen. So war zur Diagnosestellung einer klinisch gesicherten MS anhand der Poser-Kriterien von 1983 das Ereignis zweier Schübe und der klinische Nachweis zweier unabhängiger



Läsionen notwendig (Fangerau et al., 2004). Alternativ reichte aber auch eine klinisch nachgewiesene Läsion, wenn die Liquorbefunde auffällig waren (Schmidt et al., 2015).

Ein MS-Schub definiert sich hierfür über vom Patienten geschilderte Symptome oder neurologisch objektivierbare Auffälligkeiten, die zu einem akut entzündlich demyelinisierenden Ereignis passen und über mindestens 24 Stunden anhalten. Zudem müssen Infektionen und Fieber als mögliche Ursachen ausgeschlossen werden. Auch dürfen anamnestisch erhobene, passende Ereignisse rückblickend als Schub gewertet werden (Polman et al., 2011).

### 1.5.1 McDonald Diagnosekriterien

Mit der Einführung der Diagnosekriterien nach McDonald 2001 und der Überarbeitung 2010 kann die Diagnose MS bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung gestellt werden und sogar die Spezifität und Sensitivität haben sich erhöht. Allerdings ist es nach wie vor essentiell, wichtige Differentialdiagnosen wie die Neuromyelitis optica auszuschließen und die Diagnose MS nicht voreilig zu stellen (Polman et al., 2011).

Um eine Multiple Sklerose diagnostizieren zu können, schreiben die McDonald-Kriterien mehrere Bedingungen vor, die erfüllt sein müssen und stützen sich dafür vor allem auf die Ergebnisse kernspintomographischer Untersuchungen.

So werden zum Nachweis der räumlichen Disseminierung (DIS) mindestens zwei T2-Läsionen in zwei von vier MS-typischen ZNS-Lokalisationen gefordert. Diese umfassen juxtakortikale, infratentorielle und periventrikuläre Areale sowie das Rückenmark (Polman et al., 2011). Es wird zudem diskutiert, ob auch der Sehnerv als eine zusätzliche ZNS-Region in die DIS-Kriterien aufgenommen werden sollte und ob zwei periventrikuläre Läsionen wirklich charakteristisch für MS sind, da auch bei gesunden und insbesondere bei Migräne-Patienten Läsionen in dieser Region gefunden werden (Filippi et al., 2016).

Auch die zeitliche Disseminierung (DIT) steht weiterhin im Fokus der Diagnosestellung und kann auf zwei Arten belegt werden: Zum einen durch den Nachweis einer neuen Gadolinium anreichernden oder neuen T2-Läsion im Vergleich zu früheren Aufnahmen und zum Zweiten durch das parallele Vorhandensein von

asymptomatischen Kontrastmittel anreichernden und nicht anreichernden Läsionen in nur einer Aufnahme (Filippi et al., 2016).

Inwieweit die Kriterien der DIS und DIT zusammen mit der Klinik zur Diagnose der gesicherten Multiplen Sklerose führen, zeigt folgende Tabelle:

Klinische Präsentation	Weitere zu erfüllende Bedingungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 2 Schübe</li> <li>• klinisch objektiver Nachweis von mind. 2 Läsionen oder nur 1 Läsion mit anamnestisch erhobenem Schub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 2 Schübe</li> <li>• klinisch objektiver Nachweis von 1 Läsion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von DIS oder Abwarten eines weiteren Schubes mit neuer Lokalisation</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nur 1 Schub</li> <li>• klinisch objektiver Nachweis von mind. 2 Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von DIT oder Abwarten eines zweiten Schubes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch isoliertes Syndrom</li> </ul> <p>→ 1 Schub + klinisch objektiver Nachweis von nur 1 Läsion</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von DIT u. DIS oder Abwarten weiterer Schübe</li> </ul>

Tabelle 2: McDonald-Diagnosekriterien

Etwas gesondert muss man die Diagnose der primär progredienten MS-Form sehen, da diese ein anderes Spektrum von Kriterien fordert. So müssen zur Diagnosestellung neben einjähriger Krankheitsprogression noch zwei von drei weiteren Bedingungen erfüllt werden: mindestens eine Läsion in mindestens einer für MS charakteristischen Region des Gehirns und/oder mindestens zwei Läsionen im Rückenmark und/oder ein positiver Liquorbefund (Filippi et al., 2016).

Abschließend soll noch einmal hervorgehoben werden, dass auch wenn die McDonald-Kriterien hinreichend erfüllt werden, so doch als Erstes alle wahrscheinlichen Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden müssen, bevor die Diagnose MS gestellt werden darf (Polman et al., 2011).

### 1.5.2 MRT-Diagnostik

Um möglichst viele Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) in der Kernspintomographie (MRT) zu detektieren und zu charakterisieren, werden verschiedene Sequenzen mit unterschiedlichen Schwerpunkten und Vorteilen

verwendet. Neben den klassischen T1 und T2 gewichteten Messungen können beispielsweise auch Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) und Double-Inversion-Recovery-Sequenz (DIR) herangezogen werden.

So erscheinen Läsionen in den T1-Spin-Echo-Sequenzen signalarm. Diese Hypointensität kann entweder Ausdruck einer Ödembildung in akut aktiven Plaques oder ein Anzeichen für Parenchymuntergang und axonalen Verlust in chronischen Läsionen sein (Miller et al., 1998).

Das genaue Gegenteil beobachtet man bei T2-Spin-Echo-Sequenzen, in denen Läsionen gegenüber der weißen Substanz signalreich hyperintens imponieren (Matthews et al., 2016). Diese Sequenz bietet den Vorteil, dass sie sehr robust und reproduzierbar ist und sich MRT-Ergebnisse verschiedener Geräte und Krankenhäuser dadurch gut miteinander vergleichen lassen. Eine weitere Verbesserung der Ergebnisse konnte hier zudem durch den Übergang zur T2-Turbo/Fast-Spin-Echo-Sequenz erreicht werden, die sich durch eine schnellere Mess- und Rechenzeit auszeichnet und damit die Möglichkeit bietet in der gleichen Untersuchungszeit mehr und dünnere Schichten zu fahren beziehungsweise eine bessere Auflösung zu generieren. Einschränkend bleibt jedoch die Schwierigkeit, ventrikelnaher sowie kortikale Plaques sauber zu identifizieren, da der Liquor ebenfalls signalreich ist und die hyperintensiven T2-Läsionen so zu überstrahlen droht (Miller et al., 1998). Um dem entgegenzuwirken, fährt man zusätzlich die Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR), die das Liquorsignal aus den Bildern herausrechnet und Läsionen an der Grenze zwischen Hirnparenchym und Liquor sehr viel sensitiver darstellt (Miller et al., 1998).

Neben der Signalreduktion des Liquors kann die Double-Inversion-Recovery-Sequenz (DIR) zusätzlich auch das Signal des Fettgewebes herabsetzen und trägt so dazu bei, kortikale Plaques noch sensitiver zu detektieren (Schmidt et al., 2015). Limitiert wird diese Technik allerdings durch eine insgesamt geringe Sensitivität und ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis (Jacobsen and Farbu, 2014).

Zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen Läsionen eignet sich insbesondere die T1-Sequenz bei Gabe von Kontrastmittel. Die paramagnetische Substanz Gadolinium lässt die akuten Plaques signalreich hervortreten und belegt damit die These, dass im Frühstadium der MS die Blut-Hirn-Schranke gestört ist (Matthews et al., 2016). Die Kontrastmittelaufnahme kann nodulär, ring- oder

halbmondförmig erscheinen und legt sich in den meisten Fällen nach etwa vier Wochen wieder (Linn et al., 2011).

Eine weitere Möglichkeit die Sensitivität der MRT zu erhöhen, ist die Verwendung von höheren Feldstärken. So bietet ein 3-Tesla-Gerät im Vergleich zum Standard von 1,5 T die Vorteile einer feineren Auflösung und eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses (Wattjes et al., 2015; Chu et al., 2016).

Auch lassen sich MS-Läsionen der weißen Substanz durch eine typische Form, charakteristische Lokalisationen und ein markantes Verteilungsmuster leichter erkennen. Morphologisch kennzeichnend für MS-Läsionen ist so beispielsweise ihre bilateral asymmetrische Verteilung, ihre rundlich bis querovale, scharf abgegrenzte Form und ihre perivenöse Lage um eine transmedulläre Vene herum. Im Laufe der Erkrankung können sich die Plaques aber auch überlagern und konfluieren, sodass sich ihr Erscheinungsbild ändert (Linn et al., 2011; Matthews et al., 2016). Charakteristischerweise sind die Plaques periventrikulär in der weißen Substanz zu finden. Aber genauso kommen sie infratentoriell in Kleinhirn, Hirnstamm und auf Rückenmarksebene vor (Matthews et al., 2016).

Die spinale MRT bereitet jedoch mehr Schwierigkeiten als die zerebrale aufgrund des geringen Gewebevolumentums des Rückenmarks und den potentiellen Artefakten durch Atmung, Liquorzirkulation und Blutfluss, und doch lassen sich in 30% der Patienten mit CIS klinisch stumme spinale Läsionen finden (Schmidt et al., 2015; Wattjes et al., 2015). Diese sind oft exzentrisch gelegen und berühren die konvexe Oberfläche des Myelons (Linn et al., 2011).

Ebenfalls sehr charakteristisch für MS sind die Läsionen der grauen Substanz, da sich diese bei Kontrollen und selbst bei Patienten mit Neuromyelitis Optica nicht oder nur sehr selten finden. Der Begriff juxtakortikal ist streng genommen nur ein Überbegriff für die verschiedenen Arten kortikaler Läsionen, die sich aber im MRT nicht genauer differenzieren lassen. So können die Plaques intrakortikal, leukokortikal oder juxtakortikal gelegen sein (Filippi et al., 2016). Neben dem Cortex finden sie sich auch vermehrt im Thalamus, den Stammganglien und im Hippokampus (Linn et al., 2011).

Anders als man erwarten würde, korrelieren die MRT-Befunde mit dem Grad der neurologischen Behinderung des Patienten nur schwach. Ursächlich für dieses „klinisch-radiologische Paradox“ scheinen mehrere Gegebenheiten zu sein. Hierzu zählen die Heterogenität der MS-Plaques und ihrer Lokalisation, die fehlende

Messbarkeit der Remyelinisierung, die Dominanz der Marklagerläsionen im Vergleich zu den kortikalen Plaques und die mangelnde Sensitivität, Veränderungen des klinisch-neurologischen Status zu messen (Oreja-Guevara, 2015). Zudem ist man trotz höherer Feldstärken und hinzugekommener Sequenzen bis heute nicht in der Lage, alle Läsionen, die man histologisch sichern könnte, auch kernspintomographisch darzustellen (Benedict et al., 2017).

Zusammenfassend kann trotz dessen mit Hilfe der Kernspintomographie zum einen eine wichtige Aussage zur Krankheitsaktivität mittels kontrastmittelaufnehmender und neuer T2-Läsionen gemacht werden, als auch eine Einschätzung der Krankheitslast über die Gesamtheit aller T2-Läsionen getroffen werden (Matthews et al., 2016).

### **1.5.3 Liquordiagnostik**

Den aktuellen McDonald-Diagnosekriterien nach hat die Liquordiagnostik stark an Bedeutung verloren und spielt nur noch bei der Diagnosestellung der PPMS eine Rolle, nicht aber bei der RRMS (Polman et al., 2011). Trotz dessen wird die Liquorbefundung in der klinischen Praxis nach wie vor sehr oft herangezogen, um die Diagnose MS zu stützen und Differentialdiagnosen auszuschließen. So belegt ein positiver Liquorbefund die entzündlich demyelinisierende Genese der Erkrankung und erhöht zudem das Risiko von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, eine manifeste MS zu entwickeln (Huss et al., 2016).

Den charakteristischsten Liquorbefund bei MS-Patienten zeichnet die intrathekale Synthese von Immunglobulinen der Klasse IgG aus. Diese lassen sich quantitativ über den Liquor/Serum-IgG- beziehungsweise -Albumin-Quotienten nachweisen, wobei bereits eine IgG-Fraktion im Liquor von über 0% als pathologisch zu werten ist. Der meist ausreichende qualitative Nachweis erfolgt dagegen per isoelektrischer Fokussierung und zeigt oligoklonale Banden (OKB) im Liquor (Ruprecht and Tumani, 2016). Insgesamt lassen sich OKB bei 95% der MS-Patienten nachweisen (Gelfand, 2014). Aufgrund einer niedrigen Spezifität spielen die OKB bei der Diagnosestellung einer MS zwar keine Rolle mehr, jedoch sollte wegen der hohen Sensitivität die Diagnose MS bei einem negativen Testergebnis auf OKB auf ihre Richtigkeit hin überprüft werden (Awad et al., 2010).

Ein geringer Anteil (0,5%) der intrathekal produzierten IgGs richtet sich gegen virusspezifische Antigene. Auslöser dieser polyspezifischen intrathekalen

Immunantwort sind im Besonderen der Masern-, Röteln- oder der Varizella-Zoster-Virus. Dieser als MRZ-Reaktion bezeichnete Liquorbefund weist eine höhere Spezifität als die OKB auf und ist bei 90% der MS-Patienten nachweisbar (Ruprecht and Tumani, 2016).

Des Weiteren lassen sich bei einigen Patienten leicht erhöhte Liquorspiegel für Gesamtprotein und Albumin feststellen. In der Mehrzahl der Fälle liegen sie jedoch genau wie der Liquor-Glucose-Spiegel im Normbereich (Awad et al., 2010).

Auch die Zellzahl im Liquor ist bei zwei Drittel der Patienten normwertig. Das übrige Drittel kann durch eine leichte Zellzahlvermehrung bis auf maximal 50 Zellen/ $\mu$ L auffallen. Vermehrt sind dabei vor allem aktivierte Lymphozyten und Plasmazellen. Würden dagegen neutrophile und eosinophile Granulozyten überwiegen, spräche dieser Befund gegen eine MS und differentialdiagnostisch für eine Neuromyelitis Optica (Awad et al., 2010; Ruprecht and Tumani, 2016).

#### **1.5.4 Elektrophysiologie**

Die Elektrophysiologie ist ein unterstützendes Diagnostikum, das herangezogen wird, um klinisch stumme Schädigungen der Reizleitung aufzudecken und zu quantifizieren. Weicht die Reizantwort von der Norm ab, im Sinne von einer Verzögerung, einem Ausfall oder einer Veränderung der Amplitude oder der Dauer, lässt sich dadurch auf die Art und das Ausmaß der Nervenschädigung schließen.

Das motorisch evozierte Potential (MEP), das durch transkranielle Magnetstimulation (tcms) ausgelöst wird, lässt beispielsweise Aussagen über eine etwaige Demyelinisierung im Bereich des Tractus corticospinalis zu.

Ein hoher Stellenwert wird zudem den visuell evozierten Potentialen (VEP) beigemessen, da sie anamnestisch erhobene Sehstörungen oder subklinische Retrobulbärneuritiden objektivieren und quantifizieren können (Schmidt et al., 2015).

#### **1.6 Kognitive Beeinträchtigungen und Neuropsychologie**

Kognitive Beeinträchtigungen, die durch MS hervorgerufen werden, sind in den letzten Jahren immer mehr in das Bewusstsein der Forschung gerückt. Je nach Studie sind zwischen 40 und 70% der MS-Patienten von kognitiven Defiziten betroffen (Rocca et al., 2015). Zu den am häufigsten eingeschränkten Funktionen

zählen das episodische Gedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutiven Funktionen: Handlungsplanung und Ideenproduktion (Rocca et al., 2015).

Besonders Patienten, die eine globale Hirnatrophie oder eine Degeneration in speziellen zerebralen Regionen zeigen, sind gefährdet, kognitiv auffällig zu werden. Auch spielen ein höheres Alter sowie ein niedrigeres Intelligenz- und Bildungsniveau als zusätzliche Risikofaktoren eine Rolle (Schmidt et al., 2015). Des Weiteren ist die Prävalenz kognitiver Einschränkungen in der Gruppe der sekundär chronisch progredienten MS deutlich höher als bei den zwei anderen Verlaufsformen (Trenova et al., 2016). Von den strukturellen Ursachen kognitiver Defizite müssen Fatigue und Depressionen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden, da diese besonders hinsichtlich des Antriebs die mentale Leistungsfähigkeit einschränken können. Gleiches gilt für verschiedene Medikamentengruppen wie beispielsweise Antikonvulsiva, Glukokortikoide oder Neuroleptika, die überwiegend Aufmerksamkeitsleistungen beeinträchtigen können (Engel et al., 2007).

Da die kognitiven Defizite ein wichtiger Faktor der Erkrankung sind und die Patienten in ihrem Alltag, ihrer Berufsfähigkeit und ihrer sozialen Integrität zum Teil stark einschränken, ist es wichtig diese zu objektivieren und zu klassifizieren (Engel et al., 2007). Um den Patienten zu Beginn grob einordnen zu können, werden zunächst allgemeine Dinge wie ausgeübte Berufe, die Selbstständigkeit in alltäglichen Aufgaben, der Bildungsstand, die Händigkeit und weiteres abgefragt (Trenova et al., 2016).

Ist der Verdacht kognitiver Defizite beim Patienten gegeben, schließt man an die anamnestische Befragung eine neuropsychologische Diagnostik an. Diese Testung ist zeitaufwendig, für den Patienten z.T. sehr anstrengend und muss von speziell ausgebildetem Personal durchgeführt werden, hilft jedoch dabei, die kognitiven Fähigkeiten des Patienten zu objektivieren und einzuordnen. Auch schafft sie eine Vergleichbarkeit zu Gesunden und anderen Patienten und ermöglicht es, den Therapieverlauf zu kontrollieren (Schmidt et al., 2015).

Für die neuropsychologische Diagnostik stehen verschiedenste Testverfahren zur Verfügung, für die es länderübergreifend und selbst deutschlandweit keine einheitliche Norm gibt. Gründe hierfür finden sich darin, dass Tests zum Teil kulturkreisspezifisch sind, für die jeweiligen Regionen normiert werden müssen und es an Übersetzungen mangelt. Jedoch liegen viele standardisierte Tests vor, die zu

unterschiedlichen Testbatterien zusammengefasst wurden und immer Funktionen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, exekutiver Funktionen und visuell-räumlicher Wahrnehmung untersuchen (Engel et al., 2007). Einzelne Tests werden im Folgenden (3.3) vorgestellt.

## **1.7 Therapie**

Die optimale Behandlung der Multiplen Sklerose steht klassischerweise auf drei Grundpfeilern, die zusammengenommen zwar keinen kurativen Ansatz erlauben, aber doch die Krankheitsprogression verlangsamen, die Symptomatik abmildern und die Lebensqualität der Patienten erhöhen können. Diese drei Grundpfeiler sind:

1. Schubtherapie
2. Verlaufsmodifizierende Therapie
3. Symptomatische Therapie

Im Folgenden werden die Kerninhalte der drei Kategorien zusammengefasst und die wichtigsten Therapieoptionen kurz vorgestellt, um einen Überblick zu generieren.

### **1.7.1 Schubtherapie**

Ziel der Therapie eines akuten MS-Schubs ist es, diesen zu verkürzen und die Rückbildung der neurologischen Symptomatik zu fördern, sodass im bestmöglichen Fall keine Defizite zurückbleiben.

Treten bei einem Patienten neue Symptome auf, die sich mit einem MS-Schub vereinbaren lassen und können Differentialdiagnosen wie ein Infekt oder Fieber ausgeschlossen werden, sollte möglichst schnell, idealerweise innerhalb von 2-5 Tagen nach Symptombeginn, mit der Behandlung begonnen werden. Diese besteht, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, aus einer intravenösen Hochdosis-Stoßtherapie mit Glukokortikosteroiden. In Deutschland hat sich dafür die Gabe von je 500-1000mg Methylprednisolon pro Tag über 3-5 Tage etabliert. Das Wirkprinzip besteht dabei aus der Suppression humoraler und zellulärer Entzündungsreaktionen sowie der Initiierung verschiedener Prozesse, die unter anderem zu einer Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke beitragen (Gold, 2012, ergänzt 2014).



Mögliche Nebenwirkungen wie Hyperglykämien, anaphylaktische Reaktionen auf die Substitution, Elektrolytstörungen, Infektionsneigung sowie psychiatrische und emotionale Dekompensationen dürfen nicht unterschätzt werden (Berkovich, 2013). Sollte sich ein Patient als therapierefraktär erweisen, muss die Schubtherapie weiter eskaliert werden. Initial erhöht man dafür die Glukokortikosteroiddosis und verlängert die Therapiedauer auf bis zu zehn Tage. Spricht ein Patient auf diese Therapie jedoch weiterhin nicht an, kann zwei Wochen nach Therapieende eine Plasmapherese oder Immunadsorption versucht werden. Aktuell werden noch meist fünf Zyklen der Plasmapherese unter Albuminsubstitution durchgeführt, wobei die Immunadsorption aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsspektrums auf dem Vormarsch zu sein scheint. So können unter der Plasmapherese beispielsweise Volumenbelastung, Antikoagulation, Tetanie-Symptomatik oder auch allergische Reaktionen auf Albumin zum Problem werden (Gold, 2012, ergänzt 2014). Der positive Effekt einer Plasmaaustauschbehandlung ist auf eine signifikante Reduktion von IgA, IgM, des Komplementfaktors C3 sowie Fibrinogen zurückzuführen (Berkovich, 2013).

### **1.7.2 Verlaufsmodifizierende Therapie**

Die verlaufsmodifizierende Therapie, auch disease modifying therapy (DMT) genannt, umfasst mehrere Wirkstoffklassen und Substanzen, die den Krankheitsverlauf der schubförmig remittierenden MS positiv beeinflussen können. Leider ist eine Wirkung auf die Verlaufsformen SPMS und PPMS in den meisten Fällen nicht nachweisbar.

Grundlage aller Substanzen der DMT sind immunmodulatorische oder –suppressive Eigenschaften, die MS-Schüben vorbeugen, das Voranschreiten der Erkrankung verhindern und die ursächlichen pathologischen Prozesse der Erkrankung positiv beeinflussen sollen (Wingerchuk and Weinshenker, 2016).

Im Folgenden ist eine Auswahl an aktuell gebräuchlichen Medikamenten mit ihren Wirkmechanismen und wichtigsten Eigenschaften zusammengestellt (Finkelsztejn, 2014; Wingerchuk and Weinshenker, 2016; Bjelobaba et al., 2017, Goodman et al., 2019) .

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkmechanismus	Applikation +Dosierung	Nebenwirkungen
Beta-Interferone 1A: (Avonex®, Rebif®) 1B: (Betaseron/Beta- feron®, Extavia®) Pegyliertes 1B: (Plegridy®)	Immunmodulatoren, verhindern Antigenpräsentation, vermindern T-Zell- Produktion	<u>Avonex</u> : 30µg i.m. pro Wo.  <u>Rebif</u> : 22 o.44µg s.c. 3x pro Wo.  <u>1B</u> : je 250µg s.c. alle 2d.  <u>Plegridy</u> : s.c. alle 2 Wo.	Grippeähnliche Symptome, Hepatitis
Glatirameracetat (Copaxone®)	Immunmodulator, unterstützt die Verschiebung von TH1 zu TH2-Zellen	20 mg s.c. tgl. o. 40 mg 3x pro Wo.	Lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle
Natalizumab (Tysabri®)	monoklonaler Antikörper, hemmt Migration von T- Zellen über die Blut-Hirn- Schranke	300 mg i.v. alle 4 Wo.	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) v.a. bei Seropositivität mit dem JC-Virus
Fingolimod (Gilenya®)	Antagonist am Sphingosin-1- phosphat-Rezeptor, vermindert Lymphozyten- migration aus Lymphknoten	0,5 mg oral tgl.	Herpesvirusinfektionen, Bradykardie bei 1. Gabe
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Monoklonaler Antikörper gegen CD52, entfernt B- u. T-Zellen aus der Zirkulation	12 mg i.v. für 5 Tage im 1. Jahr; 12 mg i.v. für 3 Tage im 2. Jahr	Infusionsreaktionen, Schilddrüsenerkrankungen, Thrombozytopenie
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	Immunmodulator, Mechanismus nicht vollständig verstanden, antioxidativ	240 mg oral 2x tgl.	Flush, Beschwerden des Gastrointestinal-Trakts, Lymphozytopenie, Erhöhung der Leberenzyme
Teriflunomid (Aubagio®)	Hemmung der Pyrimidinsynthese = Immunezellproliferation	14 mg oral tgl.	Lymphopenie, Erhöhung der Leberenzyme, Übelkeit, Parästhesien, Teratogenität
Mitoxantron (Novantron®, Ralenova®)	Immunsuppressivum  (auch bei SPMS)	12 mg/m <sup>2</sup> KO i.v. alle 3 Mo. (Gesamtdosis max. 108mg/m <sup>2</sup> )	Kardiotoxizität, Leukämie, Amenorrhoe, Beschwerden des Gastrointestinal-Trakts
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Monoklonaler Antikörper gegen CD25, entfernt pos. B-Zellen  (auch bei SPMS u. PPMS)	600 mg i.v. alle 6 Mo.	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen
Siponimod (Mayzent®)	Spingosien-1-Phosphat- Rezeptor-Modulator  (bei SPMS)	2 mg oral tgl.	Kopfschmerzen, Lymphopenie, respiratorische Infekte

Tabelle 3: Medikamente zur verlaufsmodifizierenden Therapie

Als ergänzende Maßnahme zu oben genannten verlaufsmodifizierenden Therapeutika nehmen viele Patienten einmal wöchentlich ein Vitamin D-Präparat zu sich. Vitamin D gilt als antiinflammatorischer und anti-autoimmuner Mediator mit Rezeptoren auf verschiedenen Immunzellen und im ZNS, sodass es an vielen Prozessen auf neuronaler Ebene beteiligt ist. Zwar konnte der positive Einfluss auf die Multiple Sklerose in Studien bisher nicht direkt belegt werden, doch ist im Umkehrschluss bewiesen, dass ein niedriger Vitamin D-Spiegel im Blut ein höheres Risiko für einen schwereren Krankheitsverlauf darstellt und die Wirkung von Interferon beta einschränkt (Bjelobaba et al., 2017).

### **1.7.3 Symptomatische Therapie und zusätzliche Maßnahmen**

Neben der akuten Schubtherapie und der verlaufsmodifizierenden Therapie ist es wichtig, MS-Patienten auch symptomatisch zu behandeln, um ihre Lebensqualität zu erhöhen und ihre Teilhabe am Alltag zu sichern. Da das Spektrum an Symptomen bei MS sehr breit ist und von den unterschiedlichsten motorischen Beschwerden über Fatigue, Schmerzen und Blasenstörungen bis hin zu kognitiven Einschränkungen reicht, können an dieser Stelle nicht alle Optionen an Therapiemöglichkeiten aufgezeigt werden.

Als wichtigste Pfeiler der symptomatischen Therapie sind aber die Physio- und Ergotherapie zu nennen, die helfen, vor allem motorische Einschränkungen abzumildern. Ergänzend können Rehabilitationsprogramme in Anspruch genommen werden und den Patienten eine gesunde Lebensweise mit viel Bewegung angeraten werden. Auch kann grundlegend unterstützend medikamentös mit zum Beispiel antispastischen Mitteln (Baclofen, Tizanidin) behandelt werden. Des Weiteren kann die Psychotherapie eine wichtige Hilfe dabei sein, das Leben mit der Erkrankung anzunehmen und Kompensationsstrategien zu entwickeln (Gold, 2012, ergänzt 2014).

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

Grundlage dieser Arbeit ist die Auswertung zweier MS-Patientenkollektive, die sich hinsichtlich der Schwere ihrer Krankheitsverläufe unterscheiden. Die schwer betroffene Gruppe ist dabei durch einen EDSS-Wert von 3 oder höher definiert. Demgegenüber haben die Patienten der leicht betroffenen Gruppe einen EDSS von 3 noch nicht erreicht (siehe 3.1).

Ziel dieser Arbeit ist es nun, diese zwei in sich homogenen Patientenkollektive miteinander zu vergleichen und herauszuarbeiten, ob sich die subjektiv sehr unterschiedlich stark beeinträchtigten Patientengruppen auch hinsichtlich objektiver Parameter unterscheiden lassen.

Dabei werden folgende Hypothesen genauer beleuchtet:

1. Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf unterscheiden sich neben dem EDSS auch in anderen klinischen Parametern (Alter, Dauer der Erkrankung, Liquorbefunde, Verlaufsform) von leichter betroffenen Patienten.
2. Bei der schwer betroffenen Patientengruppe lassen sich mehr neuropsychologische Einschränkungen nachweisen.
3. Das schwer betroffene Patientenkollektiv weist eine höhere kernspintomographische Läsionslast als die leicht betroffene Gruppe auf sowie abweichende Hirnvolumina.

Auch stellt sich die Frage nach möglichen Korrelationen zwischen den drei Hauptpfeilern dieser Arbeit (Klinik, Neuropsychologie und MRT).

4. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere der klinischen Manifestation (EDSS) und der Schwere der Neuropsychopathologie?
5. Gibt es eine Korrelation zwischen den generierten Hirnvolumina und den entsprechenden Läsionslasten in der Bildgebung?
6. Korreliert eine höhere Anzahl an Läsionen im MRT mit einem schwereren Krankheitsverlauf (EDSS)? Hängt der erreichbare EDSS mit den bestimmten Hirnvolumina zusammen?
7. Geht eine höhere Läsionslast im MRT mit mehr kognitiven Einschränkungen in der neuropsychologischen Testung einher? Gibt es auch einen Zusammenhang zu den Hirnvolumina?

Des Weiteren soll diese Arbeit einen Beitrag dazu leisten, ein System der semiautomatisierten quantitativen Analyse der MS-Läsionslast im MRT zu etablieren und dessen Potential zu zeigen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Ethikvotum

Ein Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Regensburg lag zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung und -untersuchung vor. Dieses trägt die Nummer 14-101-0050.

### 3.2 Patientenkollektiv

Die Grundlage für die Zusammenstellung des schwer betroffenen Patientenkollektivs boten die Patienten, die zwischen Mai und Dezember 2016 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum stationär behandelt wurden oder sich in der dortigen MS-Ambulanz vorstellten. Der behandelnde Arzt Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert wählte diejenigen Patienten für die Studie aus, bei denen eine klinisch gesicherte MS nach den McDonald-Diagnosekriterien vorlag und die bereits von einem Schweregrad nach EDSS gleich 3 oder höher betroffen waren sowie einen schweren Krankheitsverlauf aufwiesen.

Im Anschluss an die klinische Untersuchung und Erfassung der Patienten wurde möglichst zeitnah ein Termin zur Kernspintomographie des Schädels an der Universitätsklinik Regensburg im 3-Tesla-MRT vereinbart. So konnten anfangs insgesamt 11 Patienten für diese Studie rekrutiert werden, welche im Folgenden als Patientenkollektiv 1 (PK 1) zusammengefasst werden.

Des Weiteren wurden dem Hause und Prof. Dr. med. Dr. Weißert bereits bekannte MS-Patienten, die sich einer leicht betroffenen Kohorte mit einem EDSS kleiner 3 zuordnen ließen, gebeten, sich noch einmal klinisch vorzustellen und eine weitere kernspintomographische Untersuchung vom Schädel vornehmen zu lassen. Auf diese Weise konnte eine zweite Patientengruppe mit insgesamt 14 Personen zusammengestellt werden. Allerdings fielen bei der neurologischen Untersuchung drei Patienten durch eine Verschlechterung der Symptomatik und so einem EDSS höher 3 auf, sodass diese die Einschlusskriterien nicht länger erfüllten und ausgeschlossen werden mussten. Die verbleibenden 11 Patienten werden im Folgenden als Patientenkollektiv 2 (PK 2) zum Vergleich herangezogen.

### **3.3 Patientenparameter und neurologischer Status**

Um ein möglichst umfangreiches Bild von den einzelnen Patienten zu gewinnen, wurden Patientenakten des Bezirksklinikums Regensburg sowie frühere Arztbriefe herangezogen und gegebenenfalls die Patienten direkt kontaktiert. So konnten Daten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstmanifestation (EM) und Diagnosestellung (ED) sowie Einteilung nach ICD10 und EDSS gewonnen werden. Gleichfalls wurden etwaige Komorbiditäten sowie die Befunde von Liquor- und elektrophysiologischer Diagnostik übernommen.

Die neurologische Untersuchung zur aktuellen Einschätzung der Patienten wurde von Herrn Prof. Dr. med. Dr. Weißert zum Teil in meinem Beisein vorgenommen. Neben einer ausführlichen Anamnese zum aktuellen Befinden und der derzeitigen Situation der Patienten wurden diese ausführlich neurologisch untersucht. Dabei wurden alle wichtigen Funktionssysteme angefangen bei den Hirnnerven, über Motorik und Muskelkraft, Gleichgewicht und Koordination bis hin zur Sensibilität und dem Reflexstatus berücksichtigt und getestet.

Kollektiv	Patient	Geschlecht (m./w.)	Alter (in Jahren)	EM (in Jahren)	ED (in Jahren)	Dauer (in Jahren)	ICD10	EDSS	OKB (pos./neg.)
PK1	P01	m	51	27	27	24	SPMS	6,0	Pos
PK1	P02	w	43	21	24	22	SPMS	6,5	Pos
PK1	P03	m	56	37	38	19	SPMS	6,0	Pos
PK1	P04	w	69	46	46	23	PPMS	8,0	Pos
PK1	P05	m	65	47	48	18	SPMS	6,5	Pos
PK1	P06	m	57	43	43	14	SPMS	6,0	Pos
PK1	P07	w	51	40	40	11	RRMS	6,5	Pos
PK1	P08	m	67	49	49	18	SPMS	7,5	Pos
PK1	P09	w	64	46	50	18	SPMS	6,5	Pos
PK1	P10	m	36	20	24	16	RRMS	3,5	Pos
PK1	P11	w	54	36	39	18	SPMS	5,0	Pos
PK2	P12	w	41	25	25	16	RRMS	0,0	Pos
PK2	P13	w	45	23	28	22	RRMS	1,5	Unbekannt
PK2	P14	w	47	22	30	25	RRMS	0,0	Pos
PK2	P15	w	57	39	39	18	RRMS	0,0	Pos
PK2	P16	w	62	23	33	39	RRMS	1,5	Pos
PK2	P17	w	58	25	47	23	RRMS	2,5	Pos
PK2	P18	w	34	16	16	18	RRMS	2,0	Pos
PK2	P19	w	46	24	24	22	RRMS	2,0	Unbekannt
PK2	P20	w	46	30	33	16	RRMS	1,5	Pos
PK2	P21	w	38	22	23	16	RRMS	0,0	Pos
PK2	P22	w	57	24	54	33	RRMS	2,5	Pos

Tabelle 4: Übersicht klinische Patientenparameter

### 3.4 Neuropsychologie

Die neuropsychologische Testung der Patienten wurde von Dr. Susanne Schwab-Malek und Dr. Ralf Lürding, beide Neuropsychologen der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg, durchgeführt. Die dazu herangezogenen Tests erfüllen die notwendigen Standards und decken alle wichtigen kognitiven Funktionssysteme ab (Engel et al., 2005):



### Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit:

- Allgemeines Wissen
- Allgemeines Verständnis
- Gemeinsamkeiten Finden
- Zahlen Symbol Test
- Bilder Ergänzen
- Mosaik Test

### Lernen und Gedächtnis:

- Wechsler Logical Memory; sofortiger Abruf, Abruf nach 30 min
- Rey Complex Figure Retention
- Zahlenspanne vorwärts und rückwärts
- Corsi Blockspanne

### Aufmerksamkeit und Konzentration:

- Trail Making Test B
- Zahlen Symbol Test
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung; ohne Vorwarnung, mit Vorwarnung, phasische Alertness

### Visuoperzeption und Visuokonstruktion:

- Rey Complex Figure Copy
- Mosaik Test
- Bilder Ergänzen
- Trail Making Test A

### Problemlösen und Sprache:

- Gemeinsamkeiten Finden
- Semantische Wortflüssigkeit
- Lexikalische Wortflüssigkeit

Um eine Vergleichbarkeit der neuropsychologischen Testergebnisse herzustellen und Alterseffekte auszugleichen, wurden die Rohwerte der Tests in z-Werte

umgewandelt. Der z-Wert gibt bei einem Erwartungswert von 0 die Standardabweichungen von der mittleren Leistung der Altersvergleichsgruppe an.

Die Einstufung der Testergebnisse anhand der z-Werte erfolgt folgendermaßen:

- bis -2,5                    defizitär
- -2,5 bis -1,5            grenzwertig
- -1,4 bis -0,7            schwach-normal
- -0,6 bis +0,6            durchschnittlich
- +0,7 bis +1,4            gut-durchschnittlich
- +1,5 bis +2,4            überdurchschnittlich
- über +2,4                weit überdurchschnittlich

### **3.5 MRT-Auswertung**

Die im 3-Tesla-MRT der Universitätsklinik Regensburg generierten Datensätze der zerebralen Bildgebung wurden Herrn Dr. Wilhelm Malloni, Mitarbeiter am Institut für Psychologie der Universität Regensburg, übergeben. Dieser nutzte zur Auswertung der Rohdaten Algorithmen und ein System zur semiautomatisierten quantitativen Analyse der MS-Läsionslast.

Die zur Auswertung benötigten Vorgänge und Teilschritte werden im Folgenden vereinfacht dargestellt. So wurden zunächst die kernspintomographischen Sequenzen T1, T2 und DIR herangezogen und durch Anpassungsvorgänge abgeglichen und zur Deckungsgleichheit gebracht. Hieraus konnte nun das Gesamthirnvolumen (TIV) berechnet werden. Dieses wiederum konnte im nächsten Schritt unter Zuhilfenahme der Software SPM12 (statistical parametric mapping, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)) in die Volumina für den intrazerebralen Liquor (CSF), die weiße (WM) und die graue Substanz (GM) aufgeteilt werden. Im Anschluss wurden Standardvorlagen für die drei Volumina dem subkortikalen Atlas beziehungsweise MNI-Space entnommen und auf die jeweiligen Daten unserer Patienten übertragen. Durch eine erneute Rückübertragung der jeweiligen Volumenvorlage unserer Patienten auf die Standardvorlage (inverse Anpassung) konnte aus der Differenz die Läsionslast der jeweiligen Substanz bestimmt werden. Hierbei wurde das Prinzip der Kontravalenz, im Englischen bekannt als XOR (exclusive or), angewendet, sodass MRT-Areale nur dann als Läsion gewertet wurden, wenn sie sich von der Vorlage unterschieden.

Die Läsionslasten wurden zum Teil aus einzelnen oder aber aus einer Kombination zweier MRT-Sequenzen generiert. Viele der genannten Arbeitsschritte wurden mehrmals durchgeführt und gemittelt (Resampling), um etwaige Berechnungsfehler auszugleichen.

Im Ergebnis konnten so absolute Werte für die Volumina und die Läsionslasten in  $\text{cm}^3$  und für die Breite der Hirnrinde (cortical thickness) in mm gewonnen werden. Bis auf den Referenzwert des Gesamthirnvolumens konnten die übrigen Volumina und die Läsionslasten ins Verhältnis zum TIV gesetzt und so auf Prozentwerte normalisiert werden.

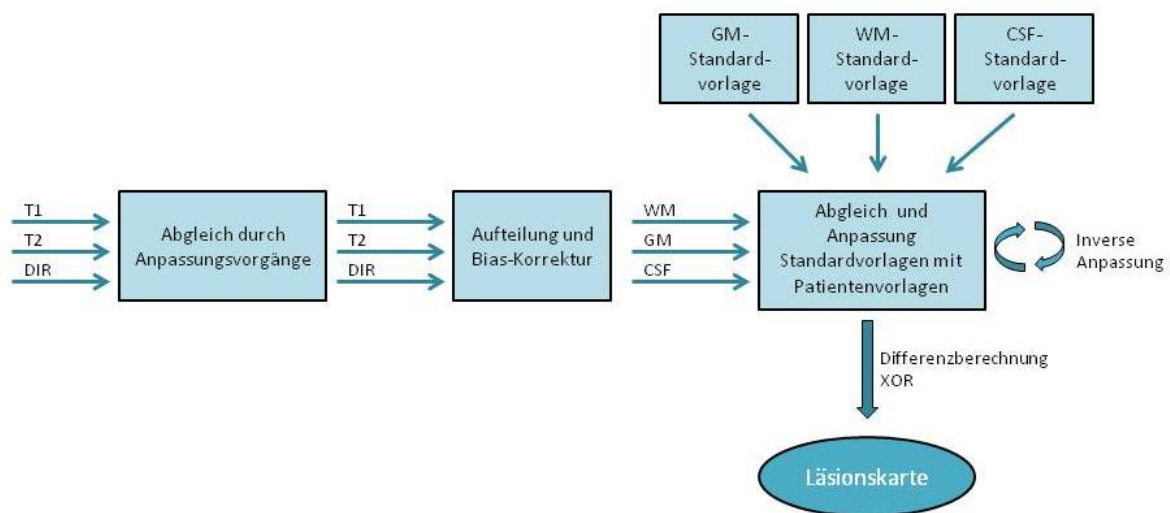


Abbildung 1: Algorithmus der MRT-Auswertung

### 3.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung und Analyse der gesammelten Daten wurde die Statistiksoftware IBM SPSS-Statistics in der Version 24 herangezogen.

Zur besseren Übersicht und Veranschaulichung der Ergebnisse wurden zu Beginn die Mittelwerte der einzelnen erhobenen Parameter berechnet und zusammen mit der jeweiligen Standardabweichung (SD) und der Anzahl der gültigen Werte pro Parameter (N) angegeben. Auch Minimal- und Maximalwert sind aufgelistet. Hierbei wurden die zwei Patientenkollektive unabhängig voneinander betrachtet und zur besseren Vergleichbarkeit direkt gegenüber gestellt.

Für die weiteren statistischen Untersuchungen wurden jeweils nicht parametrische Testverfahren gewählt, da diese unabhängig von der Verteilung der Daten bei kleinen Stichproben die geeignetere Methode darstellen. Dabei wurde auf Kosten der Teststärke der Schwerpunkt darauf gelegt, konservativeren Ansprüchen gerecht zu werden und die Standfestigkeit der gewonnenen Ergebnisse zu garantieren.

Folglich wurde zum Mittelwertvergleich zwischen den beiden Patientenkollektiven der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test (MWU) genutzt. War dieser unter einem Niveau von  $p \leq 0,05$  signifikant, konnte die Nullhypothese, die besagt, dass die Mittelwerte der beiden Patientengruppen identisch seien, abgelehnt werden.

Um Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern der drei Pfeiler Klinik, Neuropsychologie und MRT aufzudecken, wurden zunächst die Patientenkollektive 1 und 2 zu einer gemeinsamen Kohorte zusammengefasst. Grund dafür ist die eingegrenzte Variabilität der Daten in der jeweiligen Gruppe. Beide Kollektive für sich sind aufgrund des Auswahlkriteriums des EDSS in sich sehr homogen, decken zusammengefasst aber eine größere Spannweite an Ergebnissen ab, sodass Zusammenhänge für die Erkrankung Multiple Sklerose als Ganzes festgestellt werden können. Konkret wurde demnach die nicht parametrische Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, die die Ränge der Testvariablen in einen linearen Zusammenhang bringt und die Richtung des Zusammenhangs (-1 bis +1) angibt. Auch hier wurde auf das Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  getestet.

Um falsch negative Testergebnisse auszuschließen, wurde im Einzelfall zusätzlich zur Korrelation nach Spearman auch der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet, da dieser als parametrischer Test eine höhere Teststärke aufweist.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Daten

Im Folgenden werden nun die klinischen Daten der zwei Patientengruppen quantitativ und qualitativ dargestellt und untereinander verglichen.

Der zeitliche Bezugspunkt ist hierbei der Stand von Ende 2017.

#### 4.1.1 Alter und Dauer der Erkrankung

Die Patienten des PK 1, also die der schwer betroffenen Gruppe, sind im Durchschnitt 56 Jahre alt mit einer Spanne von 36 bis 69 Jahren. Ihre MS manifestierte sich zwischen dem 20. und 49. Lebensjahr, im Schnitt aber mit 37 Jahren. Dies führt zu einer mittleren Erkrankungsdauer von 18 Jahren (jetziges Alter abzüglich des Alters bei Erstmanifestation). Die Diagnosestellung erfolgte im Durchschnitt jedoch erst rund 2 Jahre später mit 39 Jahren.

Demgegenüber ist die Vergleichsgruppe PK 2 mit einem mittleren Lebensalter von 48 Jahren fast 10 Jahre jünger. Bemerkenswert ist auch, dass hier die Erstmanifestationen mit 25 Jahren und die Erstdiagnosen mit 32 Jahren deutlich früher auftraten. So ist die mittlere Erkrankungsdauer mit 23 Jahren etwas länger als bei PK1. Zu PK2 muss noch gesagt sein, dass zwei der elf Patienten den Beginn ihrer Erkrankung nicht mehr erinnern konnten. In diesem Fall wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung annäherungsweise auch als Erstmanifestation angenommen.

(Angabe in Jahren)	PK 1					PK 2				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	11	36	69	<b>55,73</b>	10,29	11	34	62	<b>48,27</b>	9,06
Alter bei Erstmanifestation	11	20	49	<b>37,45</b>	10,46	11	16	39	<b>24,82</b>	5,74
Alter bei Erstdiagnose	11	24	50	<b>38,91</b>	9,81	11	16	54	<b>32,00</b>	11,09
Dauer der Erkrankung	11	11	24	<b>18,27</b>	3,82	11	16	39	<b>22,55</b>	7,46

Tabelle 5: Klinische Daten: Alter und Dauer der Erkrankung

## 4.1.2 Geschlecht

Im Patientenkollektiv 1 sind von den 11 eingeschlossenen Patienten 4 männlich (36%) und 7 weiblich (64%). In der Gruppe der leichtbetroffenen Patienten (Patientenkollektiv 2) ist die Verteilung männlich zu weiblich mit 1 zu 10 extremer.

	PK1		PK2	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	4	36%	1	9%
Weiblich	7	64%	10	91%
Verhältnis (m:w)	4:7	-	1:10	-

Tabelle 6: Klinische Daten: Geschlechterverteilung

## 4.1.3 Klinische Verlaufsformen

Das Patientenkollektiv 1 zeichnet sich durch schwere Verläufe der MS aus, was sich auch darin zeigt, dass lediglich 2 Patienten (18%) einem schubförmig remittierendem Verlauf zuzuordnen sind. Bei den übrigen 9 Patienten (82%) schreitet die Erkrankung dagegen bereits chronisch progredient voran, ist jedoch wiederum bei 8 von ihnen (73%) aus einer RRMS hervorgegangen und lediglich ein Verlauf (9%) ist als primär chronisch progredient dokumentiert.

Demgegenüber steht die leicht betroffene Patientengruppe, dessen Mitglieder zu 100% einem schubförmig remittierenden Verlauf zugeordnet werden können.

	PK1		PK2	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
RRMS	2	18,2%	11	100%
SPMS	8	72,7%	-	-
PPMS	1	9,1%	-	-

Tabelle 7: Klinische Daten: Verlaufsform der MS

#### 4.1.4 Nachweis Oligoklonaler Banden im Liquor

Im Patientenkollektiv 1 konnten zu 100% oligoklonale Banden im Liquor nachgewiesen werden.

Bei den Patienten der leicht betroffenen Gruppe ist der positive Nachweis für 82% (9 Patienten) dokumentiert. Allerdings konnte bei einer Patientin die damalige Liquordiagnostik nicht verwertet werden und eine weitere lehnte die Punktion von sich aus ab, sodass der Status der OKBs für diese 2 Patienten (18%) unbekannt bleibt und auch hier die Testung auf OKBs für alle untersuchten Patienten wie in PK1 positiv ist.

Nachweis OKBs	PK1		PK2	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Ja	11	100%	9	82%
Nein	-	-	-	-
Unbekannt	-	-	2	18%

Tabelle 8: Klinische Daten: Oligoklonale Banden (OKBs) im Liquor

#### 4.1.5 Klinik und EDSS

Bei dem Einschlusskriterium eines EDSS-Werts über 3 für das Patientenkollektiv 1 ergibt sich für diese Gruppe ein mittlerer EDSS von 6,1. Allerdings reicht die Spanne von 3,5 bis 8,0 und ist so mit einer großen Varianz der klinischen Symptomatik verbunden. So sind zwar alle Patienten in ihrer Mobilität bereits stark eingeschränkt, doch bedeutet dies beispielsweise für einen Patienten mit einem EDSS von 4,0 eine maximale Gehstrecke von 500m ohne Hilfsmittel, während Patienten mit höheren Werten bereits auf einen Rollator oder Rollstuhl angewiesen sind. Den Patienten des PK 1 ist jedoch allen gemein, dass sie eine Halbseitenschwäche mit spastisch-ataktischem Gangbild zeigen, unter Feinmotorik- und Sensibilitätsstörungen leiden und unterschiedlich stark auch von Fatigue und Urge-Symptomatik betroffen sind.

Demgegenüber steht das PK 2, dessen mittlerer EDSS bei 1,2 liegt. Hier reicht die Spanne von 0 bis 2,5, was bedeutet, dass einige Patienten zwischen den Schüben keine bleibende neurologische Symptomatik zurückbehalten und wieder völlig

beschwerdefrei werden. Aber auch die übrigen Patienten dieser Gruppe sind nur von leichten Einschränkungen betroffen, zu denen Schwindel, milde Fatigue, leichte Muskelschwächen und Fallneigungen gehören.

	PK 1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
EDSS	11	3,5	8,0	<b>6,1</b>	1,19	11	0	2,5	<b>1,2</b>	1,03	0,000

Tabelle 9: Klinische Daten: EDSS

## 4.2 Neuropsychologie

Insgesamt liegen für 10 der 11 Patienten des PK 1 neuropsychologische Daten vor, auch wenn aus Gründen der Erschöpfung zum Teil nicht immer alle Subtests durchgeführt werden konnten. Sofern die Patienten öfter als einmal neuropsychologisch untersucht wurden, ist jeweils die neueste Testung herangezogen worden. So wurden die Daten im Zeitraum vom 28.4.2016 bis zum 15.12.2016 erhoben.

Für das PK 2 verhält es sich ganz ähnlich. Hier wurde auch jeweils die aktuellste neuropsychologische Diagnostik betrachtet und es konnten für alle 11 Patienten Daten gewonnen werden. Die Datenerhebung liegt hier mit einem Zeitraum vom 07.08.2015 bis zum 06.04.2016 etwas länger zurück.

Wie im Methodenteil unter 3.3. beschrieben, werden die Testergebnisse als z-Werte angegeben. Dabei stehen die Werte von -1,4 bis +1,4 für schwach-normale, durchschnittliche bis hin zu gut durchschnittlichen Leistungen und besagen, dass sich die Testergebnisse der untersuchten Patienten nicht bedeutend von denen gesunder Kontrollen unterscheiden. Somit wird im Folgenden vor allem auf Werte unter -1,4 und über +1,4 eingegangen, da diese einen signifikanten Unterschied zwischen den MS-Patienten und gesunden Probanden belegen (Nelson et al., 2011). Testergebnisse einzelner Patienten, die mehr als 3 Standardabweichungen vom Erwartungswert abwichen, wurden für die statistischen Tests auf -3 bzw. +3 gesetzt. Die Begründung dafür findet sich in der Gauß'schen Normalverteilung, bei der 99,73% aller Werte im Bereich zwischen -3 und +3 Standardabweichungen liegen, sodass außerhalb dieser Spanne die Größe der Abstände zwischen den z-Werten



nicht sicher benennbar sind und es sich daher nicht ohne mögliche Fehler rechnen lässt.

#### **4.2.1 Auswertung der Tests unter Zuordnung zu den kognitiven Funktionssystemen**

Im Folgenden werden die einzelnen Tests ihren neuropsychologischen Funktionssystemen zugeordnet dargestellt. Es wird jeweils der Mittelwert der zwei Patientenkollektive aufgezeigt sowie der Minimal-, der Maximalwert und die Standardabweichung, um den zum Teil interindividuell größeren Leistungsunterschieden innerhalb einer Gruppe gerecht zu werden.

Zusätzlich wurde mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test untersucht, ob sich die Mittelwerte des PK1 von denen des PK2 signifikant unterscheiden.

##### Lernen und Gedächtnis

Unter der Überschrift Lernen und Gedächtnis werden 6 Subtests (Wechsler Logical Memory mit Abruf sofort und nach 30min, Rey Complex Figure Retention, Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Corsi Blockspanne) zu einer Funktionseinheit zusammen gefasst.

Bei der Auswertung des PK1 sind besonders zwei Tests auffällig geworden, während die Ergebnisse der anderen vier nicht oder nur wenig von den Erwartungswerten an ein Normalkollektiv abwichen. Mit den z-Werten -1,88 und -2,02 schnitt das PK 1 sowohl beim sofortigen Abruf des Wechsler Logical Memory Tests als auch beim Abruf nach 30 Minuten je etwa zwei Standardabweichungen schlechter ab als die gesunde Altersvergleichsgruppe. Dies zeigt, dass schwer an MS erkrankte Patienten durchaus in ihrem Erinnerungsvermögen deutlich eingeschränkt sein können, dies aber zumindest in vier der sechs Tests noch gut kompensieren können.

Demgegenüber erreicht das PK 2 im Mittel durchschnittliche Testergebnisse im Bereich Lernen und Gedächtnis, die im Vergleich zur Normalbevölkerung keine Auffälligkeiten zeigen. Allerdings gibt es auch in dieser leicht betroffenen Gruppe Einzelfälle, die bereits in diesem Krankheitsstadium Defizite zeigen. Dies ist an den minimalen Testergebnissen für die Wechsler Tests von -2,3 und -2,7 bei aber geringen Standardabweichungen von 0,80 und 0,87 nachzuvollziehen.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten des PK1 und des PK2 zeigt der Mann-Whitney-U-Test für die zwei Wechsler Tests sowie die Zahlenspanne rückwärts. Die Ergebnisse der anderen drei neuropsychologischen Tests dieser Kategorie, die sich ohnehin nur wenig voneinander unterscheiden, könnten auch zufällig so verteilt sein.

Test	PK1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
Wechsler Logical Memory; sofortiger Abruf	10	-3,0	1,0	<b>-1,88</b>	1,21	11	-2,3	0,6	<b>0,58</b>	0,87	<b>0,008</b>
Wechsler Logical Memory; Abruf nach 30 min	10	-3,0	0,3	<b>-2,02</b>	1,08	11	-2,7	0,0	<b>-0,56</b>	0,80	<b>0,010</b>
Rey Complex Figure Retention	9	-1,7	0,7	<b>-0,78</b>	0,84	11	-1,6	1,0	<b>-0,06</b>	0,70	0,056
Zahlenspanne vorwärts	10	-2,1	1,5	<b>0,00</b>	1,28	11	-0,4	1,5	<b>0,67</b>	0,70	0,197
Zahlenspanne rückwärts	10	-1,5	1,2	<b>-0,57</b>	0,84	11	-0,9	1,2	<b>0,21</b>	0,79	<b>0,024</b>
Corsi Blockspanne	9	-3,0 (-3,2)	0,6	<b>-1,03</b>	1,12	11	-1,2	0,8	<b>-0,24</b>	0,84	0,152

Tabelle 10: Neuropsychologie: Lernen u. Gedächtnis

### Aufmerksamkeit und Konzentration

Die Kategorie Aufmerksamkeit und Konzentration subsummiert die Tests Trail Making Test B, Zahlen Symbol Test sowie die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (ohne Vorwarnung, mit Vorwarnung, phasische Alertness).

Das PK 2 zeigt für dieses Funktionssystem keine Auffälligkeiten. Die mittleren z-Werte der einzelnen Tests bewegen sich in engem Abstand (-0,46 bis 1,10) um den Erwartungswert 0 und es ergibt sich somit kein Anhalt für Defizite. Ganz im Gegenteil scheinen einige der leicht betroffenen Patienten sogar noch überdurchschnittliche Testergebnisse erreichen zu können (z.B. Maximum im Zahlen Symbol Test = 2,7), wobei hier die Standardabweichung von 1,08 eine größere Bandbreite der Leistungen anzeigt.

Im Gegensatz dazu weicht das PK1 erneut deutlich vom Durchschnitt der Normalbevölkerung ab. Bei dreien der fünf Tests zeigt es mit -1,99, -1,66 und -1,54 grenzwertig bis defizitäre Leistungen und auch in den anderen beiden Tests gehen die Ergebnisse nicht über schwach normale Werte hinaus.

So unterscheiden sie sich mit Ausnahme der phasischen Alertness nach Mann-Whitney-U auch signifikant von denen des PK2 und es ist davon auszugehen, dass die Kognition hinsichtlich Aufmerksamkeit und Gedächtnis zwar am Anfang der Erkrankung kaum beeinträchtigt ist, dafür aber in einem fortgeschrittenerem Krankheitsstadium größere Defizite aufweist.

Test	PK1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
Trail Making Test B	7	-3,0 (-4,6)	0,3	<b>-1,99</b>	1,47	11	-0,6	1,9	<b>0,84</b>	0,84	<b>0,001</b>
Zahlen Symbol Test	7	-3,0	0,0	<b>-1,66</b>	1,11	11	-0,7	2,7	<b>1,10</b>	1,08	<b>0,000</b>
Reaktion ohne Vorwarnung	7	-2,5	1,0	<b>-1,54</b>	1,18	11	-1,0	0,5	<b>-0,27</b>	0,53	<b>0,011</b>
Reaktion mit Vorwarnung	7	-2,1	2,1	<b>-1,17</b>	1,54	11	-1,3	0,1	<b>-0,52</b>	0,50	<b>0,044</b>
Phasische Alertness	7	-1,7	0,8	<b>-0,85</b>	0,87	11	-1,3	0,5	<b>-0,46</b>	0,55	0,126

Tabelle 11: Neuropsychologie: Aufmerksamkeit u. Konzentration

### Visuoperzeption und Visuokonstruktion

Die vier Tests Rey Complex Figure Copy, Mosaik Test, Bilder ergänzen und Trail Making Test A sind zusammengenommen ein Maß für die Visuoperzeption und -konstruktion.

Die Patienten des PK1 erbrachten bei der Bearbeitung der Tests eine stark eingeschränkte Leistung. Lediglich beim Mosaik Test können die Werte noch als schwach normal eingestuft werden (-1,20), wohingegen die drei anderen Testungen grenzwertige Leistungen mit jeweils an die zwei Standardabweichungen (-1,92, -1,93, -1,49) zum Normalkollektiv ergaben. Auffällig sind auch Ausreißer einzelner Patienten, deren Testergebnisse zum Teil bis zu z-Werten von -5,7 reichten bei Standardabweichungen von 1 und größer. So muss bei schwerem Krankheitsverlauf

der MS bei individuellen Schwankungen doch mit größeren kognitiven Defiziten auf dem Gebiet der Visuoperzeption und -konstruktion gerechnet werden.

Die Testergebnisse des PK2 liegen dagegen überwiegend im schwach bis gut durchschnittlichen Bereich. Eine Ausnahme bildet der Mittelwert von -1,58 für den Rey Complex Figure Copy Test, der eine grenzwertige Leistung nachweist. Dieser Test gehört zu den sensitivsten unter den verwendeten neuropsychologischen Tests und erfasst bereits kleinste Unsicherheiten in der Untersuchungsausführung, die auch nur leicht betroffene Patienten nicht ohne Weiteres kaschieren beziehungsweise kompensieren können. So besteht nach Mann-Whitney-U hierfür auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkollektiven im Gegensatz zu den anderen drei Tests dieser Kategorie.

Test	PK1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
Rey Complex Figure Copy	9	-3,0 (-4,9)	0,5	<b>-1,92</b>	1,15	11	-3,0	0,2	<b>-1,58</b>	1,17	0,503
Mosaik Test	7	-2,0	0,3	<b>-1,20</b>	0,90	11	-1,0	2,3	<b>0,46</b>	0,93	<b>0,003</b>
Bilder Ergänzen	8	-3,0	0,3	<b>-1,93</b>	1,04	11	-1,7	0,7	<b>-0,76</b>	0,89	<b>0,007</b>
Trail Making Test A	8	-3,0 (-5,7)	1,1	<b>-1,49</b>	1,52	11	-0,1	1,6	<b>0,72</b>	0,59	<b>0,001</b>

Tabelle 12: Neuropsychologie: Visuoperzeption u. Visuokonstruktion

### Problemlösen und Sprache

Die Kategorie Problemlösen und Sprache beinhaltet die drei Tests Gemeinsamkeiten Finden, Semantische Wortflüssigkeit sowie Lexikalische Wortflüssigkeit.

Hierbei zeigte das PK2, in dem alle drei Tests im Mittel mit durchschnittlichem Erfolg bearbeitet wurden, erneut, dass die kognitiven Leistungen bei leichterem Krankheitsverlauf noch stabil bleiben können.

Die Testergebnisse des PK1 lagen jedoch auch in dieser Kategorie im grenzwertig defizitären Bereich. Mit Werten von -1,48 über -1,50 bis hin zu -1,99 wichen sie deutlich vom Erwartungswert an gesunde Probanden ab, was zeigt, dass Aufgaben des Problemlösens und der Sprache bei fortgeschrittener Erkrankung nur unzureichend gelöst werden können.

Die aufgezeigten Unterschiede zwischen PK1 und PK2 erweisen sich nach Mann-Whitney-U als signifikant.

Test	PK1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
Gemeinsamkeiten finden	10	-3,0	0,7	<b>-1,50</b>	1,28	11	-1,0	1,3	<b>0,31</b>	0,68	<b>0,002</b>
Semantische Wortflüssigkeit	9	-3,0	-0,6	<b>-1,99</b>	0,87	11	-1,2	2,0	<b>0,67</b>	0,96	<b>0,000</b>
Lexikalische Wortflüssigkeit	9	-3,0	-0,1	<b>-1,48</b>	0,76	11	-1,6	1,6	<b>0,27</b>	1,00	<b>0,000</b>

Tabelle 13: Neuropsychologie: Problemlösen u. Sprache

### Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Die übergeordnete Kategorie allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit fasst einzelne Tests aus den oben genannten Funktionssystemen zusammen. Diese sind Gemeinsamkeiten finden, Zahlen Symbol Test, Bilder ergänzen und der Mosaik Test. Hinzu kommen noch die bisher nicht vorgestellten Tests zum allgemeinen Wissen und Verständnis. Letztere zeigen für das PK1 schwach normale Werte mit jeweils etwa einer Standardabweichung zu Normalpersonen und für das PK2 durchschnittlich normale Werte.

Um eine übersichtlichere Aussage über die zwei Patientengruppen treffen zu können, wurde aus den Mittelwerten der einzelnen Tests der Durchschnitt berechnet. Für PK2 liegt dieser bei 0,24 und unterstreicht einmal mehr, dass MS-Patienten mit einem leichten Krankheitsverlauf bis auf individuelle Ausnahmen über eine durchschnittliche kognitive Leistungsfähigkeit verfügen.

Im Gegensatz dazu erreicht das PK1 im Mittel nur einen Testwert von -1,44 und zeigt somit schwach normale bis grenzwertige Leistungen auf dem Gebiet der Kognition. Bei einem schweren Krankheitsverlauf sind kognitive Einschränkungen folglich häufiger und Kompensationsmechanismen reichen im Mittel nicht aus, um bei den Tests durchschnittliche Leistungen erbringen zu können.

Tests	PK1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
Allgemeines Wissen	9	-2,3	0,0	<b>-1,16</b>	0,83	11	-1,7	1,0	<b>0,04</b>	0,91	<b>0,012</b>
Allgemeines Verständnis	10	-3,0	1,3	<b>-1,18</b>	1,32	11	-1,0	1,7	<b>0,29</b>	0,69	<b>0,005</b>
Gemeinsamkeiten finden	10	-3,0	0,7	<b>-1,5</b>	1,28	11	-1,0	1,3	<b>0,31</b>	0,68	<b>0,002</b>
Zahlen Symbol Test	7	-3,0	0,0	<b>-1,66</b>	1,11	11	-0,7	2,7	<b>1,10</b>	1,08	<b>0,000</b>
Bilder ergänzen	8	-3,0	0,3	<b>-1,93</b>	1,04	11	-1,7	0,7	<b>-0,76</b>	0,89	<b>0,007</b>
Mosaik Test	7	-2,0	0,3	<b>-1,20</b>	0,90	11	-1,0	2,3	<b>0,46</b>	0,93	<b>0,003</b>
				<b>-1,44</b>					<b>0,24</b>		

Tabelle 14: Neuropsychologie: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

### 4.3 Korrelation der Neuropsychologie mit dem EDSS

Um Zusammenhänge zwischen den einzelnen neuropsychologischen Tests und dem EDSS aufzuzeigen, wurden die Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson und Spearman berechnet. Da die zwei Patientenkollektive mit jeweils 11 Patienten relativ klein sind, wird im Folgenden der Schwerpunkt auf den konservativeren Test nach Spearman gelegt. Um allerdings falsch negative Ergebnisse nicht frühzeitig auszuschließen und die Aussagekraft des Tests nach Spearman zu stärken, wird die Korrelation zusätzlich nach Pearson berechnet.

Beide Korrelationskoeffizienten werden auf ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0.05$  getestet.

Korreliert man die neuropsychologischen Tests der zwei Patientenkollektive getrennt voneinander mit dem EDSS, finden sich bis auf vereinzelte Ausnahmen in einem der beiden Korrelationstests keine Zusammenhänge (vergleiche Anhang). Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Patientenkollektive jeweils in sich sehr homogen sind. Die EDSS-Werte von PK1 gruppieren sich um einen Mittelwert von 6,1 und die zugehörigen neuropsychologischen Testergebnisse liegen meist im schwach normalen bis grenzwertig defizitären Bereich. Im Gegensatz dazu zeigt PK2

insgesamt niedrige EDSS-Werte und meist keine Auffälligkeiten in der Neuropsychologie.

Vereinigt man die beiden Patientenkollektive allerdings zu einer größeren Gruppe an MS-Patienten, ergibt sich eine weite Spannweite an EDSS-Werten und neuropsychologischen Testergebnissen. Daraus ergibt sich eine sinnvollere Korrelationsanalyse, die einzig die EDSS-Werte mit den Ergebnissen der Neuropsychologie vergleicht ohne dabei die Schwere des jeweiligen Krankheitsverlaufs zu berücksichtigen.

Im Folgenden werden die Korrelationen letzterer Analyse nach neuropsychologischen Funktionssystemen gegliedert dargestellt.

### Lernen und Gedächtnis

In der Korrelationsanalyse nach Spearman konnte für die Tests zum Lernen und Gedächtnis kein signifikanter Zusammenhang mit den EDSS-Werten der Patienten nachgewiesen werden. Die anschließend durchgeführte Korrelation nach Pearson bestätigte dies Ergebnis für fünf der sechs Tests, sodass falsch negative Ergebnisse ausgeschlossen werden können. Für den Abruf des Wechsler Logical Memory Tests nach 30 Minuten ergab sich nach Pearson allerdings eine signifikante Korrelation von -0,468, sodass für die gezeigte Kohorte an Patienten ein Zusammenhang angenommen werden kann, dieser aber nur unter Vorbehalt verallgemeinert werden darf.

Zusammenfassend korreliert die Leistungsfähigkeit im Bereich Lernen und Gedächtnis so größtenteils nicht mit den klinischen Parametern des EDSS oder aber sie kann bei zunehmender Schwere der Erkrankung noch gut kompensiert werden.

Test	N	Spearman		Pearson	
		r	p	r	p
Wechsler Logical Memory, sofortiger Abruf	21	-0,337	0,135	-0,352	0,118
Wechsler Logical Memory; Abruf nach 30 min	21	-0,387	0,083	-0,468	<b>0,032</b>
Rey Complex Figure Retention	20	-0,414	0,069	-0,381	0,097
Zahlenspanne vorwärts	21	-0,254	0,267	-0,258	0,259
Zahlenspanne rückwärts	21	-0,300	0,186	-0,336	0,137
Corsi Blockspanne	21	-0,369	0,109	-0,383	0,095

Tabelle 15: Korrelation EDSS mit Lernen u. Gedächtnis

### Aufmerksamkeit und Konzentration

Für die fünf Subtests zur Aufmerksamkeit und Konzentration ergaben sich negative Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r$ ) verschiedener Stärken zwischen  $-0,533$  und  $-0,869$ , die alle bei  $p < 0,05$  als signifikant anzusehen sind. Für vier dieser Tests ließ sich das Ergebnis auch im Test nach Pearson verifizieren.

Folglich kann festgehalten werden, dass mit steigendem EDSS, also zunehmender Schwere der allgemeinen Symptomatik, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen der Patienten abnehmen.

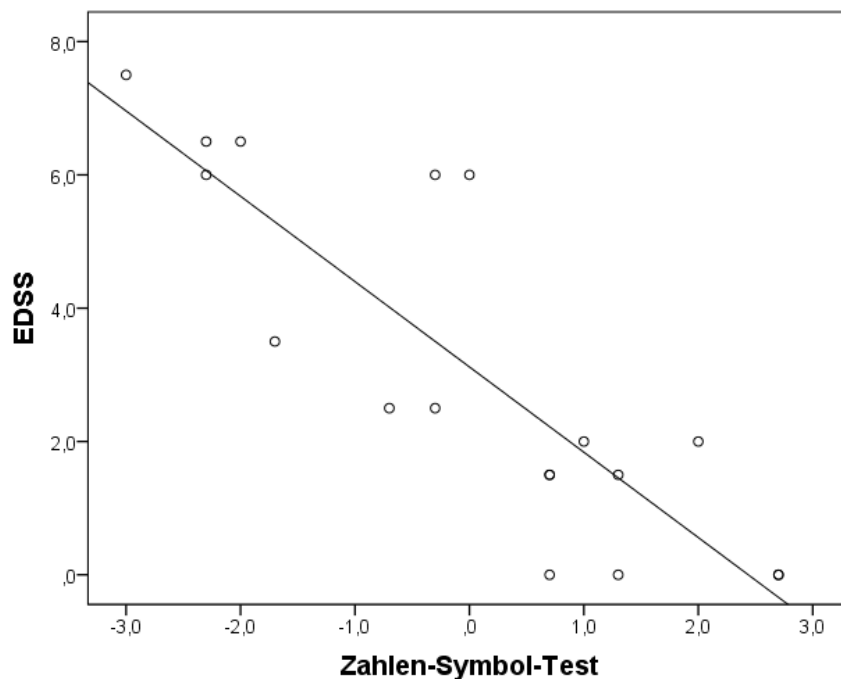


Abbildung 2: Korrelation EDSS und Zahlen-Symbol-Test



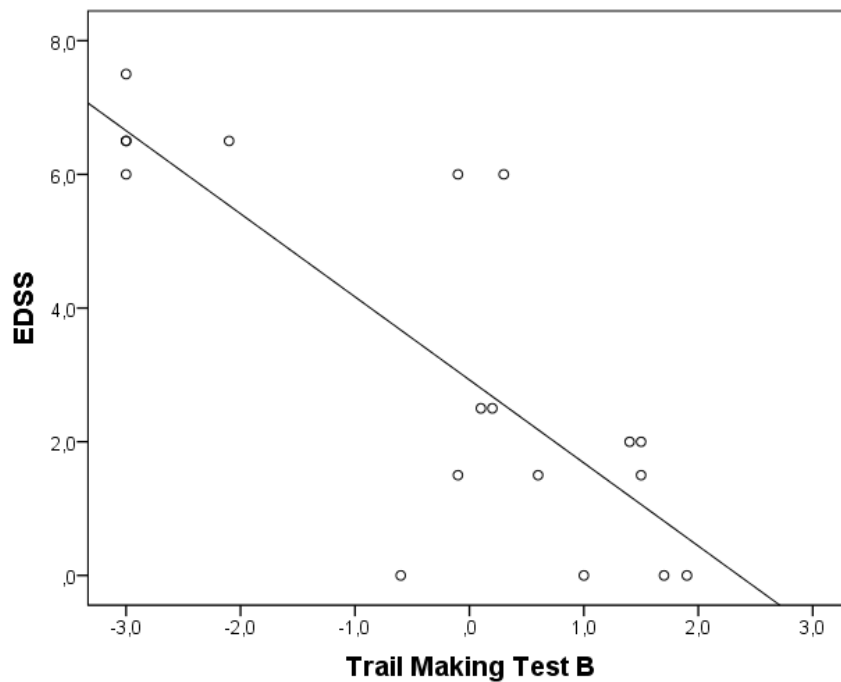


Abbildung 3: Korrelation EDSS und Trail Making Test B

Test	N	Spearman		Pearson	
		r	p	r	p
Trail Making Test B	18	-0,739	<b>0,001</b>	-0,807	<b>0,000</b>
Zahlen Symbol Test	18	-0,869	<b>0,000</b>	-0,849	<b>0,000</b>
Reaktion ohne Vorwarnung	18	-0,568	<b>0,014</b>	-0,681	<b>0,002</b>
Reaktion mit Vorwarnung	18	-0,533	<b>0,023</b>	-0,489	<b>0,040</b>
Phasische Alertness	18	-0,529	<b>0,024</b>	-0,441	0,064

Tabelle 16: Korrelation EDSS mit Aufmerksamkeit u. Konzentration

### Visuoperzeption und Visuokonstruktion

In der Kategorie Visuoperzeption und -konstruktion ergab als einziger der Rey Complex Figure Copy-Test keinen signifikanten Zusammenhang zum EDSS. Für die anderen drei neuropsychologischen Tests auf diesem Gebiet konnte jedoch eine signifikant negative Korrelation zum EDSS nachgewiesen werden. Die einzelnen Korrelationskoeffizienten von -0,686, -0,614 und -0,706 nach Spearman sagen aus, dass auch in diesem kognitiven Funktionssystem die Einschränkungen mit steigendem EDSS zunehmen.

Da bei der Untersuchung des Rey Complex Figure Copy-Tests bereits auffiel, dass sich die Ergebnisse der Patientenkollektive 1 und 2 nicht signifikant unterscheiden und beide Gruppen nur grenzwertige Leistungen erzielten, verwundert es an dieser Stelle nicht, dass keine Korrelation zum EDSS gefunden werden kann.

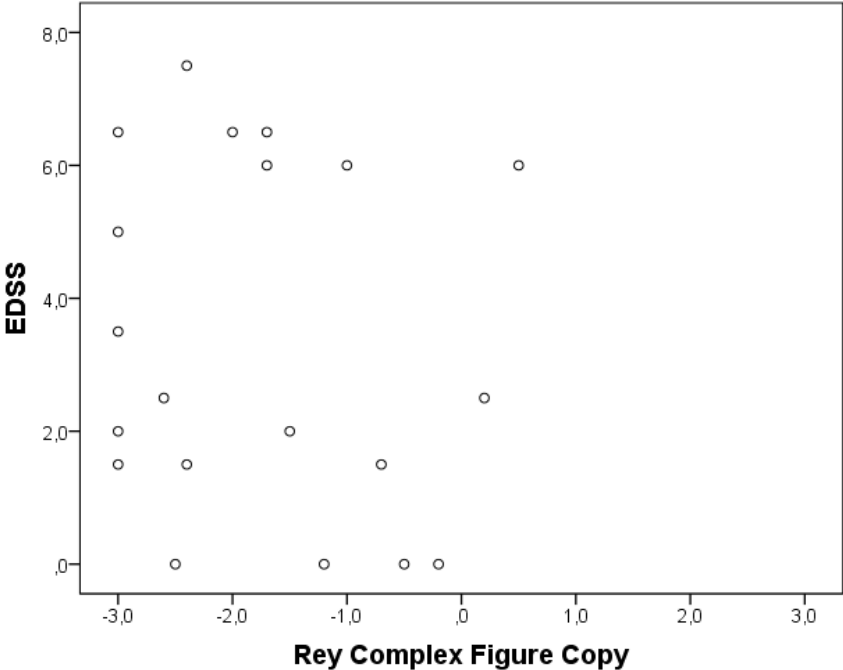


Abbildung 4: Korrelation EDSS und Rey Complex Figure Copy

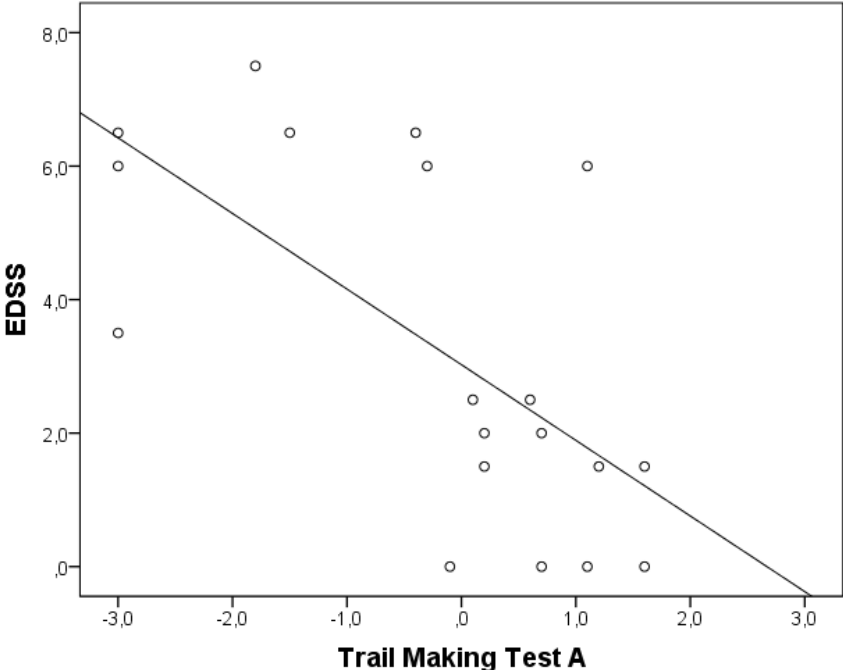


Abbildung 5: Korrelation EDSS und Trail Making Test A

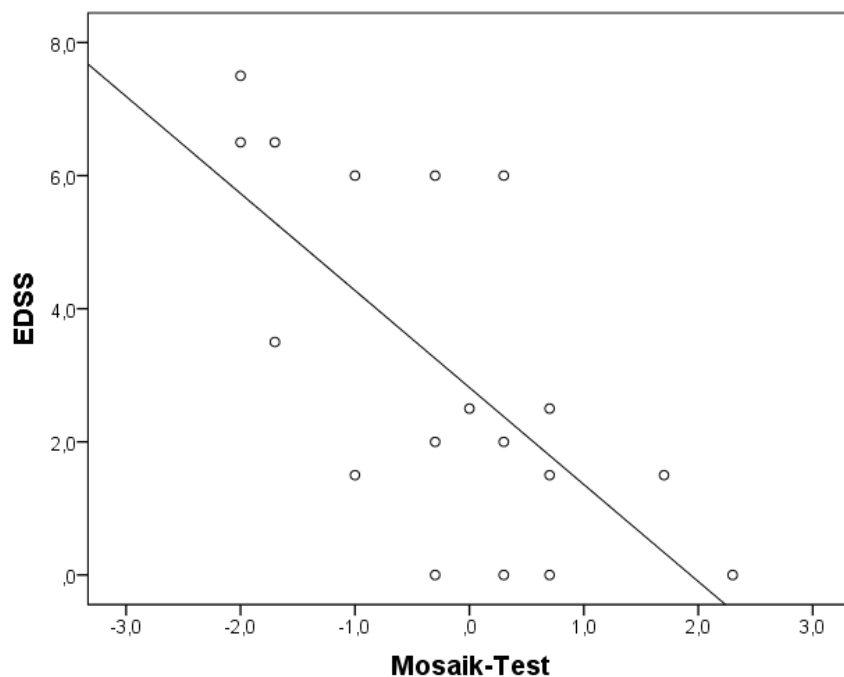


Abbildung 6: Korrelation EDSS und Mosaik-Test

Test	N	Spearman		Pearson	
		r	p	r	p
Rey Complex Figure Copy	20	-0,181	0,446	-0,143	0,548
Mosaik Test	18	-0,686	<b>0,002</b>	-0,678	<b>0,002</b>
Bilder ergänzen	19	-0,614	<b>0,005</b>	-0,499	<b>0,029</b>
Trail Making Test A	19	-0,706	<b>0,001</b>	-0,651	<b>0,003</b>

Tabelle 17: Korrelation EDSS mit Visuoperzeption u. -konstruktion

### Problemlösen und Sprache

Auf dem Feld des Problemlösens und der Sprache korrelieren die drei neuropsychologischen Subtests signifikant mit dem EDSS. Mit Werten von -0,563, -0,685 und -0,773 ist der Korrelationskoeffizient nach Spearman in allen drei Fällen negativ und besagt, dass Fähigkeiten der Sprache und des Problemlösens mit steigendem Schweregrad der Erkrankung abnehmen.

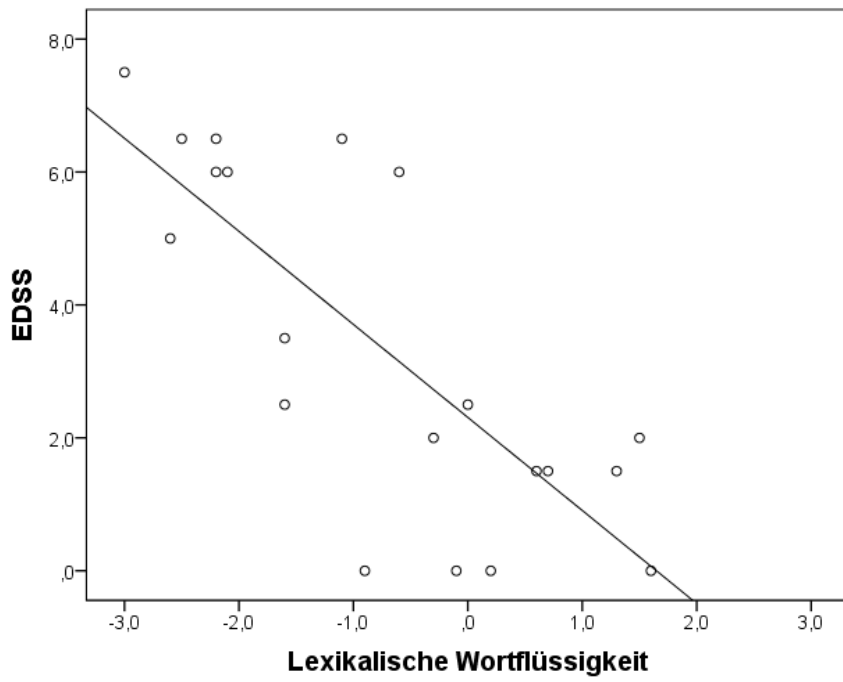


Abbildung 7: Korrelation EDSS und Lexikalische Wortflüssigkeit

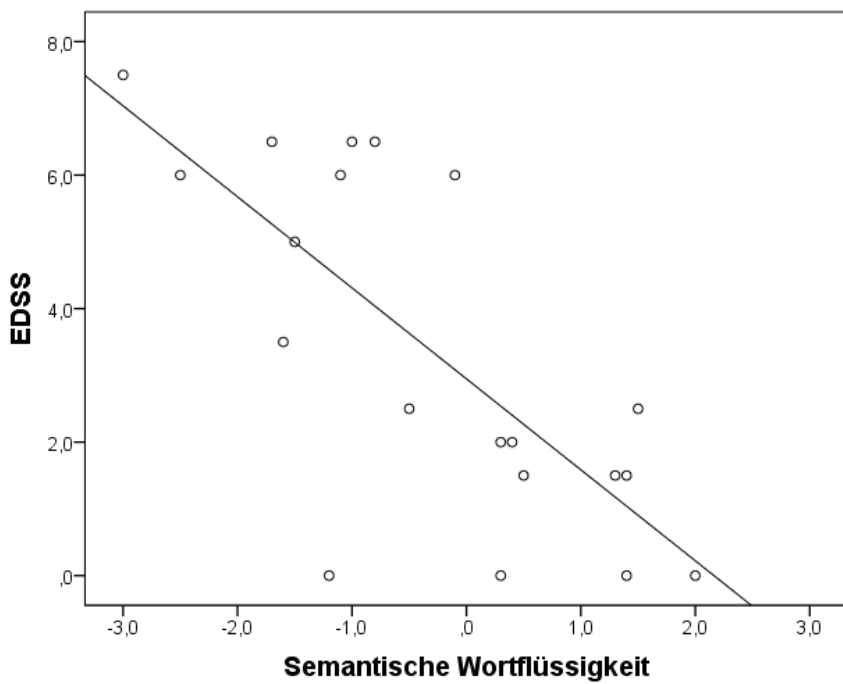


Abbildung 8: Korrelation EDSS und Semantische Wortflüssigkeit

Test	N	Spearman		Pearson	
		r	p	r	p
Gemeinsamkeiten finden	21	-0,563	<b>0,008</b>	-0,613	<b>0,003</b>
Semantische Wortflüssigkeit	20	-0,685	<b>0,001</b>	-0,736	<b>0,000</b>
Lexikalische Wortflüssigkeit	20	-0,773	<b>0,000</b>	-0,773	<b>0,000</b>

Tabelle 18: Korrelation EDSS mit Problemlösen u. Sprache

### Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Die übergeordnete Kategorie zur allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit dient als Übersicht. Vier der ihr zugeordneten Tests (Gemeinsamkeiten finden, Zahlen Symbol Test, Bilder ergänzen und der Mosaik Test) wurden oben unter anderen Kategorien bereits vorgestellt und weisen alle signifikante negative Korrelationen auf.

Für die zwei weiteren Tests Allgemeines Wissen und Allgemeines Verständnis konnte nach Spearman nur für letzteren ein signifikanter Zusammenhang mit dem EDSS von -0,469 nachgewiesen werden. Allerdings ergab die Korrelation nach Pearson für beide Tests einen signifikant negativen Zusammenhang, sodass auch für das Allgemeine Wissen unter Vorbehalt eine Korrelation angenommen werden kann.

Test	N	Spearman		Pearson	
		r	p	r	p
Allgemeines Wissen	20	-0,434	0,056	-0,514	<b>0,020</b>
Allgemeines Verständnis	21	-0,469	<b>0,032</b>	-0,517	<b>0,016</b>

Tabelle 19: Korrelation EDSS mit Allgemeinem Wissen u. Verständnis

## 4.4 MRT

Die MRT-Daten der leicht betroffenen Patientengruppe (PK 2) wurden im Sommer 2017 (Juni bis August) im 3 Tesla MRT generiert. Allerdings konnten aus dem Datensatz einer Patientin nicht alle Parameter gewonnen werden und bei einer weiteren Patientin konnten die radiologischen Daten aufgrund fehlender MRT-Sequenzen gar nicht für vorliegende Auswertungen herangezogen werden, sodass im Folgenden nur 9 bis 10 Einzelwerte pro MRT-Parameter zur Verfügung stehen.

Die Patienten des PK1 wurden zwischen Mai und Dezember 2016 erstmalig kernspintomographisch untersucht. Zu einer aktuelleren Untersuchungsreihe zwischen März 2017 und Januar 2018 waren vier der elf Patienten allerdings nicht länger bereit, sodass bei diesen auf die ältere Untersuchung zurückgegriffen wurde. Insgesamt konnten so für alle elf Patienten die Hirnvolumina bestimmt werden. Aufgrund einzelner fehlender Sequenzen konnte jedoch nur für zehn beziehungsweise acht Patienten die Läsionslast bestimmt werden.

#### **4.4.1 Auswertung der einzelnen kernspintomographischen Parameter**

Im Folgenden werden, wie bei der Neuropsychologie auch, die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte der einzelnen Kategorien sowie der berechnete Mittelwert und die Standardabweichung nach Patientenkollektiv aufgeschlüsselt dargestellt. Es werden dabei sowohl die absoluten Volumina gezeigt als auch der berechnete prozentuale Anteil der jeweiligen Hirnsubstanz am totalen intrakraniellen Volumen. Mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test wurde zudem untersucht, ob sich die jeweiligen Werte der beiden Kollektive signifikant unterscheiden.

##### Hirnvolumina und Kortikale Breite

Vergleicht man die Mittelwerte der absoluten Hirnvolumina von PK1 mit denen des PK2 deuten sich leichte Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen an. So scheint das totale intrakranielle Volumen (TIV) von PK1 mit 1555 cm<sup>3</sup> wider Erwarten etwas größer als das des PK2 zu sein (1498 cm<sup>3</sup>). Jedoch relativiert sich dieses Bild, wenn man die Volumina der grauen und weißen Substanz (GM u. WM) betrachtet, da sich diese mit 633 gegenüber 607 cm<sup>3</sup> (GM) und 507 gegenüber 500 cm<sup>3</sup> (WM) jeweils für die leicht betroffene Patientengruppe größer darstellen. Das größere intrakranielle Volumen der schwer betroffenen Kohorte ist demnach nur auf das vermehrte Liquorvolumen (CSF) von 448 cm<sup>3</sup> im Vergleich zu 357 cm<sup>3</sup> des PK2 zurückzuführen.

Allerdings erweisen sich die oben dargestellten geringen Unterschiede als nicht haltbar, da der Mann-Whitney-U-Test für TIV, WM und GM keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten nachweisen konnte und auch die Standardabweichungen darauf hindeuten, dass die Unterschiede in der Verteilung

der Daten zufällig zustande gekommen sein könnten. Anders verhält es sich beim Volumen der intrazerebralen Flüssigkeit. Hier ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,043$ ) zwischen PK1 und PK2, der die These unterstützt, dass sich bei schwer betroffenen Patienten mehr Liquor im Schädel ansammelt. Dies kann man als einen Hinweis auf eine weiter voran geschrittene Hirnatrophie werten.

Stellt man die Größen für Liquor, weiße und graue Substanz als prozentualen Anteil am totalen intrazerebralen Volumen dar, lassen sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Hirnanteilen veranschaulichen und die Unterschiede der zwei Patientenkollektive hervorheben. So ist der Anteil der GM an dem TIV mit 42,4% gegenüber 39,1% bei den leicht betroffenen Patienten signifikant höher ( $p=0,008$ ). Bei der weißen Substanz gibt es dagegen scheinbar keinen Unterschied zwischen den Kollektiven ( $p>0,05$ ) und die WM nimmt jeweils etwa 1/3 (33%) des Gesamthirnvolumens ein. Den geringsten intrazerebralen Raum nimmt die intrazerebrale Flüssigkeit ein mit einem Anteil von 28,8% bei PK1 und 23,7% bei PK2. Diese beiden Werte unterscheiden sich signifikant und zeigen an, dass bei den schwer betroffenen Patienten der Anteil des Hirnparenchyms (GM+WM) im Verhältnis zum CSF einen geringeren Anteil ausmacht als bei den leicht betroffenen Patienten.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass beim PK1, also der schwer betroffenen Gruppe, die Hirnatrophie auf Kosten der grauen Substanz weiter vorangeschritten ist und im Umkehrschluss mit einer Zunahme des Liquorvolumens einhergeht.

Der Durchmesser der Hirnrinde (kortikale Breite) scheint von zunehmender Schwere der Erkrankung unabhängig stabil zu bleiben. Er liegt ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven bei etwa 2,5 mm.

	PK1					PK2					MWU
Volumen in cm <sup>3</sup>	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
TIV	11	1352	1924	<b>1555,45</b>	189,70	10	1367	1766	<b>1498,30</b>	128,06	0,605
GM	11	516	747	<b>607,00</b>	71,15	10	564	709	<b>633,40</b>	38,66	0,251
WM	11	401	677	<b>500,18</b>	86,60	10	427	614	<b>506,70</b>	59,07	0,605
CSF	11	254	595	<b>448,36</b>	92,22	10	265	529	<b>357,10</b>	86,46	<b>0,043</b>
Volumen in % vom TIV											
GM	11	36,26	45,27	<b>39,10</b>	2,52	10	37,89	45,99	<b>42,41</b>	2,64	<b>0,008</b>
WM	11	28,00	36,67	<b>32,09</b>	3,16	10	27,42	36,21	<b>33,81</b>	2,69	0,282
CSF	11	18,05	34,67	<b>28,81</b>	4,96	10	18,98	33,98	<b>23,69</b>	4,65	<b>0,029</b>
Durchmesser in mm											
Kortikale Breite	11	2,34	2,62	<b>2,4673</b>	0,08	10	2,00	2,84	<b>2,5060</b>	0,23	0,282

Tabelle 20: MRT: Hirnvolumina und kortikale Breite

### Läsionslast

Da die absoluten Volumina der jeweiligen Läsionen sehr klein und wenig aussagekräftig erscheinen, werden sie an dieser Stelle bereits als die auf die jeweilige Substanz normalisierten Prozentwerte dargestellt. Die Auswertung lieferte dabei für beide Patientenkollektive insgesamt kleine Läsionslasten von um die 1% für die jeweilig untersuchten Hirnstrukturen und verschiedenen MRT-Sequenzen.

Betrachtet man die Läsionen der weißen Substanz, fällt zudem auf, dass deren prozentuale Größe schwankt, je nachdem aus welcher MRT-Sequenz diese bestimmt wurde. So ist sie beispielsweise für das PK1 mit 1,59% in der DIR- und 1,81% in der T2-Sequenz größer als in der T1-Messung mit 0,89%. Bei der Berechnung der Überschneidungen von DIR- und T2-Sequenz ergab sich mit einer Läsionslast von nur 0,33% der weißen Substanz der kleinste Wert, der zeigt, dass in den verschiedenen Sequenzen läsionsverdächtige Areale mal als Läsion und mal als gesundes Gewebe gewertet werden.



Ein vergleichbares Bild ergibt sich auch für das PK2, nur dass die Läsionslasten hier mit Werten je nach Sequenz zwischen 0,19 und 0,61% der weißen Substanz weitaus niedriger ausfallen.

Die Läsionen der grauen Substanz wurden zusammengenommen aus der DIR- und T2-Sequenz berechnet und liegen bei 0,56% für PK1 und bei 0,38% für PK2.

Als zusammenfassende Größe wurde abschließend die gesamte Läsionslast ohne Unterscheidung in WM und GM aus der Überschneidung von DIR- und T2-Sequenzen berechnet, wobei sich eine Läsionslast von 0,48% für PK1 und ein etwas niedrigerer Wert von 0,30% für PK2 ergaben.

Allerdings zeigten sich bei den Berechnungen der Läsionslasten besonders für PK1 zum Teil extreme Ausreißer (z.B. 15,07% Läsionslast der weißen Substanz in der T2-Sequenz) und insgesamt große Standardabweichungen von bis zu 4,67, was ein sehr inhomogenes Bild des Patientenkollektivs zeichnet.

Bei dem Mittelwertvergleich zwischen den zwei Patientengruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte ein signifikanter Unterschied so lediglich für die aus der DIR-Sequenz bestimmten Läsionen der weißen Substanz festgestellt werden. Hier weisen 1,59% der weißen Substanz von PK1 Läsionen auf gegenüber 0,61% von PK2. Die augenscheinlichen, kleinen Unterschiede bei den anderen Läsionsanalysen sind demnach und auch aufgrund der großen Standardabweichungen nicht haltbar.

Läsionen in % der WM	PK1					PK2					MWU
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	p
WM-Läs. in DIR	10	0,4380	5,2766	<b>1,5919</b>	1,37	10	0,2354	1,2365	<b>0,6090</b>	0,32	<b>0,004</b>
WM-Läs. in T1	10	0,0656	4,7376	<b>0,8857</b>	1,39	9	0,1718	0,6872	<b>0,3135</b>	0,16	0,243
WM-Läs. in T2	10	0,0052	15,0662	<b>1,8063</b>	4,67	9	0,1350	1,3516	<b>0,5342</b>	0,37	0,315
WM-Läs. in Mix DIR+T2	8	0,0021	1,6736	<b>0,3337</b>	0,55	9	0,0250	0,500	<b>0,1929</b>	0,16	0,815
Läsionen in % der GM											
GM-Läs. in Mix DIR+T2	8	0,031	1,6519	<b>0,5607</b>	0,55	9	0,0137	0,7482	<b>0,3822</b>	0,29	0,423
Läsionen in % der GM+WM											
WM+GM-Läs. in Mix DIR+T2	8	0,027	1,6622	<b>0,4789</b>	0,54	9	0,0236	0,6397	<b>0,2986</b>	0,23	0,673

Tabelle 21: MRT: Läsionslast

#### 4.4.2 Korrelation der Hirnvolumina mit den entsprechenden Läsionslasten

Die Korrelationsanalyse der Hirnvolumina mit den Läsionslasten wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur nach Spearman dargestellt und für PK1 und PK2 als zusammengefasste Gruppe berechnet. Es wird auf ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  getestet.

Hierbei ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem prozentualen Volumen der grauen Substanz und der Läsionslast der weißen Substanz generiert sowohl aus den DIR- als auch aus den T1-Sequenzen ( $r = -0,687$  und  $r = -0,600$ ). In Worte gefasst bedeutet dies, dass bei Patienten, bei denen der prozentuale Anteil der grauen Substanz geringer ist, mehr Läsionen in der weißen Substanz gefunden werden.

Demgegenüber korreliert das prozentuale Volumen der weißen Substanz positiv mit den genannten Läsionslasten ( $r=0,716$  und  $r=0,719$ ), was wiederum bedeutet, dass bei einem insgesamt größeren Anteil der weißen Substanz auch mehr Läsionen in diesem Hirnparenchym gefunden werden.

Eine weitere Schlussfolgerung lässt sich aus der positiven Korrelation zwischen intrazerebraler Flüssigkeit und besagten Läsionslasten ziehen. So gehen höhere prozentuale CSF-Volumina mit einer höheren Anzahl an WM-Läsionen einher ( $r=0,786$  und  $r=0,783$ ).

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass in der weißen Substanz mehr Läsionen gefunden werden können, wenn das Volumen der grauen Substanz sinkt und die Anteile von Liquor und weißer Substanz zunehmen. Zusammenhänge zum totalen intrakraniellen Volumen oder zur kortikalen Breite finden sich dagegen nicht, genauso wenig, wie Verknüpfungen von GM, WM und ICF zu den weiteren Läsionslastberechnungen gefunden werden können.

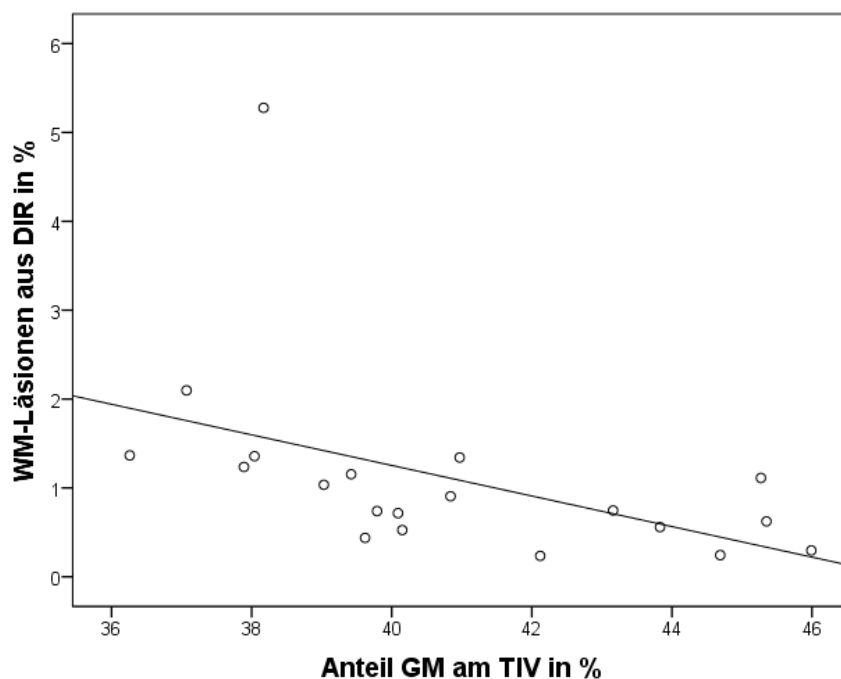


Abbildung 9: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Anteil GM am TIV

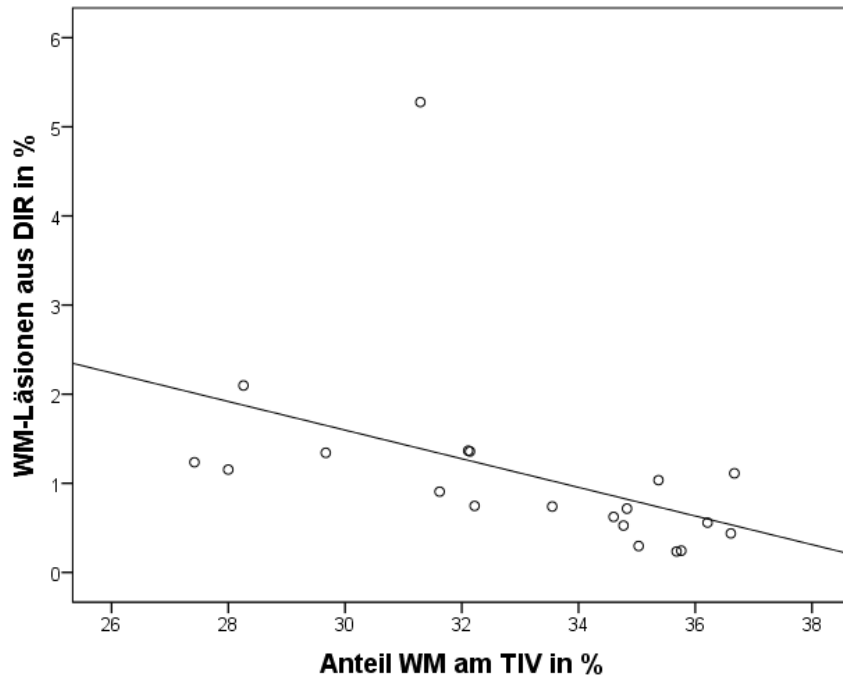


Abbildung 10: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Anteil WM am TIV

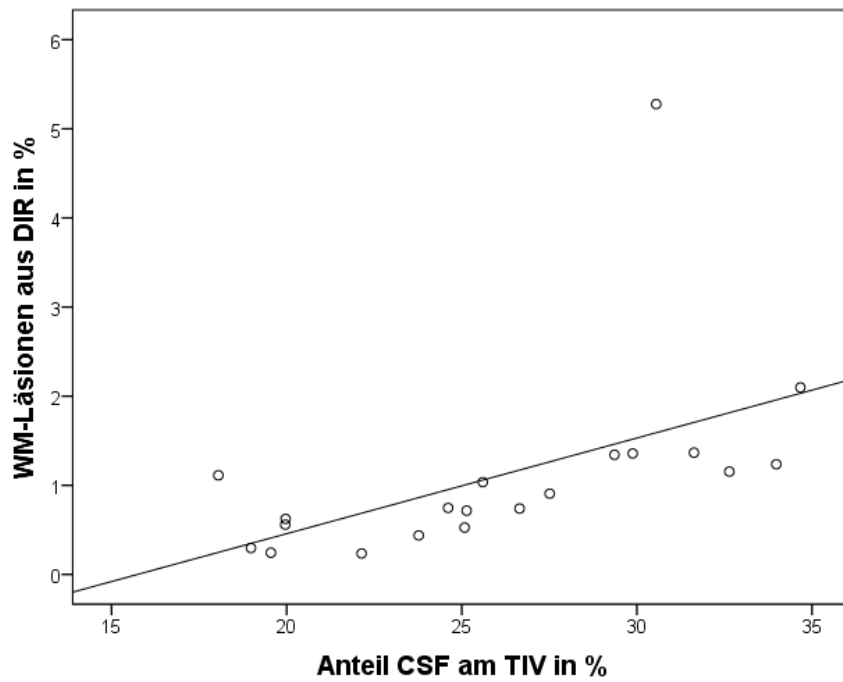


Abbildung 11: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Anteil CSF am TIV

		WM-Läs. in DIR	WM-Läs. in T1	WM-Läs in T2	WM-Läs. in Mix DIR + T2	GM-Läs. in Mix DIR + T2	WM- +GM- Läs. in Mix DIR + T2
TIV in cm <sup>3</sup>	r	0,072	0,263	-0,086	-0,218	-0,700	-0,061
	p	0,762	0,276	0,726	0,400	0,978	0,815
	N	20	19	19	17	17	17
GM in % von TIV	r	<b>-0,687</b>	<b>-0,600</b>	0,014	-0,027	-0,311	-0,189
	p	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>	0,955	0,918	0,224	0,468
	N	20	19	19	17	17	17
WM in % von TIV	r	<b>0,716</b>	<b>0,719</b>	0,205	0,027	0,103	0,110
	p	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,399	0,918	0,694	0,673
	N	20	19	19	17	17	17
CSF in % von TIV	r	<b>0,786</b>	<b>0,763</b>	-0,121	-0,012	0,088	0,012
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,622	0,963	0,736	0,963
	N	20	19	19	17	17	17
Kortikale Breite in mm	r	-0,125	-0,155	0,279	0,095	-0,023	0,048
	p	0,599	0,527	0,248	0,718	0,929	0,862
	N	20	19	19	17	17	17

Tabelle 22: Korrelation Hirnvolumina und Läsionslast (nach Spearman)

## 4.5 Korrelation der MRT-Ergebnisse mit dem EDSS

Wie bei der Neuropsychologischen Auswertung auch (vgl. 4.2.2) wurden für die Korrelationsanalyse der MRT-Ergebnisse mit den Werten des EDSS erneut die zwei Patientenkollektive zu einer großen Gruppe zusammengefasst, um einen Zusammenhang der zwei Parameter für die Gesamtheit der MS-Patienten aufzuzeigen. Hierfür wurden das absolute Volumen von TIV und die auf den prozentualen Anteil am TIV normalisierten Werte für GM, WM und CSF sowie die prozentualen Läsionslasten zum Vergleich herangezogen.

Auch wurden erneut die Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson berechnet und auf ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  getestet, wobei der Schwerpunkt wie gehabt auf dem konservativeren Test nach Spearman liegt.

Bei der Korrelationsanalyse konnten für TIV, WM und die kortikale Breite keine Zusammenhänge zum EDSS gefunden werden. Dies überrascht wenig, da für diese Parameter beim Mittelwertvergleich zwischen den Kollektiven bereits keine

signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten und diese Parameter so von der Krankheitsschwere unabhängig stabil zu sein scheinen.

Anders verhält es sich mit dem prozentualen Anteil der grauen Substanz. Dieser steht in negativem Zusammenhang zum EDSS (spearman  $r=-0,609$ ), was bedeutet, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung, also steigendem EDSS, das Volumen der grauen Substanz abnimmt. Genau gegenteilig verhält sich die Korrelation zwischen EDSS und intrakraniellm Liquorvolumen ( $r=0,468$ ). Hier nimmt das Volumen des CSF bei steigendem EDSS zu. Beide Korrelationen belegen erneut die These, dass eine Zunahme der Erkrankungsschwere in Zusammenhang zu einer Abnahme der grauen Substanz einhergehend mit einer Zunahme des Liquorvolumens steht.

Bei der Betrachtung der Korrelationen von EDSS und den einzelnen generierten Läsionslasten findet sich ein signifikanter Zusammenhang nur für die aus der DIR-Sequenz gewonnene Läsionslast der weißen Substanz. Diese Korrelation ( $r=0,603$ ) besagt, dass eine Zunahme der Läsionen der weißen Substanz mit einer Zunahme der Symptomatik beziehungsweise dem EDSS einhergeht.

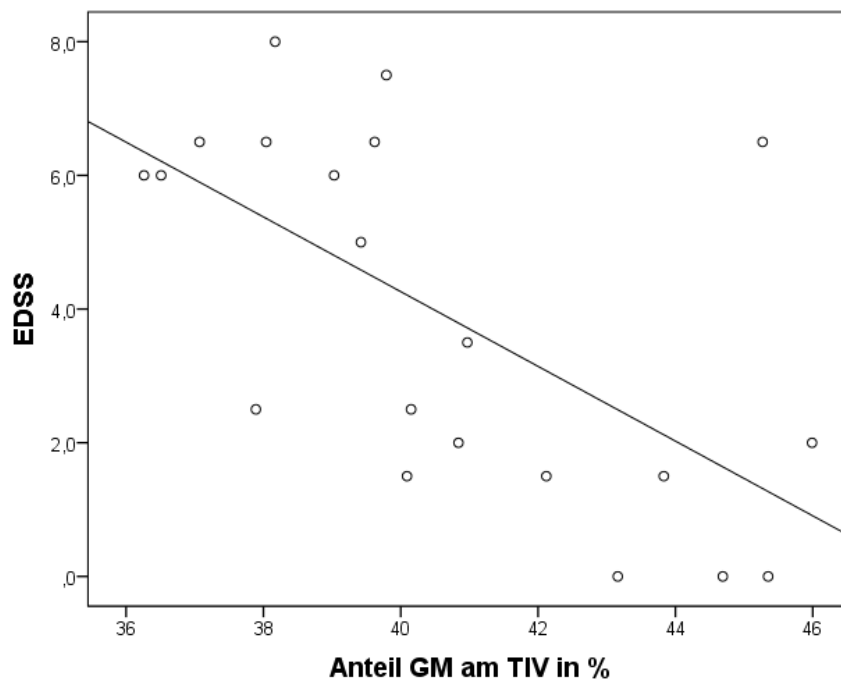


Abbildung 12: Korrelation EDSS und Anteil GM am TIV

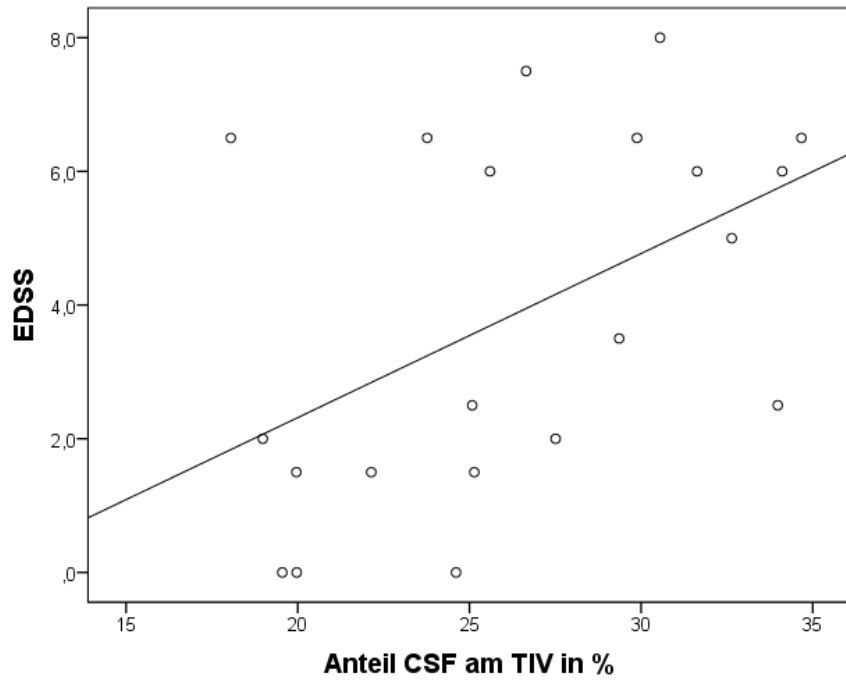


Abbildung 13: Korrelation EDSS und Anteil CSF am TIV

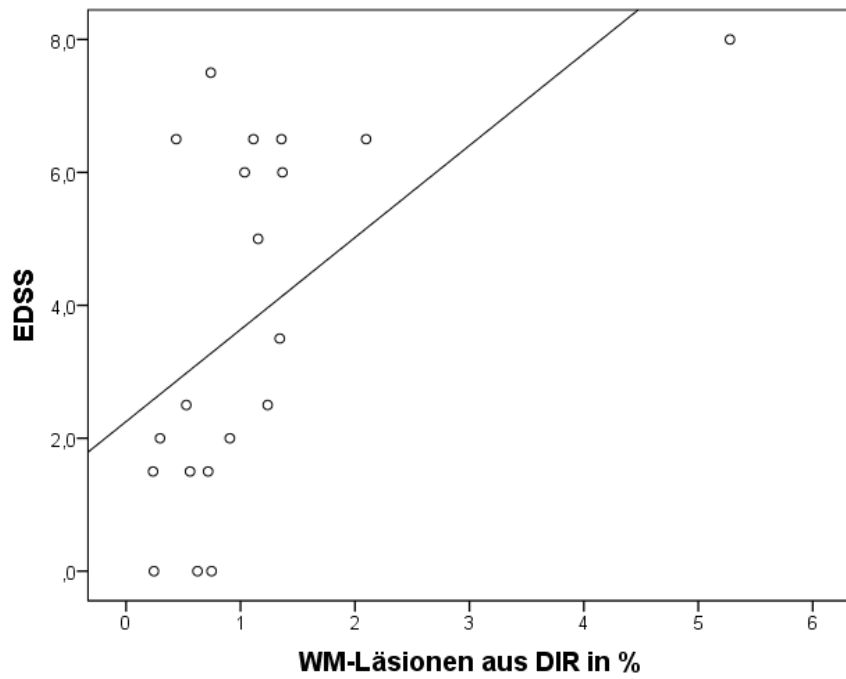


Abbildung 14: Korrelation EDSS und WM-Läsionen aus DIR

Hirnvolumina	N	Spearman		Pearson	
		r	p	r	p
TIV in cm <sup>3</sup>	21	-0,008	0,973	0,134	0,564
GM in % von TIV	21	<b>-0,609</b>	<b>0,003</b>	<b>-0,627</b>	<b>0,002</b>
WM in % von TIV	21	-0,221	0,337	-0,234	0,308
CSF in % von TIV	21	<b>0,468</b>	<b>0,032</b>	<b>0,489</b>	<b>0,024</b>
Kortikale Breite in mm	21	-0,223	0,332	-0,068	0,771
<b>Läsionslast</b>					
WM-Läs. in DIR	20	<b>0,603</b>	<b>0,005</b>	<b>0,554</b>	<b>0,011</b>
WM-Läs. in T1	19	0,168	0,491	0,378	0,111
WM-Läs. in T2	19	-0,083	0,735	0,344	0,149
WM-Läs. in Mix DIR+T2	17	-0,032	0,903	0,428	0,087
GM-Läs. in Mix DIR+T2	17	0,384	0,128	0,352	0,166
WM+GM-Läs. in Mix DIR+T2	17	0,253	0,326	0,446	0,072

Tabelle 23: Korrelation EDSS mit MRT-Parametern

#### 4.6 Korrelationen zwischen MRT-Ergebnissen und den neuropsychologischen Tests

Da bei der Korrelationsanalyse der beiden Testfelder MRT und Neuropsychologie multiple Vergleiche gezogen werden mussten, wird im Folgenden aus Übersichtsgründen auf die Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten verzichtet. Stattdessen werden die Parameter nach Spearman korreliert, da sich dieser Test wie beschrieben als nicht parametrischer Test für unsere Kohorte besser eignet.

Bei der unabhängigen Korrelationsanalyse der beiden Patientenkollektive getrennt voneinander, zeigte sich erneut, dass die zwei Kollektive für sich genommen zu homogen sind und keine richtungsweisenden Ergebnisse zulassen. Aus diesen Gründen wurden für die folgenden Korrelationsanalysen die zwei Patientenkollektive erneut zu einer großen Kohorte zusammengefasst, die stellvertretend für die Gesamtheit der MS-Patienten steht. Für die zusammengefassten Patientenkollektive 1 und 2 ergaben sich bei der Berechnung nach Spearman mehrere Zusammenhänge, die auf dem Niveau von  $p \leq 0,05$  signifikant sind. Diese werden nach neuropsychologischen Testfeldern getrennt vorgestellt.



## Lernen und Gedächtnis

Die Korrelationsanalyse zwischen den neuropsychologischen Tests zum Funktionssystem Lernen und Gedächtnis und den kernspintomographischen Parametern konnte bis auf eine einzelne Korrelation keine Zusammenhänge nachweisen. Hieraus lässt sich die Aussage ableiten, dass weder eine Veränderung der Hirnvolumina im Sinne einer Atrophie noch die Zunahme von Parenchymläsionen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Bereich Lernen und Gedächtnis haben oder noch lange und gut kompensiert werden können.

Die eine nachgewiesene Korrelation besteht zwischen dem Rey-Complex-Figure-Retention-Test und dem prozentualen Volumen der intrazerebralen Flüssigkeit ( $r = -0,457$ ) und besagt, dass mit zunehmendem CSF-Anteil das neuropsychologische Testergebnis nachlässt.

		TIV in cm <sup>3</sup>	GM in % von TIV	WM in % von TIV	CSF in % von TIV	Cortical Thickness	WM-Läs. in DIR	WM-Läs. in T1	WM-Läs. in T2	WM-Läs. in Mix DIR+ T2	GM-Läs. in Mix DIR+ T2	WM+GM-Läs. in Mix DIR+T2
Wechsler	r	-0,263	0,236	0,142	-0,267	0,261	-0,107	-0,063	0,307	0,004	-0,117	0,016
	p	0,263	0,317	0,551	0,256	0,267	0,662	0,803	0,215	0,987	0,667	0,952
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16
Abruf	r	-0,276	0,342	0,315	-0,400	0,080	-0,227	-0,081	0,341	-0,006	-0,135	-0,009
	p	0,239	0,140	0,175	0,081	0,736	0,350	0,751	0,166	0,982	0,619	0,974
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16
Abruf nach 30 min	r	-0,276	0,342	0,315	-0,400	0,080	-0,227	-0,081	0,341	-0,006	-0,135	-0,009
	p	0,239	0,140	0,175	0,081	0,736	0,350	0,751	0,166	0,982	0,619	0,974
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16
Rey Complex Figure Retention	r	-0,022	0,253	0,415	<b>-0,457</b>	0,268	-0,290	-0,189	0,402	0,251	0,231	0,343
	p	0,929	0,296	0,077	<b>0,049</b>	0,268	0,244	0,467	0,110	0,349	0,389	0,193
	N	19	19	19	19	19	18	17	17	16	16	16
Zahlen-spanne vorwärts	r	-0,418	-0,148	-0,084	-0,129	-0,156	-0,068	0,086	0,267	0,295	0,125	0,257
	p	0,067	0,534	0,725	0,589	0,510	0,781	0,735	0,283	0,268	0,645	0,336
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16
Zahlen-spanne rückwärts	r	0,144	0,137	0,257	-0,307	0,064	-0,354	-0,201	0,121	-0,202	-0,062	0,025
	p	0,544	0,566	0,275	0,188	0,789	0,137	0,423	0,633	0,454	0,819	0,926
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16
Corsi Block-spanne	r	0,141	0,327	0,365	-0,422	0,206	-0,283	0,-273	-0,043	-0,285	-0,180	-0,120
	p	0,566	0,172	0,124	0,072	0,399	0,255	0,289	0,871	0,285	0,505	0,658
	N	19	19	19	19	19	18	17	17	16	16	16

Tabelle 24: Korrelation MRT mit Lernen u. Gedächtnis

### Aufmerksamkeit und Konzentration

Zwischen den Tests des kognitiven Funktionssystems Aufmerksamkeit und Konzentration und den Hirnvolumina sowie auch den Läsionslasten konnten mehrere Korrelationen ermittelt werden. Positive Zusammenhänge fanden sich dabei zwischen allen Tests dieser Kategorie und dem prozentualen Volumen der grauen Substanz sowie zwischen der weißen Substanz und dem Reaktionstest ohne Vorwarnung. Das heißt, besonders ein höheres Volumen der grauen Substanz geht mit einer höheren Leistungsfähigkeit in diesem Teilbereich einher. Eine Zunahme des intrazerebralen Liquorvolumens führt dagegen zu schlechteren Ergebnissen in 3 von 5 Tests, worauf negative Korrelationen hinweisen. Ebenfalls ein negativer Zusammenhang findet sich zwischen einigen Tests und der Läsionslast der weißen Substanz generiert aus DIR-Sequenzen und in einem Fall auch aus der T1-Sequenz. So hängen eine Zunahme der Läsionszahl und eine Abnahme der Leistungsfähigkeit im hier getesteten kognitiven Teilbereich zusammen.

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass eine Abnahme der GM sowie Zunahmen von CSF und WM-Läsionen zu Einschränkung von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen führen.

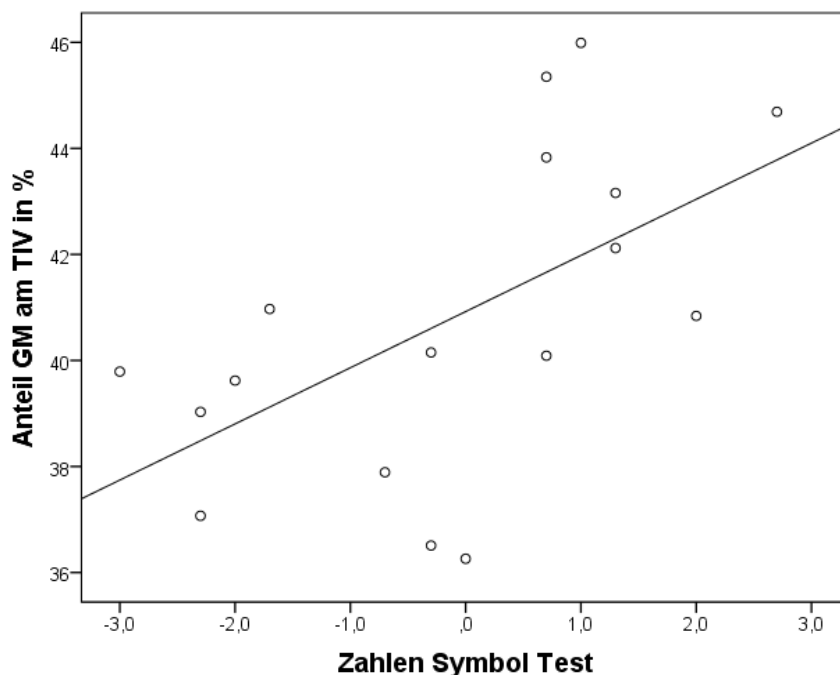


Abbildung 15: Korrelation Anteil GM am TIV und Zahlen Symbol Test

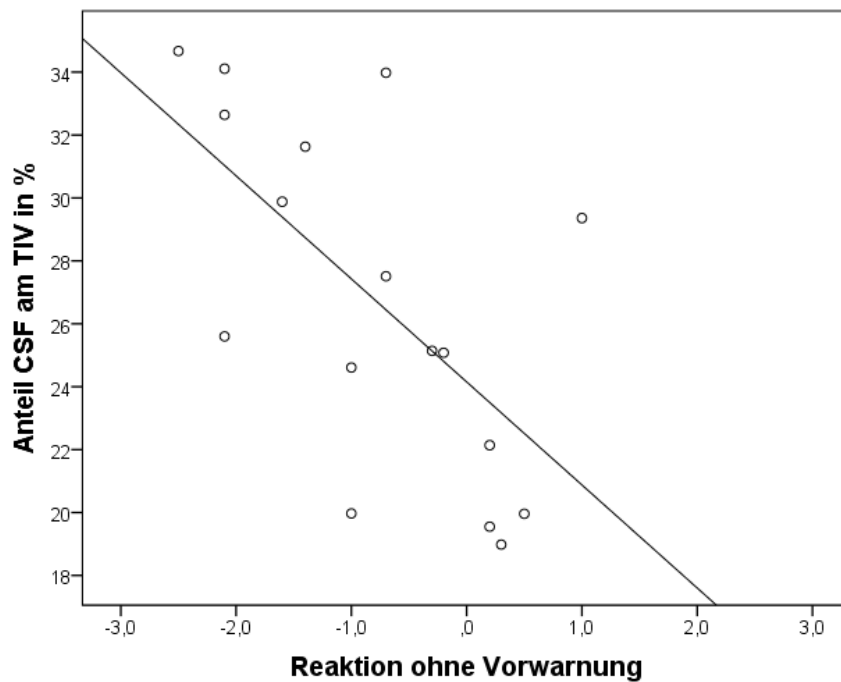


Abbildung 16: Korrelation Anteil CSF am TIV und Reaktion ohne Vorwarnung

		TIV in cm <sup>3</sup>	GM in % von TIV	WM in % von TIV	CSF in % von TIV	Cortical Thickness	WM-Läs. in DIR	WM-Läs. in T1	WM-Läs. in T2	WM-Läs. in Mix DIR+ T2	GM-Läs. in Mix DIR+ T2	WM+ GM-Läs. in Mix DIR +T2
Trail Making Test B	r	-0,338	<b>0,543</b>	0,095	-0,419	0,019	<b>-0,537</b>	-0,190	-0,119	-0,283	<b>-0,633</b>	-0,477
	p	0,184	<b>0,024</b>	0,717	0,095	0,942	<b>0,032</b>	0,499	0,672	0,327	<b>0,015</b>	0,085
	N	17	17	17	17	17	16	15	15	14	14	14
Zahlen-Symbol-Test	r	-0,278	<b>0,642</b>	0,260	<b>-0,553</b>	-0,151	-0,492	-0,099	0,101	-0,080	-0,327	-0,276
	p	0,264	<b>0,005</b>	0,314	<b>0,021</b>	0,562	0,053	0,726	0,721	0,787	0,254	0,339
	N	17	17	17	17	17	16	15	15	14	14	14
Reaktion ohne Vorwarnung	r	-0,142	<b>0,687</b>	<b>0,521</b>	<b>-0,679</b>	0,191	<b>-0,621</b>	<b>-0,568</b>	0,077	-0,377	-0,370	-0,337
	p	0,588	<b>0,002</b>	<b>0,032</b>	<b>0,003</b>	0,462	<b>0,010</b>	<b>0,027</b>	0,785	0,184	0,192	0,238
	N	17	17	17	17	17	16	15	15	14	14	14
Reaktion mit Vorwarnung	r	-0,121	<b>0,639</b>	0,379	<b>-0,555</b>	-0,055	<b>-0,608</b>	-0,351	0,005	-0,368	-0,487	-0,467
	p	0,645	<b>0,006</b>	0,133	<b>0,021</b>	0,843	<b>0,013</b>	0,200	0,985	0,196	0,078	0,092
	N	17	17	17	17	17	16	15	15	14	14	14
Phasische Alertness	r	-0,158	<b>0,545</b>	-0,201	-0,433	-0,164	-0,449	0,168	0,261	0,127	-0,156	-0,116
	p	0,545	<b>0,024</b>	0,439	0,082	0,528	0,081	0,551	0,347	0,666	0,595	0,694
	N	17	17	17	17	17	16	15	15	14	14	14

Tabelle 25: Korrelation MRT mit Aufmerksamkeit u. Konzentration

### Visuoperzeption und Visuokonstruktion

Das Funktionssystem Visuoperzeption und –konstruktion korreliert in ähnlicher Weise wie die Tests zur Aufmerksamkeit und Konzentration mit den kernspintomographischen Parametern. Hier korrelieren zwei Tests positiv mit dem prozentualen Anteil der grauen Substanz, so dass es Hinweise gibt, dass zumindest bei einem Anteil der mit dem visuellen System verknüpften Leistungen bei Abnahme der grauen Substanz Defizite auftreten. Auch korrelieren je zwei Tests negativ mit dem intrazerebralen Liquoranteil und den Läsionen der weißen Substanz berechnet aus den DIR-Sequenzen, was bedeutet, dass Visuoperzeption und -konstruktion nachlassen, wenn die Läsionslast oder das intrazerebrale Liquorvolumen zunehmen.

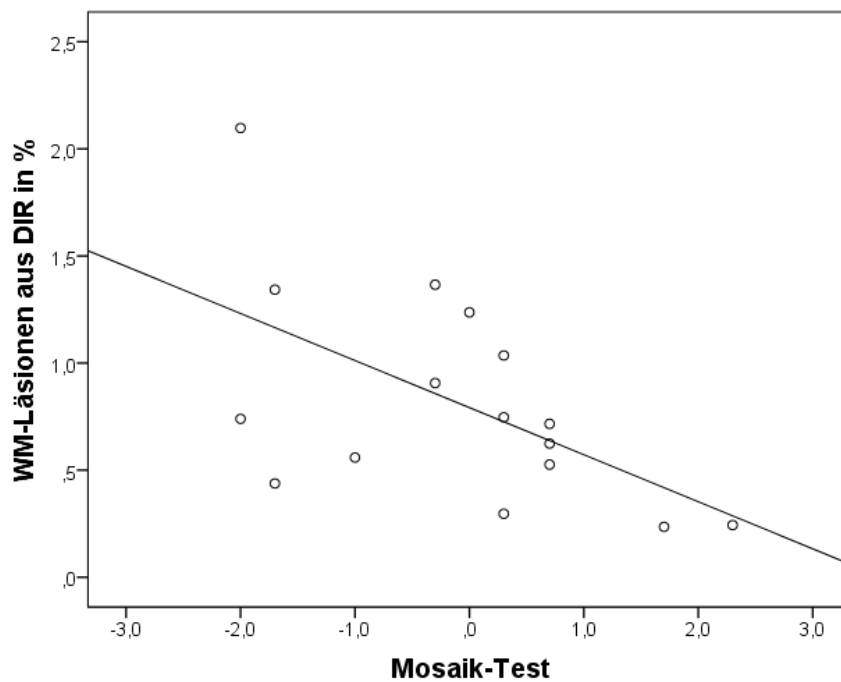


Abbildung 17: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Mosaik-Test

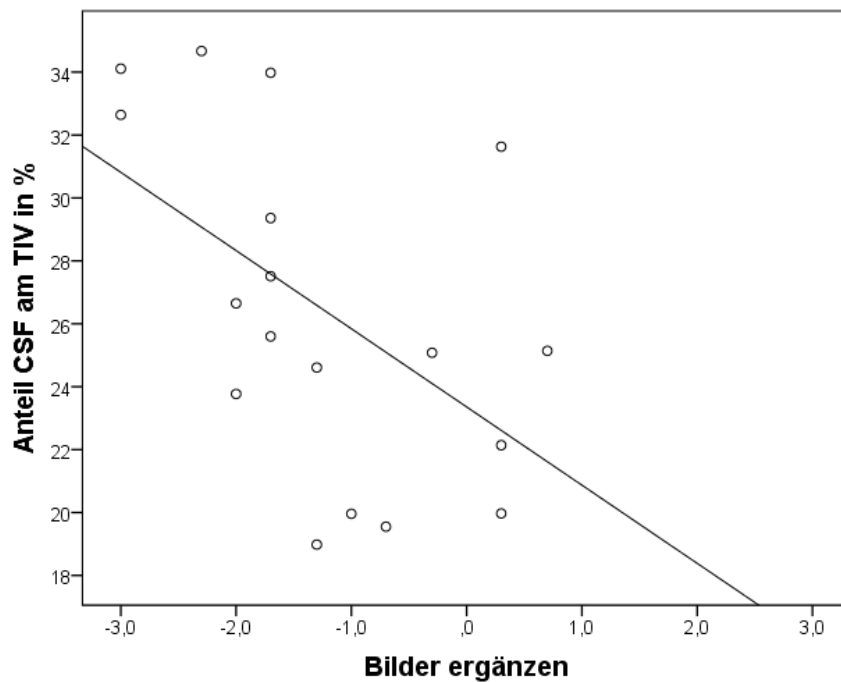


Abbildung 18: Korrelation Anteil CSF am TIV und Bilder ergänzen

		TIV in cm <sup>3</sup>	GM in % von TIV	WM in % von TIV	CSF in % von TIV	Cortical Thickness	WM-Läs. in DIR	WM-Läs. in T1	WM-Läs. in T2	WM-Läs. in Mix DIR+T2	GM-Läs. in Mix DIR+T2	WM+GM-Läs. in Mix DIR+T2
Rey Complex Figure Copy	r	-0,046	-0,111	0,025	-0,058	0,268	-0,104	-0,230	0,104	0,338	0,371	0,484
	p	0,851	0,652	0,920	0,812	0,268	0,680	0,375	0,690	0,201	0,157	0,057
	N	19	19	19	19	19	18	17	17	16	16	16
Mosaik-Test	r	0,120	<b>0,489</b>	0,391	<b>-0,563</b>	-0,017	<b>-0,580</b>	-0,153	0,081	-0,220	-0,442	-0,398
	p	0,647	<b>0,046</b>	0,120	<b>0,019</b>	0,947	<b>0,019</b>	0,585	0,774	0,450	0,113	0,159
	N	17	17	17	17	17	16	15	15	14	14	14
Bilder ergänzen	r	0,180	<b>0,471</b>	0,467	<b>-0,574</b>	0,039	-0,426	-0,233	0,170	-0,225	-0,232	-0,166
	p	0,474	<b>0,049</b>	0,050	<b>0,013</b>	0,877	0,088	0,386	0,528	0,420	0,404	0,555
	N	18	18	18	18	18	17	16	16	15	15	15
Trail Making Test A	r	-0,300	-0,410	0,189	-0,374	-0,301	<b>-0,543</b>	-0,239	0,192	0,106	-0,196	-0,140
	p	0,226	0,091	0,454	0,126	0,224	<b>0,024</b>	0,372	0,476	0,707	0,484	0,618
	N	18	18	18	18	18	17	16	16	15	15	15

Tabelle 26: Korrelation MRT mit Visuoperzeption u. -konstruktion

## Problemlösen und Sprache

Bei der Korrelationsanalyse zwischen dem neuropsychologischen Testfeld Problemlösen und Sprache und den kernspintomographischen Parametern ist auffällig, dass der Test zum Gemeinsamkeiten finden von den Hirnvolumina und Läsionslasten komplett unabhängig zu sein scheint, da keine Korrelationen gefunden werden können. Zu den anderen Tests dieses Funktionssystems finden sich dagegen erneut Zusammenhänge zum Volumen der grauen Substanz und des intrakraniellen Liquorvolumens sowie zur Läsionslast der weißen Substanz bestimmt aus den DIR-Sequenzen. So sinkt die Leistungsfähigkeit in diesen Tests mit abnehmendem Anteil der grauen Substanz und Zunahme des CSF-Volumens und der Läsionslast.

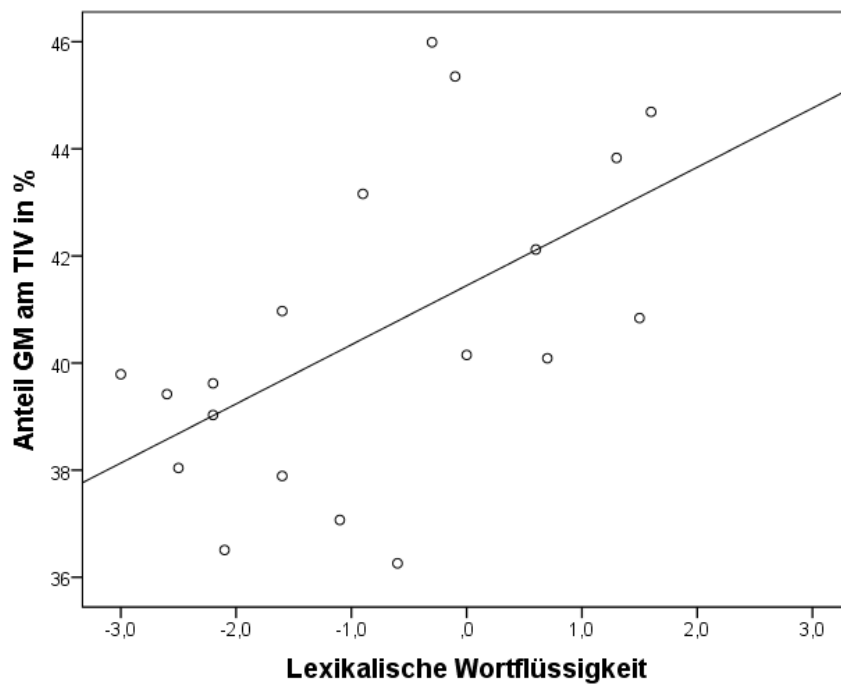


Abbildung 19: Korrelation Anteil GM am TIV und Lexikalische Wortflüssigkeit

		TIV in cm <sup>3</sup>	GM in % von TIV	WM in % von TIV	ICF in % von TIV	Cortical Thickness	WM-Läs. in DIR	WM-Läs. in T1	WM-Läs. in T2	WM-Läs. in Mix DIR+T2	GM-Läs. in Mix DIR+T2	WM+GM-Läs. in Mix DIR+T2
Gemeinsamkeiten finden	r	0,066	0,327	0,206	-0,321	-0,089	-0,272	-0,031	0,163	-0,123	-0,250	-0,139
	p	0,783	0,159	0,285	0,168	0,710	0,259	0,904	0,517	0,651	0,350	0,606
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16
Lexikalische Wortflüssigkeit	r	-0,190	<b>0,572</b>	0,383	<b>-0,534</b>	-0,041	<b>-0,500</b>	-0,167	0,326	0,025	-0,203	-0,079
	p	0,437	<b>0,011</b>	0,106	<b>0,019</b>	0,866	<b>0,035</b>	0,522	0,201	0,927	0,451	0,770
	N	19	19	19	19	19	18	17	17	16	16	16
Semantische Wortflüssigkeit	r	-0,680	0,449	0,328	<b>-0,464</b>	-0,185	<b>-0,511</b>	-0,267	0,083	-0,174	-0,320	-0,252
	p	0,745	0,054	0,170	<b>0,045</b>	0,448	<b>0,030</b>	0,299	0,750	0,520	0,228	0,347
	N	19	19	19	19	19	18	17	17	16	16	16

Tabelle 27: Korrelation MRT mit Problemlösen u. Sprache

### Allgemeines Wissen und Verständnis

Die zwei Tests Allgemeines Wissen und Allgemeines Verständnis schließlich weisen keinerlei Zusammenhang zu den im MRT bestimmten Parametern auf. So lässt sich annehmen, dass die hier getesteten allgemeinen kognitiven Fertigkeiten anderen Einflussgrößen und Kompensationsmechanismen unterliegen und nicht von Veränderungen der Hirnvolumina oder Läsionszunahmen abhängen.

		TIV in cm <sup>3</sup>	GM in % von TIV	WM in % von TIV	ICF in % von TIV	Cortical Thickness	WM-Läs. in DIR	WM-Läs. in T1	WM-Läs. in T2	WM-Läs. in Mix DIR+T2	GM-Läs. in Mix DIR+T2	WM+GM-Läs. in Mix DIR+T2
Allgemeines Wissen	r	0,082	0,277	0,173	-0,224	-0,130	-0,294	-0,170	0,044	-0,225	-0,254	-0,228
	p	0,739	0,252	0,480	0,357	0,595	0,236	0,514	0,866	0,402	0,342	0,396
	N	19	19	19	19	19	18	17	17	16	16	16
Allgemeines Verständnis	r	-0,170	0,276	0,135	-0,274	0,003	-0,155	-0,002	0,281	-0,115	-0,262	-0,139
	p	0,472	0,239	0,571	0,242	0,991	0,527	0,993	0,260	0,672	0,327	0,609
	N	20	20	20	20	20	19	18	18	16	16	16

Tabelle 28: Korrelation MRT mit allgemeinem Wissen u. Verständnis

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Arbeit zeigt zum einen Unterschiede zwischen einem leicht von Multipler Sklerose betroffenen Patientenkollektiv im Vergleich zu einer schwer betroffenen Gruppe auf. Zum anderen offenbart sie Zusammenhänge zwischen Klinik in Form von EDSS, neuropsychologischen Testergebnissen, Hirnvolumina und kernspintomographischen Läsionslasten bezogen auf beide Patientenkollektive, zusammengenommen als Repräsentant der an Multipler Sklerose erkrankten Patienten. Die Voraussetzung für die Erstellung der Patientenkollektive war der EDSS-Wert der Patienten, sodass PK1 mit einem durchschnittlichen EDSS-Wert von 6,1 deutlich schwerer betroffen ist als PK2 (EDSS=1,2). Weitere Unterschiede finden sich bei der Analyse der neuropsychologischen Testung. Hier erreicht das PK1 signifikant schlechtere Testergebnisse als das PK2 und auch als der Durchschnitt gesunder Referenzpersonen. Das PK2 dagegen liefert in den meisten Tests durchschnittliche Ergebnisse und ist in einigen Tests sogar im Stande, im Vergleich zu gesunden Testpersonen gut-durchschnittliche Punktzahlen zu erreichen.

Die aus kernspintomographischen Daten gewonnenen Hirnvolumina liefern verschiedene Ergebnisse. So findet sich für das gesamte intrakranielle Volumen sowie für den Anteil der weißen Substanz kein Unterschied zwischen den Patientenkollektiven und es gibt auch keine Korrelation zum EDSS, sodass diese Parameter als stabil und vom Krankheitsverlauf unabhängig betrachtet werden können. Anders verhält es sich mit den Werten zum prozentualen Anteil der grauen Substanz und dem intrazerebralen Liquorvolumen. Bei stabilem intrakraniellm Volumen nehmen mit steigender Krankheitsschwere in Form vom EDSS der Anteil der grauen Substanz ab und das Liquorvolumen zu. Dies und auch die Korrelation untereinander, also der Zusammenhang von fallendem Anteil der grauen Substanz zur Zunahme des Liquorvolumens, lässt den Schluss zu, dass beide Änderungen als Ausdruck von Hirnatrophie gesehen werden können.

Die Analyse der Läsionslasten konnte nur für die Bestimmung der Läsionen der weißen Substanz generiert aus den DIR-Sequenzen signifikante Ergebnisse liefern, da die anders generierten Läsionslasten weder einen Unterschied zwischen den Kollektiven noch Korrelationen zu anderen Parametern nachweisen konnten. Die



Läsionslast der weißen Substanz bestimmt aus der DIR-Sequenz steigt jedoch signifikant an, wenn die Krankheitsschwere (EDSS) voranschreitet und auch wenn die Hirnatrophie (Zunahme CSF und Abnahme GM) zunimmt. Ebenso stehen Hirnatrophie und steigende EDSS-Werte in kongruentem Zusammenhang.

Ob es einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Testergebnissen und einem Anstieg des EDSS sowie den kernspintomographischen Parametern gibt, scheint vom jeweiligen kognitiven Funktionssystem abzuhängen. So finden sich zwischen EDSS und dem Teilgebiet „Lernen und Gedächtnis“ keine signifikanten Zusammenhänge und auch zu Hirnatrophie und Läsionszunahme gibt es keine Korrelationen, sodass angenommen werden kann, dass Gedächtnisleistungen und Lernprozesse vom Voranschreiten der Krankheitsschwere unabhängig sind oder gut kompensiert werden können. Die anderen Funktionssysteme (Aufmerksamkeit u. Konzentration, Visuoperzeption u. -konstruktion, Problemlösen u. Sprache) zeigen dagegen eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei zunehmendem EDSS sowie voranschreitender Hirnatrophie und steigender Läsionslast.

Zusammenfassend schafft es diese Arbeit, einen EDSS-Anstieg, zunehmende Defizite der kognitiven Leistungen, vermehrte Hirnatrophie (GM-Abnahme, CSF-Zunahme) und eine steigende Läsionslast zueinander in Beziehung zu setzen und Hinweise auf zugrunde liegende kausale Zusammenhänge zu liefern.

## **5.2 Einschätzung der Repräsentativität der Patientenkollektive**

Um einschätzen zu können, ob die Patientenkohorte dieser Arbeit als repräsentativ für an MS erkrankte Personen angesehen werden kann, wird sie an dieser Stelle mit den durch das Deutsche Multiple-Sklerose-Register erhobenen Daten verglichen. Dieses hatte zwischen 2002 und 2006 insgesamt 35 auf die Behandlung von MS spezialisierte Zentren rekrutiert und so 5445 Datensätze von Patienten zur Auswertung gewonnen (Flachenecker et al., 2008; Holstiege et al., 2017).

Die vom Deutschen MS-Register angegebenen Zeitspannen für das Durchschnittsalter, das Alter bei Erstmanifestation und Erstdiagnose sowie die Erkrankungsdauer deckten sich mit den Daten der Patientenkollektive 1 und 2. Zwar liegen die Werte der Patientenkollektive zum Teil eher im Randbereich der durch die Standardabweichung definierten Zeitspannen, doch relativieren sich diese

Abweichungen, wenn man beide Patientenkollektive zusammennimmt und mit den Daten des Deutschen MS-Registers vergleicht.

Betrachtet man den Anteil von Männern und Frauen unter den MS-Patienten dominieren die Frauen mit einem etwa 2,5-mal höheren Anteil als die Männer (Flachenecker et al., 2008). Bei den für diese Arbeit rekrutierten Patienten sind die männlichen Patienten mit einer Anzahl von 5 gegenüber 17 Frauen etwas unterrepräsentiert. So ist der Anteil von weiblichen MS-Patienten hier 3,4-mal größer als der der Männer.

Das Verteilungsmuster der MS-Verlaufsformen stimmt zwischen den zusammengefassten Patientenkollektiven und den vom Deutschen MS-Register publizierten Daten annähernd überein. So sind in dieser Arbeit 59% der Patienten an einer schubförmigen Verlaufsform (RRMS) erkrankt gegenüber 55% beim MS-Register. Bei der SPMS stehen 36% (PK1+2) einem Anteil von 32% gegenüber. Und für die PPMS beträgt das Muster 5% (PK1+2) im Vergleich zu 9%.

Den mittleren EDSS der deutschen MS-Patienten gibt das MS-Register mit 3,5 an, was bedeutet dass etwa 50% der Erkrankten noch uneingeschränkt gehfähig sind. Die Kollektive vorliegender Arbeit wurden nach ihrem EDSS rekrutiert, sodass PK1 einen mittleren Wert von 6,1 und PK2 von 1,2 aufweist. Gemittelt ergibt dies zwar einen mit dem MS-Register vergleichbaren EDSS von 3,7, jedoch sind in den genannten Kollektiven die mittleren EDSS-Werte zwischen 3,0 und 5,5 deutlich unterrepräsentiert, sodass PK1+2 in Bezug auf den EDSS nicht mit dem Deutschen MS-Register übereinstimmen.

Insgesamt decken sich die epidemiologischen Daten der zusammengenommen Patientenkollektive aber gut mit den Ergebnissen des Deutschen MS-Registers, sodass PK1+2 durchaus als repräsentativ für die an MS erkrankten Patienten Deutschlands angesehen werden dürfen.

### **5.3 Einordnung der Ergebnisse in die bisher publizierte Literatur**

An dieser Stelle sollen die oben präsentierten Korrelationen und daraus resultierenden Erkenntnisse mit Ergebnissen anderer aktueller Studien verglichen und auf gemeinsame Schlussfolgerungen oder auch Widersprüche hin überprüft werden.

### Korrelation Neuropsychologie mit dem EDSS

In einer italienischen Studie mit 1040 eingeschlossenen Patienten konnte beispielsweise gezeigt werden, dass kognitive Einschränkungen, definiert als Defizite in zwei kognitiv-funktionellen Teilgebieten, mit einem höheren Alter der Patienten, einer längeren Erkrankungsdauer und einem höheren EDSS korrelierten (Ruano et al., 2017). In Übereinstimmung hiermit kann vorliegende Arbeit ebenfalls aufzeigen, dass ein höherer EDSS mit einem schlechteren Abschneiden in vielen neuropsychologischen Tests in Zusammenhang steht. Zwar wurde keine Korrelationsanalyse zwischen dem Patientenalter und der Erkrankungsdauer zur Kognition durchgeführt, doch kann gezeigt werden, dass das PK1, das ein höheres Durchschnittsalter und eine längere mittlere Erkrankungsdauer aufweist, verglichen mit dem PK2 mehr signifikante kognitive Defizite zeigt. Auch eine Publikation mit 39 untersuchten MS-Patienten konnte einen Zusammenhang zwischen der Schwere kognitiver Defizite und einem zunehmenden EDSS Wert belegen (Nelson et al., 2011).

### Korrelation Hirnatrophie mit Läsionslast

Hinsichtlich der kernspintomographischen Auswertungen weist diese Arbeit darauf hin, dass Hirnatrophie in Form von einer anteiligen Abnahme der grauen Substanz und einer Zunahme des Liquorvolumens in Zusammenhang mit einer Läsionslastzunahme steht. Dagegen kann aus den hier ermittelten Ergebnissen ebenfalls abgeleitet werden, dass das gesamte intrakranielle Volumen und der Anteil der weißen Substanz im Krankheitsverlauf stabil bleiben. Die gleichen Schlüsse lässt eine Studie zu, die ihre Daten aus einer voll automatisierten Methode der MRT-Auswertung bei 50 MS-Patienten generierte (Quarantelli et al., 2003).

Eine weitere Veröffentlichung wies neben der Korrelation von steigender Läsionslast zur Abnahme der grauen Substanz im Widerspruch zu vorliegender Arbeit einen weiteren Zusammenhang zu einer Abnahme des Gesamthirnvolumens nach (Fragoso et al., 2017).

Über die Möglichkeiten vorliegender Arbeit hinausgehend wurde in einigen Publikationen die graue Substanz zudem nach Hirnregionen aufgeteilt und analysiert. Hier konnte beispielsweise ein negativer Zusammenhang zwischen den Volumina von Pons und Frontallappen zur Läsionslast hergestellt werden (Zivadinov et al., 2003). Ergänzend konnte des Weiteren eine positive Korrelation zwischen der

Atrophie weiterer Zentren grauer Substanz (Thalamus, Putamen, Ncl. Caudatus, Amygdala und Pons) zur Läsionslast und zum Liquorvolumen nachgewiesen werden (Datta et al., 2015). Im Widerspruch dazu zeigt letztere Publikation aber auch eine negative Korrelation zwischen den genannten Parametern und einer Hippocampus-Atrophie auf.

Im Allgemeinen wiesen viele Studien stärkere Vergleiche und Korrelationen für die auf das Gesamthirnvolumen normalisierten im Vergleich zu den absoluten Volumina für GM, WM und CSF auf, was sich mit den in dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen deckt (Zivadinov et al., 2003).

### Korrelation kernspintomographischer Parameter mit dem EDSS

In einem weiteren Schritt konnte vorliegende Arbeit zeigen, dass ein steigender EDSS mit zunehmender Hirnatrophie und einem Läsionslastanstieg zusammenhängt. Eine Publikation, die die Läsionslast sowohl aus T1- als auch aus T2-Sequenzen bestimmte, konnte die Korrelation der Läsionsschwere zum EDSS bestätigen (Ciccarelli et al., 2002). Hier gelang ein signifikanter Korrelationsbeleg dagegen nur für die aus der DIR-Sequenz bestimmte Läsionslast. Eine Studie, die 73 Patienten über 20 Jahre beobachtete, zeigte den Zusammenhang von Hirnatrophie und EDSS und maß dabei, genau wie vorliegende Arbeit, dem GM-Anteil im Vergleich zur weißen Substanz einen höheren Stellenwert zu (Fisniku et al., 2008). Aus einer prospektiven Studie über acht Jahre ist die gleiche Korrelation abzuleiten und die Publikation geht sogar soweit, der Hirnatrophie einen prognostischen Vorhersagewert hinsichtlich der zu erwartenden klinischen Behinderung (EDSS) zuzusprechen (Fisher et al., 2002).

Im Gegensatz dazu postuliert eine weitere Veröffentlichung, dass Hirnatrophie bereits in frühen Stadien der MS (EDSS=0) vorliegt und es keine Korrelation zum EDSS gibt (Datta et al., 2015). Einschränkend muss aber gesagt sein, dass diese Studie nur Vergleiche zwischen Patienten einer kleinen EDSS-Spanne (EDSS 0,0-3,0) zog und somit die fehlende Korrelation auf ein zu homogenes Kollektiv zurückzuführen sein kann.

All die oben genannten Publikationen untersuchten MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, aber nur eine von ihnen stellte, wie auch in vorliegender Arbeit geschehen, Patienten mit einem EDSS kleiner 3,0 solchen mit einem höheren Behinderungsgrad (EDSS $\geq$ 3,0) gegenüber. In Übereinstimmung mit vorliegender

Arbeit wurde für die schwer betroffene Gruppe eine ausgeprägtere Atrophie der grauen aber nicht der weißen Substanz aufgezeigt (Fisniku et al., 2008).

### Korrelation kernspintomographischer Parameter mit der Neuropsychologie

Die neuropsychologischen Testergebnisse brachte diese Arbeit mit Hirnatrophie und Läsionslasten in Zusammenhang mit unterschiedlichsten Ergebnissen. In Bezug auf die Hirnvolumina konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme des Anteils der grauen Substanz sowie eine Zunahme des Liquorvolumens zu den Tests der Bereiche Aufmerksamkeit und Konzentration, Visuoperzeption und –konstruktion sowie Problemlösen und Sprache korrelieren. Als Ausnahme wurde das Funktionssystem Lernen und Gedächtnis identifiziert, das keinerlei Korrelationen aufwies. Auch ergaben sich für den Anteil der weißen Substanz kaum signifikante Zusammenhänge sodass diese im Kontext vernachlässigt werden können.

Bestätigt werden die hier erarbeiteten Schlussfolgerungen durch eine Forschungsgruppe, die nachweisen konnte, dass das Volumen der neokortikalen grauen Substanz mit Ergebnissen der neuropsychologischen Testung korreliert (Benedict et al., 2006). Auch wird hier postuliert, dass die Weite des III. Ventrikels als Hinweis auf niedrigere Testergebnisse des Arbeitsgedächtnisses und der Bearbeitungsgeschwindigkeit gewertet werden können. Dies deckt sich mit den in vorliegender Arbeit aufgezeigten Korrelationen zwischen einem steigenden Liquoranteil und zunehmenden kognitiven Einschränkungen.

Im Gegensatz zu vorliegender Arbeit findet eine Studie neben der Korrelation zwischen GM-Atrophie zu einem schlechteren Abschneiden bei neuropsychologischen Tests auch einen gleichgerichteten Zusammenhang zur WM-Atrophie (Preziosa et al., 2016). Allerdings misst auch diese Arbeit dem Anteil der grauen Substanz den höheren Stellenwert zu.

Ergänzend dazu weist auch eine Publikation positive Zusammenhänge zwischen dem Volumen der neokortikalen grauen Substanz und den Ergebnissen für verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentration nach und zeigt zudem, dass der Anteil der neokortikalen Substanz bei MS-Patienten ohne kognitive Einschränkungen signifikant höher ist als bei Patienten mit Defiziten (Portaccio et al., 2006).

Betrachtet man nun die Analysen zur Läsionslast, konnte vorliegende Arbeit negative Zusammenhänge zwischen der Läsionslast der weißen Substanz bestimmt aus DIR-

Sequenzen und der neuropsychologischen Testung nachweisen. Für die Läsionslasten bestimmt aus T1- und T2-Sequenzen gelang dieser Nachweis allerdings genauso wenig wie für die Läsionen der grauen Substanz. Insgesamt aber lässt sich aus den gewonnenen Ergebnissen ableiten, dass eine höhere Läsionslast der weißen Substanz zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit aller Bereiche mit Ausnahme des Teilbereichs Lernen und Gedächtnis führt.

Die gleichen Schlussfolgerungen finden sich auch in der Literatur (Filippi et al., 2000; Preziosa et al., 2016). Jedoch werden die Läsionslasten dort zumeist aus T2- und zum Teil auch aus T1-Sequenzen bestimmt. Eine weitere Publikation untersuchte zudem den Einfluss von kortikalen Läsionen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei 39 MS-Patienten und unterteilte diese sogar weiter in rein kortikale, gemischte und juxtakortikale Läsionen (Nelson et al., 2011). Im Gegensatz zu vorliegender Arbeit gelang hier der Nachweis einer Korrelation von kortikalen Läsionen zu kognitiven Defiziten.

#### **5.4 Stärken und Schwächen dieser Arbeit**

Wie jede wissenschaftliche Studie weist auch diese Arbeit allgemeine und methodische Stärken und Schwächen auf.

An erster Stelle soll die kleine Anzahl der eingeschlossenen Patienten erwähnt sein. Zwar sind die zusammengefassten Patientenkollektive 1 und 2 mit dem vom deutschen MS-Register charakterisiertem Patientengut durchaus vergleichbar (siehe 5.2), doch kann eine Anzahl von 22 Patienten nicht ohne Einschränkungen als repräsentativ angesehen werden. So fallen bei einer entsprechend kleinen Kohorte beispielsweise einzelne Ausreißerwerte stärker ins Gewicht und können die Auswertung der erhobenen Daten deutlich verzerren.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist der Vergleich der Patientenkollektive 1 und 2 miteinander, die durch EDSS-Werte kleiner beziehungsweise größer gleich 3 definiert sind. Hierdurch sind die Patientenkollektive für sich genommen sehr homogen und ermöglichen aussagekräftige Ergebnisse der Vergleiche. Dies kann als Stärke vorliegender Arbeit gewertet werden, da viele vergleichbare Studien nur gesunde Probanden MS-Erkrankten gegenüberstellen ohne nach Krankheitsschwere zu unterteilen. Allerdings birgt die Nutzung des EDSS als Auswahlkriterium den Nachteil, die Krankheitsschwere der MS vor allem nach motorischen

Gesichtspunkten zu beurteilen und dabei andere Symptome zu vernachlässigen (Meyer-Moock et al., 2014). Auch wurden durch die Beschränkung auf den EDSS andere Unterscheidungsmöglichkeiten wie zum Beispiel der Krankheitsverlauf außer Acht gelassen.

Im Gegensatz dazu bezog diese Untersuchung bei den Korrelationsanalysen alle Patienten gleichermaßen (PK 1+2) mit ein und generierte so eine heterogene Patientenkohorte. Als Stärke kann hierbei gewertet werden, dass multiple Vergleiche zwischen EDSS, neuropsychologischen Testergebnissen und kernspintomographischen Parametern gezogen wurden und so viele MS-Charakteristika und Zusammenhänge aufgezeigt werden konnten. Damit konnten gegenüber Studien, die nur einzelne Parameter auswerteten, neue Erkenntnisse gewonnen und neue Verknüpfungen hergestellt werden.

Limitierend kommt der Zeitpunkt der Datenerhebung zum Tragen. So wurden die Daten nur an einem Zeitpunkt erhoben, also der Ist-Zustand der Patienten festgehalten. Dies führt dazu, dass sich aus den vorliegenden Ergebnissen keine Entwicklungen der Krankheitsparameter über die Zeit ableiten lassen und auch keine Aussagen über die Vorhersagekraft einzelner Parameter bezogen auf den Krankheitsverlauf getroffen werden können. Die retrospektiv erhobenen Daten zu Krankheitsbeginn, Diagnosestellung, daraus resultierender Krankheitsdauer und der Liquoranalyse auf oligoklonale Banden wiederum beruhen nur auf vorliegenden ärztlichen Unterlagen oder den Aussagen der Patienten und konnten somit nicht kontrolliert werden beziehungsweise unterliegen einer Recall-Bias.

Die im Rahmen dieser Arbeit generierten Daten weisen sowohl methodische Schwächen als auch Stärken auf. Beispielsweise wurde die neuropsychologische Testung durch dafür geschulte und sehr erfahrene Neuropsychologen durchgeführt, die anerkannte standardisierte Tests verwendeten. Hierdurch kommt eine hohe Testgenauigkeit und Reproduzierbarkeit zustande. Jedoch muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass Verfälschungen der Testergebnisse durch Komorbiditäten wie Fatigue oder Depressionen sowie durch Medikamenteneinnahmen möglich sind, da diese nicht explizit ausgeschlossen wurden.

Auch die Erhebung des EDSS muss von zwei Seiten betrachtet werden, da dieser Score zwar als sehr valide gilt, die Einordnung der Patienten aber als untersucherabhängig zu werten ist (Meyer-Moock et al., 2014). Diese schwache

Interrater-Reliabilität kann in vorliegender Arbeit jedoch vernachlässigt werden, da sämtliche Patienten durch einen einzigen Neurologen untersucht wurden und eine Vergleichbarkeit unter ihnen somit gegeben ist.

Stärken dieser Arbeit liegen auch in der Erhebung und Auswertung der Kernspintomographie. So wurden die entsprechenden Daten mit einem 3-Tesla-Gerät generiert, das sensitivere Ergebnisse als die standardmäßig verwendeten Geräte geringerer Feldstärken liefert (Wattjes et al., 2015). Ausgewertet wurden die Daten zudem mithilfe einer semiautomatisierten Methode, die mögliche untersucherabhängige Fehler minimieren und die Reproduzierbarkeit stärken konnte (Rojas et al., 2016).

## **5.5 Ausblick**

In den letzten Jahren ist die Bedeutung kognitiver Einschränkungen bei MS-Erkrankten immer weiter in den Fokus gerückt, aber auch Bestrebungen, die Möglichkeiten der kernspintomographischen Auswertungen zu verbessern, wurden vorangetrieben. Diese Arbeit kann in dem Kontext nur einen kleinen Beitrag leisten, sodass abzuwarten bleibt, was weitere Forschungsarbeiten bestätigen und an neuen Erkenntnissen erbringen können.

Beispielsweise wären Studien mit größeren Patientenzahlen nötig, um die Repräsentativität zu stärken und mögliche Fehler und Verzerrungen auszugleichen. Auch könnten Arbeiten mit einem prospektiven Studiendesign neue Erkenntnisse bezüglich des prognostischen Vorhersagewertes einzelner Parameter liefern und Aussagen zu Entwicklungen über die Zeit ermöglichen.

Die jüngste Forschung hat den Stellenwert der neuropsychologischen Testung bei MS-Patienten hervorgehoben, sodass sie in Zukunft, denke ich, einen noch stärkeren Einzug in den Klinik- und Praxisalltag finden wird, um sie als Verlaufsparemeter für einen wichtigen Teil der Erkrankung heranziehen zu können.

Auf dem Gebiet der kernspintomographischen Auswertung und Datenanalyse sind gerade weitere Entwicklungen zu beobachten. So werden neue Methoden zur semi- oder vollautomatisierten MRT-Auswertung untersucht und auf ihre Praxistauglichkeit getestet. Diese Ansätze bieten den Vorteil, durch die Automatisierung mehr Datensätze in kürzerer Zeit auswerten zu können. Auch wird die Untersucherabhängigkeit minimiert und so die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse



erhöht (Rojas et al., 2016). Jedoch stehen diese Entwicklungen noch am Anfang und bedürfen weiterer Erprobung und Erforschung. Gleiches gilt für die Läsionslastanalyse, die von Publikation zu Publikation große Unterschiede aufweist und einer standardisierten Auswertung bedarf.

## 6 Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist mit weltweit schätzungsweise 2,5 Millionen Erkrankten eine der häufigsten Krankheiten des zentralen Nervensystems, die sich durch einen entzündlich-demyelinisierenden Charakter mit autoimmuner Komponente auszeichnet und bereits junge Erwachsene stark beeinträchtigen kann.

Kern dieser Arbeit sind die Analyse und der Vergleich zweier an MS erkrankter Patientenkollektive, die sich durch die Schwere ihres Krankheitsverlaufs beziehungsweise die Schwere ihrer klinischen Symptomatik unterscheiden (EDSS <3 bzw.  $\geq 3$ ). Schwerpunkte wurden dabei neben klinischen Parametern insbesondere auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit und Auffälligkeiten in der kernspintomographischen Untersuchung gelegt.

Die von einem leichten Krankheitsverlauf betroffene Patientengruppe weist im Mittel einen EDSS von 1,2 auf. Sie verzeichnet nur schubförmig remittierende Verläufe, besteht aus 11 Patienten, von denen 10 weiblichen Geschlechts sind, und zeigt ein mittleres Patientenalter von 48 Jahren.

Demgegenüber sind die Patienten des schwer betroffenen Patientenkollektivs mit durchschnittlich 56 Jahren etwas älter und erkrankten im Mittel später an Multipler Sklerose als die Vergleichsgruppe. Bei 72% der auch hier 11 Patienten (davon 7 Frauen) schreitet die Erkrankung inzwischen sekundär progredient voran. Sie sind im Mittel einem EDSS von 6,1 zuzuordnen.

Bei der Auswertung der neuropsychologischen Tests lagen die Ergebnisse für beide Gruppen bis auf einige Ausreißer jeweils in einer engen Spanne, was annehmen lässt, dass beide Kollektive in sich sehr homogen sind. Die schwerer betroffene Gruppe zeigte dabei in vielen Tests vor allem der Aufmerksamkeit und Konzentration, Visuokonzeption und -perzeption sowie der Sprache und des Problemlösens deutlich defizitäre Leistungen und schnitt im Vergleich mit den leicht betroffenen Patienten schlechter ab. Demgegenüber erwiesen sich die Leistungen der leicht betroffenen Patienten zumeist als kaum oder gar nicht beeinträchtigt. Da es jedoch nicht bei allen Tests zu signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen oder überhaupt auffällig eingeschränkten Ergebnissen kam, scheinen einige kognitive Fähigkeiten von der Krankheit weniger betroffen zu sein als andere oder es muss Kompensationsmechanismen und Bewältigungsstrategien geben, die es den Patienten erlauben, durchschnittliche Leistungen zu erbringen.

Bei der Analyse der Hirnvolumina und Läsionslasten in der kernspintomographischen Untersuchung erwiesen sich der Anteil grauer Substanz, das anteilige Liquorvolumen und die Läsionslast der weißen Substanz bestimmt aus den DIR-Sequenzen als aussagekräftig, wohingegen der Anteil der weißen Substanz und anderweitig bestimmte Läsionslasten keine Rückschlüsse zuließen. So ist die Hirnatrophie in Form von Abnahme grauer Substanz und kongruenter Liquor-Zunahme bei der schwer betroffenen Gruppe weiter vorangeschritten und im Vergleich zu den leicht betroffenen finden sich zudem mehr Läsionen der weißen Substanz.

Abschließend sollte gezeigt werden, ob die drei Hauptpfeiler dieser Arbeit Klinik beziehungsweise EDSS, Neuropsychologie und Parameter der MRT miteinander in Zusammenhang stehen und sich gegenseitig kausal bedingen. Für diese Korrelationsanalysen wurden die zwei Patientenkollektive zu einer Gruppe von MS-Patienten zusammengefasst, um Tendenzen über alle Stadien der Erkrankung hinweg zu untersuchen.

Beim Vergleich zwischen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und den Werten des EDSS ergaben sich in vielen Bereichen negative Korrelationen, was die Aussage zulässt, dass mit zunehmender Schwere der Erkrankung die kognitiven Leistungen der Patienten nachlassen. Eine Ausnahme bildet dabei das Funktionsgebiet Lernen und Gedächtnis, für das sich keinerlei Zusammenhang zwischen den Parametern finden ließ. Die Leistungsfähigkeit in diesem Bereich scheint so weniger von der klinischen Krankheitsschwere als von individuellen Voraussetzungen und Kompensationspotentialen abzuhängen.

Aus der Analyse hinsichtlich möglichen Zusammenhängen zwischen EDSS und Parametern der Kernspintomographie lässt sich die Aussage ableiten, dass mit einer zunehmenden Hirnatrophie (GM-Abfall, CSF-Anstieg) und einer zunehmenden Läsionslast der weißen Substanz der EDSS stellvertretend für die Krankheitsschwere zunimmt.

Der Vergleich der einzelnen neuropsychologischen Tests mit den kernspintomographischen Größen ergab ein ähnliches Bild. So ließ sich für viele Tests eine Korrelation zur intrazerebralen Flüssigkeitsmenge, zum Anteil der grauen Substanz und der WM-Läsionslast nachweisen. Daraus lässt sich ableiten, dass mit zunehmender Hirnatrophie und steigender Läsionslast die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten abnimmt. Aber auch hier erweist sich das

Funktionssystem Lernen und Gedächtnis als stabil und von hirnorganischen Veränderungen unabhängig.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Schwere des Krankheitsverlaufes einer MS durchaus mit fassbaren Parametern objektivieren lässt. Auch gibt es Zusammenhänge und Korrelationen zwischen Krankheitsverlauf, Neuropsychologie und Bildgebung.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

bzw	beziehungsweise
CIS	clinical isolated syndrom = klinisch isoliertes Syndrom
DIR	Double-Inversion-Recovery-Sequenz
DIS	dissemination in space = räumliche Disseminierung
DIT	dissemination in time = zeitliche Disseminierung
DMT	disease modifying therapy = verlaufsmodifizierende Therapie
ED	Alter bei Erstdiagnose
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	ALter bei Erstmanifestation
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz
FS	Funktionssystem
GM	grey matter = Graue Substanz
HLA	humanes Leukozytenantigen
i.m.	intra muskulär
i.v.	intravenös
ICF	intracerebral fluid = Liquorvolumen
IgG/M/D	Immunglobuline Klasse G/M/D
MBP	Myelin-basisches-Protein
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MHC	major histocompatibility complex
min	Minuten
mind	mindestens
Mo	Monat/e
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose, Multiple Sklerose
MWU	Mann-Whitney-U-Test (Statistik)
N	Anzahl gültiger Werte (Statistik)
OKB	Oligoklonale Banden
PK 1	Patientenkollektiv 1 = schwer betroffene Patientengruppe
PK 2	Patientenkollektiv 2 = leicht betroffene Patientengruppe
PLP	Proteolipid-Protein
PPMS	primary progressive MS = primär progrediente Verlaufsform
p-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationskoeffizient (Statistik)
RIS	radiologically isolated syndrom = radiologisch isoliertes Syndrom
RRMS	relapsing remittingMS = schubförmige Verlaufsform
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SPM12	statistical parametric mapping 12
SPMS	secondary progressive MS = sekundär chronisch progrediente Verlaufsform
tcms	transkranielle Magnetstimulation
tgl.	täglich
TIV	total intracranial volume = gesamtes intrakranielles Volumen
v.a.	vor allem
VEP	Visuell evoziertes Potential
WM	white matter = Weiße Substanz
Wo	Woche/n
XOR	exclusive or, Kontravalenz, exclusive or = Kontravalenz
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Expanded Disability Status Scale (EDSS) .....	12
Tabelle 2: McDonald-Diagnosekriterien .....	14
Tabelle 3: Medikamente zur verlaufsmodifizierenden Therapie.....	22
Tabelle 4: Übersicht klinische Patientenparameter .....	28
Tabelle 5: Klinische Daten: Alter und Dauer der Erkrankung.....	33
Tabelle 6: Klinische Daten: Geschlechterverteilung.....	34
Tabelle 7: Klinische Daten: Verlaufsform der MS.....	34
Tabelle 8: Klinische Daten: Oligoklonale Banden (OKBs) im Liquor.....	35
Tabelle 9: Klinische Daten: EDSS .....	36
Tabelle 10: Neuropsychologie: Lernen u. Gedächtnis .....	38
Tabelle 11: Neuropsychologie: Aufmerksamkeit u. Konzentration.....	39
Tabelle 12: Neuropsychologie: Visuoperzeption u. Visuokonstruktion .....	40
Tabelle 13: Neuropsychologie: Problemlösen u. Sprache .....	41
Tabelle 14: Neuropsychologie: Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit.....	42
Tabelle 15: Korrelation EDSS mit Lernen u. Gedächtnis .....	43
Tabelle 16: Korrelation EDSS mit Aufmerksamkeit u. Konzentration .....	45
Tabelle 17: Korrelation EDSS mit Visuoperzeption u. -konstruktion .....	47
Tabelle 18: Korrelation EDSS mit Problemlösen u. Sprache .....	49
Tabelle 19: Korrelation EDSS mit Allgemeinem Wissen u. Verständnis.....	49
Tabelle 20: MRT: Hirnvolumina und kortikale Breite .....	52
Tabelle 21: MRT: Läsionslast .....	54
Tabelle 22: Korrelation Hirnvolumina und Läsionslast (nach Spearman) .....	57
Tabelle 23: Korrelation EDSS mit MRT-Parametern.....	60
Tabelle 24: Korrelation MRT mit Lernen u. Gedächtnis .....	61
Tabelle 25: Korrelation MRT mit Aufmerksamkeit u. Konzentration .....	63
Tabelle 26: Korrelation MRT mit Visuoperzeption u. -konstruktion .....	65
Tabelle 27: Korrelation MRT mit Problemlösen u. Sprache .....	67
Tabelle 28: Korrelation MRT mit allgemeinem Wissen u. Verständnis .....	67

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus der MRT-Auswertung .....	31
Abbildung 2: Korrelation EDSS und Zahlen-Symbol-Test.....	44
Abbildung 3: Korrelation EDSS und Trail Making Test B .....	45
Abbildung 4: Korrelation EDSS und Rey Complex Figure Copy .....	46
Abbildung 5: Korrelation EDSS und Trail Making Test A .....	46
Abbildung 6: Korrelation EDSS und Mosaik-Test.....	47
Abbildung 7: Korrelation EDSS und Lexikalische Wortflüssigkeit .....	48
Abbildung 8: Korrelation EDSS und Semantische Wortflüssigkeit.....	48
Abbildung 9: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Anteil GM am TIV .....	55
Abbildung 10: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Anteil WM am TIV .....	56
Abbildung 11: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Anteil CSF am TIV .....	56
Abbildung 12: Korrelation EDSS und Anteil GM am TIV.....	58
Abbildung 13: Korrelation EDSS und Anteil CSF am TIV .....	59
Abbildung 14: Korrelation EDSS und WM-Läsionen aus DIR.....	59
Abbildung 15: Korrelation Anteil GM am TIV und Zahlen Symbol Test .....	62
Abbildung 16: Korrelation Anteil CSF am TIV und Reaktion ohne Vorwarnung .....	63
Abbildung 17: Korrelation WM-Läsionen aus DIR und Mosaik-Test.....	64
Abbildung 18: Korrelation Anteil CSF am TIV und Bilder ergänzen.....	65
Abbildung 19: Korrelation Anteil GM am TIV und Lexikalische Wortflüssigkeit .....	66

# 10 Quellenverzeichnis

- Awad, A., Hemmer, B., Hartung, H.-P., Kieseier, B., Bennett, J.L., and Stuve, O. (2010). Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 219, 1-7.
- Benedict, R.H.B., Bruce, J.M., Dwyer, M.G., Abdelrahman, N., and Hussein, S.N. (2006). Neocortical Atrophy, Third Ventricular Width, and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 63, 1301.
- Benedict, R.H.B., DeLuca, J., Enzinger, C., Geurts, J.J.G., Krupp, L.B., and Rao, S.M. (2017). Neuropsychology of Multiple Sclerosis. Looking Back and Moving Forward. *JINS* 23, 832-842.
- Berkovich, R. (2013). Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 10, 97-105.
- Bjelobaba, I., Savic, D., and Lavrnja, I. (2017). Multiple Sclerosis and Neuroinflammation: The Overview of Current and Prospective Therapies. *Curr Pharm Des* 23, 693-730.
- Chu, R., Tauhid, S., Glanz, B.I., Healy, B.C., Kim, G., Oommen, V.V., Khalid, F., Neema, M., and Bakshi, R. (2016). Whole Brain Volume Measured from 1.5T versus 3T MRI in Healthy Subjects and Patients with Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 26, 62-67.
- Ciccarelli, O., Brex, P., Thompfon, A., and Miller, D.H. (2002). Disability and lesion load in MS: a reassessment with MS functional composite score and 3D fast FLAIR. *J Neurol* 249, 18-24.
- Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502-1517.
- Datta, S., Staewen, T.D., Cofield, S.S., Cutter, G.R., Lublin, F.D., Wolinsky, J.S., and Narayana, P.A. (2015). Regional gray matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. Baseline analysis of multi-center data. *Mult Scler Relat Disord* 4, 124-136.
- Engel, C., Greim, B., and Zettl, U.K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol* 254 *Suppl* 2, II30-4.
- Fangerau, T., Schimrigk, S., Haupts, M., Kaeder, M., Ahle, G., Brune, N., Klinkenberg, K., Kotterba, S., Mohring, M., and Sindern, E. (2004). Diagnosis of multiple sclerosis. Comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand* 109, 385-389.
- Filippi, M., Rocca, M.A., Ciccarelli, O., Stefano, N. de, Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintore, M., and Frederiksen, J.L., et al. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet* 15, 292-303.
- Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, M., Sormani, M.P., and Iannucci, G. (2000). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 157-161.
- Finkelsztejn, A. (2014). Multiple sclerosis. Overview of disease-modifying agents. *Perspect Medicin Chem* 6, 65-72.
- Fisher, E., Rudick, R.A., Simon, J.H., Cutter, G., Baier, M., Lee, J.C., Miller, D., Weinstock-Guttman, B., Mass, M.K., and Dougherty, D.S., et al. (2002). Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 59, 1412-1420.
- Fisniku, L.K., Chard, D.T., Jackson, J.S., Anderson, V.M., Altmann, M., Miszkiel, K.A., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2008). Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 64, 247-254.
- Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S., Zettl, U.K., and Rieckmann, P. (2008). Multiple sclerosis registry in Germany. Results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Arzteblatt international* 105, 113-119.
- Fragoso, Y.D., Wille, P.R., Abreu, M., Brooks, J.B.B., Dias, R.M., Duarte, J.A., Farage, L., Finkelsztejn, A., Frohlich, A.C., and Goncalves, M.V.M., et al. (2017). Correlation of clinical findings and brain volume data in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 44, 155-157.
- Gelfand, J.M. (2014). Multiple sclerosis. Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol* 122, 269-290.
- Gold, R. (2012, ergänzt 2014). DGN / KKNMS Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Deutsche Gesellschaft für Neurologie).



- Goodman, A.D., Anadani, N., and Gerwitz, L. (2019). Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on investigational drugs* 28, 1051-1057.
- Hemmer, B., Kerschensteiner, M., and Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet* 14, 406-419.
- Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B., and Bätzing, J. (2017). Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland).
- Huss, A.M., Halbgebauer, S., Ockl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisow, N., Harrer, A., Brecht, I., Balint, B., and Stich, O., et al. (2016). Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria. A German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol* 263, 2499-2504.
- Jacobsen, C.O., and Farbu, E. (2014). MRI evaluation of grey matter atrophy and disease course in multiple sclerosis. An overview of current knowledge. *Acta Neurol Scand Suppl*, 32-36.
- Kamm, C.P., Uitdehaag, B.M., and Polman, C.H. (2014). Multiple sclerosis. Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 72, 132-141.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452.
- Linn, J., Wiesmann, M., and Brückmann, H. (2011). Atlas klinische Neuroradiologie des Gehirns (Berlin: Springer).
- Lublin, F.D., and Reingold, S.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis. Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 907-911.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sorensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., and Barkhof, F., et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology* 83, 278-286.
- Matthews, P.M., Roncaroli, F., Waldman, A., Sormani, M.P., Stefano, N. de, Giovannoni, G., and Reynolds, R. (2016). A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Pract Neurol* 16, 279-287.
- Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., and Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology* 14, 58.
- Miller, D.H., Grossman, R.I., Reingold, S.C., and McFarland, H.F. (1998). The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 121, 3-24.
- Nelson, F., Datta, S., Garcia, N., Rozario, N.L., Perez, F., Cutter, G., Narayana, P.A., and Wolinsky, J.S. (2011). Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 17, 1122-1129.
- Oreja-Guevara, C. (2015). Overview of magnetic resonance imaging for management of relapsing-remitting multiple sclerosis in everyday practice. *Eur J Neurol* 22 Suppl 2, 22-27.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., and Kappos, L., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69, 292-302.
- Popescu, B.F.G., and Lucchinetti, C.F. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol* 7, 185-217.
- Portaccio, E., Amato, M.P., Bartolozzi, M.L., Zipoli, V., Mortilla, M., Guidi, L., Siracusa, G., Sorbi, S., Federico, A., and Stefano, N. de (2006). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* 245, 195-199.
- Preziosa, P., Rocca, M.A., Pagani, E., Stromillo, M.L., Enzinger, C., Gallo, A., Hulst, H.E., Atzori, M., Pareto, D., and Riccitelli, G.C., et al. (2016). Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp* 37, 1627-1644.
- Quarantelli, M., Ciarmiello, A., Morra, V.B., Orefice, G., Larobina, M., Lanzillo, R., Schiavone, V., Salvatore, E., Alfano, B., and Brunetti, A. (2003). Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. Correlation with lesion load. *NeuroImage* 18, 360-366.

- Riedhammer, C., and Weissert, R. (2015). Antigen Presentation, Autoantigens, and Immune Regulation in Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 6, 322.
- Rocca, M.A., Amato, M.P., Stefano, N. de, Enzinger, C., Geurts, J.J., Penner, I.-K., Rovira, A., Sumowski, J.F., Valsasina, P., and Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet* 14, 302-317.
- Rojas, J.I., Patrucco, L., Miguez, J., and Cristiano, E. (2016). Brain atrophy in multiple sclerosis. Therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq Neuropsiquiatr* 74, 235-243.
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., and Ghezzi, A., et al. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 23, 1258-1267.
- Ruprecht, K., and Tumani, H. (2016). Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 87, 1282-1287.
- Schmidt, R.M., Köhler, W., Hoffmann, F. and Faiss, J. (2015). *Multiple Sklerose* (s.l.: Urban Fischer).
- Simpson, S., Blizzard, L., Othahal, P., van der Mei, I., and Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis. A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 1132-1141.
- Trenova, A.G., Slavov, G.S., Manova, M.G., Aksentieva, J.B., Miteva, L.D., and Stanilova, S.A. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)* 58, 157-163.
- Vukusic, S., and Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis. Risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 20, 269-274.
- Wallin, M.T., Culpepper, W.J., Nichols, E., Bhutta, Z.A., Gebrehiwot, T.T., Hay, S.I., Khalil, I.A., Krohn, K.J., Liang, X., and Naghavi, M., et al. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 18, 269-285.
- Wattjes, M.P., Steenwijk, M.D., and Stangel, M. (2015). MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis. An Update. *Clin Neuroradiol* 25 *Suppl* 2, 157-165.
- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P.A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., and Ebers, G.C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1989, 133-146.
- Weissert, R. (2013). The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol Pharmacol* 8, 857-866.
- Wingerchuk, D.M., and Weinshenker, B.G. (2016). Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ* 354, i3518.
- Zivadinov, R., Locatelli, L., Stival, B., Bratina, A., Grop, A., Nasuelli, D., Brnabic-Razmilic, O., and Zorzon, M. (2003). Normalized regional brain atrophy measurements in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 45, 793-798.

# Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, allen zu danken, die mir die letzten Jahre mit Rat und Tat, Hilfe und Unterstützung zur Seite gestanden und mich so bei der Ausarbeitung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. med. Dr. Robert Weißert, der mir die Arbeit ermöglichte und mich als Doktorvater betreute. Er nahm sich viel Zeit, um den Fortgang der Arbeit zu besprechen oder neu aufgetretene Fragen zu klären. Auch fand er immer die richtigen Worte, um meine Motivation aufrecht zu halten bzw. von neuem anzufachen.

Für die Bereitstellung der neuropsychologischen Daten danke ich Dr. Susanne Schwab-Malek und Dr. Ralf Lürding. Letzterer hatte zudem immer ein offenes Ohr und plausible Erklärungen für Fragen zur statistischen Auswertung parat. Auch dafür möchte ich herzlich danken.

Die Auswertung der kernspintomographischen Daten und Erklärungen zu dem dahinter stehenden komplexen Algorithmus verdanke ich Herrn Dr. Wilhelm Malloni.

Mein größter Dank gilt meiner ganzen Familie, allen voran meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten. Ich danke ihnen für ihre unermüdliche Unterstützung und ihr Vertrauen, mich meinen Weg ohne Zweifel gehen zu lassen.

Einen gesonderten Dank möchte ich meiner Tante aussprechen, die sich die Zeit nahm, diese Arbeit im Detail auf Rechtschreibung und Verständlichkeit zu prüfen.