

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse der Zusammenhänge zwischen neuropsychiatrischen Symptomen und
strukturellen Veränderungen in der Kernspintomografie bei der Multiplen Sklerose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lena Minch
aus Rendsburg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann
1. Gutachter: PD Dr. med. habil. Vinzenz Fleischer
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Ahmed Othman

Tag der Promotion: 29. Januar 2024

für Lisa Amanda Edlefsen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Multiple Sklerose.....	3
2.2 Epidemiologie.....	3
2.3 Symptome	4
2.4 Verlaufsformen	7
2.5 Pathogenese.....	10
2.6 Diagnosekriterien	13
2.7 Therapie	15
2.8 Strukturelle Veränderungen im MRT bei MS	17
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Studienteilnehmer.....	23
3.2 MRT	23
3.3 Auswertung der MRT-Daten und Volumina mit Matlab [®]	24
3.4 Serum-Neurofilament-Messungen.....	25
3.5 Neuropsychologische Tests	25
3.6 Statistische Auswertung.....	29
4 Ergebnisse	31
4.1 Demographische Daten der Kohorten	31
4.2 Strukturelle MRT-Volumina.....	34
4.3 Neuropsychologische Testungen	35
4.4 Analyse von Zusammenhängen.....	37
4.5 Studienablauf	40

4.6	Vorhersagemodell.....	40
5	Diskussion.....	42
6	Zusammenfassung	52
7	Literaturverzeichnis.....	54
8	Danksagung.....	V
9	Lebenslauf	VI

Abkürzungsverzeichnis

MS - Multiple Sklerose

ZNS - Zentrales Nervensystem

PPMS - Primär progrediente Multiple Sklerose

CIS - Klinisch isoliertes Syndrom

RRMS - Relapsing Remitting (Schubförmig verlaufende) Multiple Sklerose

SPMS - Sekundär (chronisch) progrediente Multiple Sklerose

MRT - Magnetresonanztomographie

fMRI - funktionelle Magnetresonanztomographie

LV - Läsionsvolumen

GM - Graue Substanz

GMV - Volumen der grauen Substanz

WM - Weiße Substanz

sNfL - Serum Neurofilament-Leichtketten

EDSS - Expanded Disability Status Scale

KU - Körperliche Untersuchung

SDMT - Symbol Digit Modalities Test

PASAT - Paced Auditory Serial Addition Test

HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale

FSMC - Fatigue Skala für Motorik und Kognition

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose	9
Abbildung 2 a. MRT T1 - Sequenz, b. Scan Übersicht, c. MRT T 2 - Sequenz.....	19
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Symbol Digit Modalities Test (SDMT).....	27
Abbildung 4: Therapie Häufigkeiten in der Studienkohorte	33
Abbildung 5: SDMT(Z-Werte) Ergebnisverteilung bei Studien- und Replikationskohorte	35
Abbildung 6: Ergebnisse der HADS Testung der Studienkohorte.....	36
Abbildung 7: Häufigkeit der Punktebewertung im FSMC in der Studienkohorte	37
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen sNfL und SDMT	38
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und SDMT.....	38
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz und SDMT	39
Abbildung 11: Arbeitsschritte	40
Abbildung 12 Vorhersagemodell.....	41
Tabelle 1: Überblick über die Diagnosekriterien der RRMS nach McDonald u.a. angelehnt an SK2-Leitlinie (36, 56)	14
Tabelle 2: Überblick über die Diagnosekriterien der PPMS nach McDonald u.a. angelehnt an SK2-Leitlinie (36, 56)	14
Tabelle 3: Therapieoptionen der Multiplen Sklerose.....	17
Tabelle 4: Fragen der HADS-A	26
Tabelle 5: Fragen der HADS-D	26
Tabelle 6: Übersicht Studienkohorte und Replikationskohorte	31
Tabelle 7: Therapie Häufigkeiten Studienkohorte	33
Tabelle 8: Übersicht MRT-Daten	34
Tabelle 9: Überblick SDMT der neuropsychologischen Testung	35
Tabelle 10: Testergebnisse HADS.....	36
Tabelle 11: FSMC Testergebnisse in der Studienkohorte.....	37
Tabelle 12: Zusammenhänge von sNfL und neuropsychologische Tests	39

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose ist eine autoimmun vermittelte neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankung. Die Symptome zeigen sich sowohl in körperlicher als auch in neuropsychiatrischer Ausprägung und können in Abhängigkeit der Krankheitsdauer und Krankheitsaktivität in unterschiedlicher Schwere beobachtet werden. Die Messung der körperlichen Beeinträchtigung in sensorischen und motorischen Defiziten ist ein selbstverständlicher klinischer Standard der neurologischen Untersuchung der Multiple Sklerose-Patienten. Die Untersuchung von Fatigue, Depression, Angst und Kognition wird aufgrund der aufwendigen Bedingungen für neuropsychologische Testungen im klinischen Alltag häufig untergeordnet. In der individuellen Bewertung der Lebensqualität sind die neuropsychiatrischen Symptome allerdings erheblich (1). Die häufigsten kognitiven Beeinträchtigungen umfassen Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, im episodischen Gedächtnis, Einschränkungen der exekutiven Funktionen, also der Entscheidungsfähigkeit und der Problemlösungsstrategien. Außerdem zählt die Einschränkung der verbalen Kompetenz zu den wichtigsten kognitiven Defiziten bei der Multiplen Sklerose (2). Diese kognitiven Beeinträchtigungen können in verschiedenen Testungen quantifiziert werden. Studien haben gezeigt, dass neuropsychiatrische Defizite bereits in frühen Krankheitsstadien vorliegen. Defizite in diesen kognitiven Kernbereichen haben einen negativen Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität (3). Daher ist neben der regelmäßigen Untersuchung von sensorischen/motorischen Beeinträchtigungen, auch die Überwachung der kognitiven Beeinträchtigung bei der Multiplen Sklerose entscheidend für individuelle Behandlungsentscheidungen und die Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien. Um entsprechende Beeinträchtigungen zu validieren sind die neuropsychologischen Testungen im klinischen Alltag aufgrund ihres Untersuchungsumfanges häufig nicht standardmäßig durchführbar (4).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein etablierter Biomarker für kognitive Defizite bei der Multiplen Sklerose. Insbesondere strukturelle MRT-Daten, wie das Läsionsvolumen (LV) und das Volumen der grauen Substanz (GMV), haben sich bei der Vorhersage der kognitiven Leistung als hochgradig reproduzierbar und gut validiert erwiesen (5, 6). Neben diesen bildgebenden Markern mit guter räumlicher Auflösung, sind die Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL) ein neuer Blutbiomarker für neuroaxonalen Schaden bei vielen neurologischen Erkrankungen (7-9). Bei der Multiplen Sklerose sind die sNfL-Spiegel während

klinischer Schübe erhöht und korrelieren mit einem Anstieg von T2-hyperintensiven Läsionen und der Hirnatrophie (9). Somit stellt sNfL einen Marker sowohl für die akute Krankheitsaktivität als auch für das Fortschreiten der Behinderung dar.

Ziel dieser Dissertationsarbeit soll es sein, Zusammenhänge von neuropsychiatrischen, klinischen und strukturellen MRT-Veränderungen von Patienten mit Multipler Sklerose zu analysieren und kritisch zu diskutieren. Diese Arbeit soll außerdem die Testung von neuropsychiatrischen Symptomen, Diagnosekriterien, Krankheitsmerkmale und neuronale Grundlagen der Krankheit betrachten.

Hauptbestandteil der vorliegenden Arbeit war vor allem die Berechnung der strukturellen MRT-Daten der durchgeführten Studien-MRTs. Die errechneten Daten, wie das Läsionsvolumen und das Volumen der grauen Substanz, sollen in Kombination mit dem Blutparameter sNfL die Assoziation zu kognitiver Leistung zeigen. Anhand eines Support-Vektor-Regressionsmodells und maschinellen Lernens soll ein Vorhersagemodell entwickelt werden und durch verschiedene Biomarker eine Aussage zu einem konkreten neuropsychiatrischen Symptom gemacht werden. Das Vorhersagemodell könnte im klinischen Alltag die Detektion von kognitiven Beeinträchtigungen erleichtern und den therapeutischen Handlungsbedarf klar machen. Besonders in der frühen Krankheitsphase der Multiplen Sklerose zeigt die Immuntherapie einen verlangsamenden Effekt auf den Verlauf der Krankheit und damit auch eine Wirkung auf die körperliche und neuropsychiatrische Beeinträchtigung (4, 10, 11).

Teile der Dissertation haben zu einer Publikation in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift geführt, an der ich als Autorin beteiligt war (12).

2 Literaturdiskussion

2.1 Multiple Sklerose

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine entzündlich-demyelinisierende Schädigung des Zentralnervensystems, die zudem von axonalem Verlust, Neurodegeneration, sowie Hirn- und Rückenmarksatrophie gekennzeichnet ist. Diese tritt sowohl zeitlich als auch räumlich disseminiert auf (13, 14). Die Diagnose wird anhand der McDonald-Kriterien, die weiter unten erläutert werden, gestellt.

Die MS kann in unterschiedlichen Verlaufsformen vorliegen, klinisch zeigt sich am häufigsten ein schubförmiger Verlauf, auch relapsing-remitting oder kurz RRMS genannt. Die Symptome während eines Schubereignisses variieren individuell stark und können motorischer oder sensorischer Ausprägung sein. Die Phase zwischen zwei Schüben wird klinisch als stabil wahrgenommen, allerdings können dennoch Einschränkungen wie Fatigue, Konzentrationsstörungen, Depression oder Angststörungen auftreten (15). Abhängig von der Studienpopulation und dem Testansatz sind 40-70% der MS-Patienten von subtilen, kognitiven Defiziten im Alltag betroffen (16, 17). Kognitive Beeinträchtigungen wurden bereits in frühen Krankheitsstadien als häufige Symptommanifestationen identifiziert (15, 17).

Viele Patienten mit RRMS entwickeln im Laufe der Jahre eine schleichende Verschlechterung ihrer Symptome oder erholen sich nicht vorständig nach einem Schub (13, 18). Im Übergang in eine progrediente Verlaufsform der MS erleiden die Patienten immer seltener akute Schübe (19, 20). Der Progress wurde in Studien mit einer mittleren Krankheitsdauer von 18,9 (21) bzw. 15 (13) Jahren beziffert und betraf dabei 58,2% (21), bzw. 66% (13) der erkrankten Personen. Vermehrte Krankheitsaktivität in den ersten 2 Jahren und kürzere Intervalle zwischen den ersten Schüben können einen Hinweis auf einen schnelleren Progress der MS geben (22).

Ein kleiner Anteil der Patienten erlebt eine von Beginn an graduelle Verschlechterung ihrer Symptome, ohne dass je ein akutes Schubereignis abgrenzbar ist.

2.2 Epidemiologie

Weltweit leiden mehr als 2,3 Millionen Menschen an MS und die Krankheit ist eine der häufigsten Ursachen für neurologische Behinderungen im jungen Erwachsenenalter (23). In Europa und Nordamerika tritt MS häufiger auf als in Asien oder in tropischen Gebieten. Ebenso

wie in Europa verhält es sich mit einem ähnlich häufigem Vorkommen in Neuseeland und Südaustralien (24). In Europa ist die geschätzte Gesamtprävalenzrate von MS für die letzten drei Jahrzehnte 83 Fälle pro 100.000, mit höheren Raten in nördlichen Ländern. Die geschätzte mittlere jährliche MS-Inzidenzrate in Europa beträgt 4,3 Fälle pro 100.000 (25).

Die ungleiche Verteilung der MS über die Populationen kann auf genetische Unterschiede und Umweltfaktoren und ihre Interaktion zurückgeführt werden (26). Obwohl über 100 Gene an MS beteiligt sind, gibt es deutliche Hinweise dafür, dass Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Bestimmung des Risikos spielen, ob sich eine MS letztendlich bei einer exponierten Person entwickelt (27). Das Lebenszeitrisko an MS zu erkranken liegt in einer Population wie Europa bei 1/200 (27).

In den meisten Bevölkerungsgruppen sind Frauen häufiger betroffen als Männer, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern bei RRMS etwa 2,5 zu 1 liegt (26, 27). Bei PPMS ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen (28). Die Inzidenz für MS ist im Alter von 25-35 Jahren am Höchsten (27).

2.3 Symptome

Ein MS-Schub wird als klinisches Korrelat einer entzündlichen und demyelinisierenden Läsion des ZNS definiert, wenn die klinischen Beschwerden für mindestens 24 Stunden vorliegen oder mehrere Episoden dieses Symptoms innerhalb von 24 Stunden aufgetreten sind. Die zeitliche Betrachtung der Symptome und Messung der Symptombdauer soll helfen, eine Differenzierung zu Pseudoschüben aufgrund von Fieber oder Infektionen auszuschließen (29). Das Uthoff-Phänomen beschreibt die temporäre Verschlechterung der Symptome bei Hitze oder erhöhter Körpertemperatur. Diese sind von Schubereignissen abzugrenzen und gründen sich auf der klinischen Ausprägung der bereits vorliegenden Demyelinisierung und somit schlechteren Informationsweiterleitung der betroffenen Neuronen (13).

Während eines Schubes kommt es zu variierenden motorischen oder sensorischen Defiziten wie zum Beispiel Parästhesien, Kraftminderung, Sehstörungen, Gangstörungen, Beeinträchtigung des Gleichgewichts und Blasenfunktionsstörungen (13, 18). Auf die akute Krankheitsaktivität in Form eines Schubes folgen Phasen partieller oder vollständiger Remission mit klinischer Stabilität zwischen den Schüben.

Die akute demyelinisierende Optikusneuritis ist bei etwa 20% der MS-Patienten das erste klinische Ereignis und Leitsymptom. Bei 50% der Patienten tritt im Laufe der Jahre eine Optikusneuritis auf. Bei Patienten mit einer Optikusneuritis wird in der Nachbeobachtungsphase von 10 Jahren bei 38% eine MS diagnostiziert (30). Die Optikusneuritis äußert sich als Sehstörung oder Sehverlust, die sich über Stunden bis Tage entwickelt und typischerweise mit retrobulbären Schmerzen verbunden ist. Das einmalige Auftreten einer Optikusneuritis oder eines anderen neurologischen Symptoms, ohne die diagnostischen McDonald-Kriterien zu erfüllen, wird als klinisch isoliertes Syndrom, auch CIS genannt, bezeichnet.

Bis zu 89% der MS-Patienten sind irgendwann im Krankheitsverlauf von motorischen Einschränkungen betroffen. Eine fokale Schwäche der Extremitäten bei MS ist in der Regel auf eine Beteiligung des kortikospinalen Trakts zurückzuführen. Die entzündliche Schädigung des ersten Motoneurons wird begleitet von Symptomen wie Hyperreflexie und Spastizität (13).

Sensorische Störungen treten bei den meisten Patienten im Verlauf der Krankheit auf und können von Hypästhesie und Parästhesie bis zu einem neuropathischen Schmerz führen. Das Lhermitte-Zeichen ist eine Empfindung, ähnlich einem elektrischen Stromschlag, entlang der Wirbelsäule als Antwort auf die Flexion des Nackens.

Funktionelle Störungen des Kleinhirns können sich als Koordinationsstörung, Tremor oder Dysdiadochokinesie äußern.

Das Maß der Behinderung wird bei der MS mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) klassifiziert. Die Bewertung liegt dabei auf einer Skala von 0 bis 10. Dabei werden die einzelnen funktionellen Systeme wie Pyramidenbahn mit beispielsweise Lähmungen und Sehstörungen; Kleinhirn mit beispielsweise Tremor; Hirnstamm mit beispielsweise Schluckstörungen, Sensorium mit beispielsweise Parästhesie, Blasen und Mastdarmstörungen und zerebrale Funktionen mit Gedächtnisstörungen, sowie Gehfähigkeit unterschieden. Der EDSS ist der wichtigste Outcomeparameter in vielen klinischen Studien, da durch die Skala eine Vergleichbarkeit von individuellen Symptomen und eine Einteilung der Schwere des Krankheitsverlaufes, bzw. der Beeinträchtigung durch die Krankheit, erlangt wird. Allerdings hat der EDSS den Fokus auf der Bewertung einer Mobilitätseinschränkung und nicht auf der Begutachtung von kognitiven Beeinträchtigungen.

Die MS kann eine Vielzahl von neurologischen Symptomen mit sich bringen, die sich intra- und interindividuell äußern. Neben den somatischen neurologischen Defiziten haben viele Patienten auch neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Angst oder Fatigue. Die Fatigue ist ein Symptom mit hohem Leidensdruck für die Patienten, da die Lebensqualität im Alltag und Beruf deutlich eingeschränkt ist (31). Fatigue ist eines der häufigsten Symptome, das sowohl bei der MS, als auch bereits bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom auftreten kann. Fatigue äußert sich als ein Gefühl von Erschöpfung, Mangel an wahrgenommener Energie oder Müdigkeit (32, 33). Mehreren Studien zufolge sind 75–95% aller Patienten betroffen und 50–60% stufen Fatigue als eines der schwerwiegendsten Symptome ein, welches die Aktivitäten ihres täglichen Lebens beeinträchtigt und dadurch die Lebensqualität stark beeinflusst (1).

Die Fatigue kann bei der Anamneseerhebung häufig schon als ein frühes Symptom für Krankheitsaktivität beobachtet werden, so zeigte eine Studie, dass 69,1% der Patienten Fatigue als erstes identifiziertes MS-typisches Symptom vor ihrer eigentlichen MS-Diagnose beschreiben. Fatigue kann jedoch auch einen Hinweis auf einen sich im Verlauf anbahnenden Schub geben (34). In einer niederländischen Studie zeigte sich, dass Fatigue ein häufiges Symptom bei Patienten mit CIS ist. Fast die Hälfte der Patienten mit CIS (46,5%) litten unter messbarer Fatigue. Die Prävalenz und der Schweregrad von Fatigue bei Patienten mit CIS sind signifikant höher als bei Gesunden und ähnlich der Fatigue bei MS-Patienten (35).

Eine gemeinsame Betrachtung der Fatigue und anderer MS-charakteristischer Symptome könnte einen verbesserten Ansatz für eine frühe Therapie ermöglichen (33, 35). Bis zu 90% der MS-Patienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung unter Fatigue (36). Das MS-Fatigue-Syndrom ist definiert als ein chronischer Zustand, der ohne direkte äußere Ursache plötzlich auftreten kann. Bei der Messung der Fatigue muss zwischen einer primären und sekundären Fatigue unterschieden werden. Die sekundäre Fatigue kann aus verwobenen Komorbiditäten wie Mobilitätseinschränkungen, Stimmungsstörungen oder Tagesmüdigkeit resultieren. Darüber hinaus können auch Medikamente die MS-Müdigkeit beeinflussen (37). Die primäre Fatigue, die unabhängig von sekundär kausalen Faktoren entsteht, ist die Äußerung neuraler Veränderungen, wie Störungen der kortiko-subkortikalen Verbindungen zwischen Frontalkortex, Thalamus und Basalganglien (38, 39). Insbesondere Depressionen können bei der Bewertung der Fatigue als potenzielle Störvariable betrachtet werden, da eine enge Korrelation mit Fatigue beschrieben wurde (40). Depressionen liegen bei 30-45% der

Patienten in schwerer Form vor. Depressive Symptome können auf der einen Seite als Teil der MS-Erkrankung angesehen werden, indem sie Ausdruck der Störung der frontotemporalen Vernetzung sind. Auf der anderen Seite kann eine Depression auch als Komorbidität auftreten (13). Einige Hinweise deuten darauf hin, dass Patienten mit SPMS unabhängig von Krankheitsdauer und körperlicher Behinderung, häufiger depressive Symptome zeigen als Patienten mit RRMS (41).

Kognitive Einschränkungen treten bei etwas mehr als 65% der Patienten auf und äußern sich als Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen. Bereits zu dem Zeitpunkt der Diagnose eines klinisch isolierten Syndroms können bei einem Teil der Patienten kognitive Einschränkungen nachgewiesen werden (42). Zu den kognitiven Funktionen gehören die mentale Aufmerksamkeit, also die Fähigkeit sich zu konzentrieren und trotz unterschiedlicher Reize zu fokussieren, Sachverhalte zu erlernen oder zu erinnern, Handlungen zu planen und auszuführen, die Fähigkeit Probleme durch Nachdenken zu lösen, Sprache zu verstehen, Objekte wiederzuerkennen, Dinge zusammenzuführen und Distanzen und Größen einzuschätzen. Die verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit und der episodische Gedächtnisverlust sind die häufigsten kognitiven Defizite bei MS (2). Obwohl MS zu Defiziten in mehreren kognitiven Bereichen führt, ist bisher wenig über die Variabilität der Ausprägung kognitiver Defizite auf Patientenebene bekannt. Darüber hinaus werden in den gegenwärtigen Studien meist isoliert kognitive Fähigkeiten getestet, welche den realen Ansprüchen im Alltag des Patienten nicht entsprechen. Es deuten Studien darauf hin, dass die Kognition bei Patienten mit MS im Vergleich zu Kontrollpersonen stärker negativ beeinflusst wird, wenn kognitive Aufgaben beim Gehen, also als kognitiv-motorische Doppelaufgaben, und im Zusammenhang mit Umgebungslärm, also unter Ablenkung, ausgeführt werden (2).

2.4 Verlaufsformen

Die MS äußert sich nicht nur in sehr unterschiedlichen Symptomen, sondern unterscheidet sich auch in den Verlaufsformen der Erkrankung. Es wird zwischen der schubförmig verlaufenden (relapsing-remitting) und der progredient verlaufenden Form unterschieden. 85% der Patienten haben zu Beginn ihrer Erkrankung einen schubförmigen Verlauf (43).

Das klinisch isolierte Syndrom (CIS) ist das erste klinische Erscheinungsbild der MS, ohne die Kriterien der zeitlichen Dissemination der McDonald-Kriterien zu erfüllen. Das CIS zeigt die

Merkmale einer entzündlichen Demyelinisierung auf, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine MS sein könnte (44).

Per Definition wäre der Vollständigkeit halber innerhalb der Diagnostik der MS ebenso das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) zu nennen, welches entzündliche Herde im MRT als Zufallsbefund, ohne vorliegende neurologische Symptome zeigt. Der bildgebende Befund allein kann unspezifisch sein oder sogar typische MS-charakteristische Herde zeigen. Beurteilt nach Morphologie und Lage der erfassten MRT-Läsionen kann der Befund den Verdacht verstärken, dass ein erhöhtes Risiko vorliegt, eine MS klinisch zu entwickeln. Ein RIS-Patient ohne neurologische, klinische Anzeichen, die auf MS hindeuten, sollte prospektiv beobachtet werden. Das RIS gilt nicht als eigenständiger MS-Phänotyp (44).

Die progrediente Form wird in primär progredient (PPMS) und sekundär progredient (SPMS) differenziert. In den progredienten Formen kommt es entweder nur zu einer schleichenden Verschlechterung der MS-Symptome oder zu einer zunehmenden Behinderung mit aufgelagerten Schüben, die sich auf eine Kortison-Stoßtherapie teilweise zurückbilden können.

Die genaue Datierung der Konversion von RRMS zu SPMS ist klinisch herausfordernd und ist oft erst im Rückblick sicher möglich. Sie ist durch eine irreversible Progression der Behinderung gekennzeichnet, die unabhängig von einem Schub ist, obwohl Patienten mit SPMS darüber hinaus immer noch aufgelagerte Schübe erleiden können. Außerdem wurde 2016 das Kriterium herangeführt, dass ab einer Verschlechterung des EDSS ≥ 4 für mindestens drei Monate von einem progredienten Verlauf zu sprechen sei, um mit dieser Definition Einschlusskriterien und Kriterien für SPMS als Endpunkt zu vereinheitlichen. So kann die Vergleichbarkeit zwischen klinischen Studien und Beobachtungsstudien verbessert werden (45). Bei einem EDSS von 4 ist der Patient in der Lage 500m ohne Hilfe und Pause zu gehen und/oder 12 Stunden täglich aktiv zu sein, aber es besteht zumindest eine schwere Behinderung in einem der funktionellen Systeme. In der klinischen Praxis wird die Diagnose SPMS meist deutlich später gestellt, da in der Diagnostik und Beobachtung des Patienten meist erst von einer SPMS ausgegangen wird, wenn kaum noch Schübe vorliegen und sich eine erhebliche Behinderung zeigt, die den Patienten spürbar im Alltag einschränkt. Die unterschiedliche und nicht ganz einheitliche Definition von sekundärer Progredienz kann in

klinischen Studien, die miteinander verglichen werden, zu erheblichen Verzerrungen führen (45).

Über die klassische Unterteilung in PPMS, SPMS und RRMS hinaus kann innerhalb der Gruppen noch in aktiv und nicht aktiv unterteilt werden. Durch die medikamentöse Therapie der MS können krankheitsaktivitätsfreie Stadien erreicht werden (36).

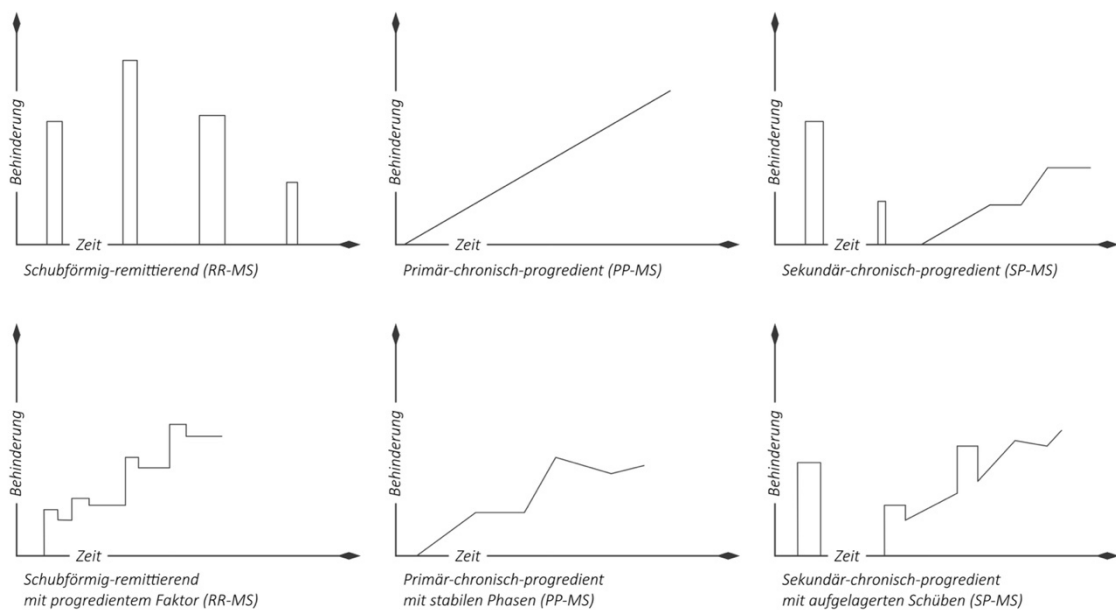


Abbildung 1 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Zwischen der Anzahl der Schübe und einer irreversiblen Behinderung liegt laut einer Forschungsgruppe aus Lyon keine direkte Verbindung, obgleich der Zusammenhang zwischen Schüben und kumulativer Behinderung Gegenstand aktueller Forschung ist. Eine erhöhte Schubrate hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf eine schnellere Entwicklung einer Behinderung, sodass auf biologischer Ebene eine Dissoziation zwischen rezidivierenden akuten fokalen Entzündungen und fortschreitender Degeneration des Zentralnervensystems besteht (18).

Die Unterscheidung zwischen PPMS und SPMS ist eine eher klinische Betrachtung der Frühphase der Erkrankung, denn in der Untersuchung ergab sich bei den meisten untersuchten Endpunkten wie Intervall, Progression und Verbesserung, eine bemerkenswert

ähnliche Krankheitsaktivität (43, 44). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen SPMS und PPMS in der Quantität der MRT-Progression, gemessen am Verlust des Gehirnvolumens über 2 Jahre (43).

In der genaueren Betrachtung kann innerhalb der Entitäten PPMS und SPMS in „derzeit progredient“ und „nicht progredient“ unterschieden werden. Dafür wird die Zunahme der Behinderung mit Blick auf das vorausgegangene Jahr evaluiert (36).

2.5 Pathogenese

Ob es zu der klinischen Ausprägung einer MS kommt, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, die nur teilweise verstanden sind. Diskutiert werden Umwelt- und Risikofaktoren, bei denen sich die genetische Prädisposition von bisher über 100 identifizierten Genen, die ausschlaggebend an regulatorischen Immunprozessen beteiligt sind, eher ausprägt (46). Dazu haben sich Vitamin-D-Mangel, Adipositas, Zigarettenrauchen, EBV-Infektion im Erwachsenenalter und im späten Kindesalter in Studien als relevante Umweltfaktoren erwiesen (13). Die MS ist von zentralen und peripheren immunologischen Ereignissen während der Induktion und der frühen Entzündungsphase geprägt. Die Prozesse am Anfang der MS sind nicht vollständig entschlüsselt. Es ist unklar, ob ein primärer immunologischer Prozess im Gehirn stattfindet und sich in die Peripherie ausbreitet oder ob die Immunaktivierung peripher beginnt, bevor sie auf das zunächst nicht betroffene ZNS übertragen wird (47).

Die pathologischen Merkmale der MS sind Entzündung und Demyelinisierung, sowie Remyelinisierung, Neurodegeneration und Glianarbenbildung. Die Schädigung, sowohl der weißen und als auch der grauen Substanz des Gehirns und Rückenmarks, kann fokal oder diffus auftreten und ist sowohl in der schubförmigen als auch in der progredienten Verlaufsform vorhanden. Quantitativ sowie qualitativ können diese Merkmale zwischen einzelnen Personen mit derselben Diagnose variieren. Die Entzündungsprozesse bestehen im Wesentlichen aus zwei Phasen. In der ersten Phase kommt es zu einer Reaktion, die ausschlaggebend aus CD8+ T-Zellen und reichlicher Mikrogliaaktivierung besteht. Mikroglia sind die zerebralen Immunzellen, die als Wächter für pathologische Veränderungen im lokalen und globalen Zusammenhang des ZNS dienen. Darauf folgend kommt es zu einer Rekrutierung von T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen als Folge der Myelinzerstörung.

Bei RRMS kommt es im Rahmen der Entzündung zu einer Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, was im MRT durch verstärkte Gadolinium-Aufnahme der Läsionen gekennzeichnet ist (48).

Bei den progredienten Formen liegt eine Entzündung im Rahmen der Demyelinisierung und Neurodegeneration vor, die jedoch weniger mit der Störung der Blut-Hirn-Schranke assoziiert ist (49).

Fokale Demyelinisierungsplaques sind das diagnostische Merkmal der MS-Pathologie im MRT. Diese sind in allen Stadien der Erkrankung in der grauen und weißen Substanz vorhanden. Bei einer zunehmenden Progredienz liegt jedoch weniger das typische Muster quantitativ neuer aktiver Läsionen vor, sondern eher eine Vergrößerung von bestehenden Herden, die mit einer ausgedehnten diffusen Schädigung einhergeht. Dies ist allerdings in konventionellen MRT-Aufnahmen nicht immer sichtbar. Häufig liegt eine Mischform aus aktiven und inaktiven Läsionsherden vor mit klassischen aktiven Läsionen, langsam expandierenden Läsionen, inaktiven Läsionen und remyelinisierten Plaques, auch Black Holes genannt (50).

Fokale demyelinisierte Plaques sind nicht auf die weiße Substanz beschränkt, sondern auch im Kortex und in den Kernen der tiefen grauen Substanz vorhanden. Im Frühstadium sind die Schäden durch kortikale Plaques an Neuronen, Axonen und Synapsen ausgeprägter als im progredienten Stadium der MS. Hier dominiert eine tiefergreifende Schädigung am Kortex mit lokaler Beteiligung der Meningen, bei denen jedoch weniger T-Lymphozyten nachgewiesen wurden (48, 51).

Neben fokalen Läsionen zeigen die betroffenen Gehirne auch globale Veränderungen, wie ausgedehnte Entzündungen, Mikrogliaaktivierung, astrozytärer Gliose, Demyelinisierung und Axonenverlust der weißen Substanz. Diese Veränderungen führen zusammengenommen in der Spätform zu einer sich ausdehnenden Hirnatrophie mit Erweiterung der Ventrikel.

Schübe und Progression sind die beiden grundlegenden klinischen Phänomene der MS. Schübe werden als klinischer Ausdruck akuter entzündlicher fokaler Läsionen im ZNS angesehen, wohingegen Progression in Zusammenhang mit der fortschreitenden Neurodegeneration steht (18).

In Studien zeigt sich, dass die Atrophie der weißen Substanz eher mit der geringeren mentalen Verarbeitungsgeschwindigkeit und einem Defizit im Arbeitsgedächtnis zusammenhängt,

während die Atrophie der grauen Substanz mit Beeinträchtigungen im verbalen Gedächtnis, sowie Euphorie und Enthemmung assoziiert ist. Es zeigt sich in Querschnitts- und Längsschnittanalysen, dass die Schädigung von Strukturen wie Thalamus, Putamen oder kortikale Läsionen mit kognitiver Beeinträchtigung und Defiziten in einzelnen kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist, besonders bei der PPMS. Eine Schädigung des Hippocampus zeigte eine Assoziation zu Defiziten in der Gedächtnisfunktion (52).

Die neuronalen Schäden an grauer und weißer Substanz können dabei nicht nur lokal, sondern müssen auch in ihrer beteiligenden Rolle an Netzwerkstrukturen bedacht werden. Es können auch neurologische Defizite bei im MRT normal erscheinender weißer oder grauer Substanz des zugehörigen Hirnareals verzeichnet werden. Der Begriff der Neuroplastizität beschreibt die Fähigkeit von Neuronen und der Synapsen, sich unter gegebenen Umständen in ihrer Vernetzung und Funktion zu optimieren.

Kortikale Plastizität beschreibt die lokalen Veränderungen von funktionellen Arealen, sodass nach einem neuronalen Schaden, die dort angelegte Funktion sich zu einem anatomisch anderen Hirnareal verlagert und so wieder ausgeführt werden kann. So verändert sich die Konnektivität, wie auch das Aktivierungsmuster des neuronalen Netzwerkes. Eine Studie zeigte, dass das zerebrale Aktivierungsmuster eines MS-Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung im funktionellen MRT-Scan im Vergleich zur gesunden Kontrollperson durchweg erhöht war, während die Patienten jeweils eine kognitive Testung lösen sollten. Außerdem zeigten sich Veränderungen der funktionellen Konnektivität innerhalb kognitionsbezogener Regionen (52).

Eine Vergleichsstudie zwischen Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom und Patienten mit schubförmig remittierender MS hat nahegelegt, dass eine erhöhte funktionelle Konnektivität der Effekt eines frühen Krankheitsstadiums sein könnte. Die erhöhte Konnektivität verschwinde demnach im Verlauf der MS-Erkrankung, was mit der Anhäufung von krankheitsbedingten Strukturschäden zusammenhängen könnte (52).

Die Gehirnreserve-Hypothese geht davon aus, dass genetische Faktoren und Umweltfaktoren zur Abwehr krankheitsbedingter kognitiver Beeinträchtigung beitragen. Diese genetischen Faktoren werden gemessen als maximales, lebenslanges Gehirnwachstum, quantifiziert durch Kopfgröße oder intrakranielles Volumen und die Umweltfaktoren quantifiziert als intellektuelle Bereicherung, Bildungsabschluss, Wortschatz und berufliche Aktivitäten. Es wird

davon ausgegangen, dass die kognitive Reserve der Patienten die Entwicklung kognitiver Defizite verlangsamt oder verzögert (53).

2.6 Diagnosekriterien

Die Diagnose der MS erfolgt anhand der McDonald-Kriterien durch eine Kombination von Informationen aus der Anamnese, neurologischer Untersuchung, MRT und Ausschluss anderer Differentialdiagnosen.

Die zeitliche Dissemination wird definiert durch das gleichzeitige Vorkommen von gadoliniumanreichernden und nicht-anreichernden Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt oder durch eine neue Läsion in einem Verlaufs-MRT oder ein erneutes Schubereignis oder durch den Nachweis oligoklonaler Banden (13, 29). Eine zeitliche Dissemination kann dadurch belegt werden, dass zwei Episoden entzündlicher Krankheitsaktivität im Abstand von mindestens einem Monat aufgetreten sein müssen (54).

Damit soll sichergestellt werden, dass monophasische, entzündliche, zentralnervöse Erkrankungen nicht fälschlicherweise als MS klassifiziert werden. Die MS ist gemäß der Definition ein rezidivierender, entzündlicher Prozess. Dieser Prozess muss ebenso räumlich disseminiert im ZNS auftreten. Das bedeutet, dass in mindestens zwei der vorliegenden Strukturen infratentoriell, kortikal, periventrikulär und spinal Läsionen detektiert werden oder klinisch neurologische Defizite in zwei unterschiedlich zuzuordnenden Arealen vorliegen (13, 54, 55).

Darüber hinaus gehört zu der Diagnosestellung der MS, neben der Berücksichtigung der typischen Symptome wie Kribbelparästhesien und Schleiersehen, eine Untersuchung des Liquors auf oligoklonale Banden, die eine intrathekale Antikörperproduktion und somit eine unspezifische entzündliche ZNS-Reaktion nahelegt. Diese oligoklonalen Banden sprechen für eine zeitliche Dissemination und können die klinischen oder bildmorphologischen Kriterien einer zeitlichen Dissemination ersetzen (56). Alter und Geschlecht des Patienten sind in der Betrachtung und dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen ebenfalls hilfreich.

Für die Diagnosestellung der primär progredienten Form nach einer klinischen Verschlechterung von über einem Jahr müssen 2 von 3 Diagnosekriterien erfüllt sein.

Eine Übersicht der Diagnosekriterien für die RRMS und PPMS ist in den folgenden Tabellen 1 und 2 einsehbar.

Klinische Präsentation	Läsionen im MRT	Zusätzliche Parameter zur Diagnose
≥ 2 Schübe	≥ 2	Keine
≥ 2 Schübe	1 + Hinweise im MRT für weitere betroffene ZNS Region in der Vergangenheit	Keine
≥ 2 Schübe	1	Räumliche Dissemination
1 Schub	≥ 2	Zeitliche Dissemination
1 Schub	1	Räumliche und zeitliche Dissemination
<u>Räumliche Dissemination:</u>	entweder 1 klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten klinisch nachgewiesenen Läsion oder ein Nachweis von ≥ 1 T2- hyperintense Läsion in ≥ 2 von 4 Arealen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) = räumliche Dissemination im MRT	
<u>Zeitliche Dissemination:</u>	entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub oder der simultane Nachweis KM-aufnehmender und nicht KM-aufnehmender Läsionen oder eine neue T2-hyperintense Läsion anderer Lokalisation in einem späteren MRT = Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT oder oligoklonale Banden im Liquor, die im Serum nicht vorhanden sind	

Tabelle 1: Überblick über die Diagnosekriterien der RRMS nach McDonald u.a. angelehnt an SK2-Leitlinie (36, 56)

Klinische Präsentation	Läsionen im MRT	Zusätzliche Parameter zur Diagnose
≥ 1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schübe	≥ 1 T2-Läsion periventrikulär oder ≥ 2 T2-Läsionen im spinalem MRT	Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor Zutreffen von mindestens zwei von drei Aspekten

Tabelle 2: Überblick über die Diagnosekriterien der PPMS nach McDonald u.a. angelehnt an SK2-Leitlinie (36, 56)

2.7 Therapie

Die MS ist mit den derzeit zugelassenen Immuntherapeutika und der akuten Schubtherapie nicht heilbar. Es kann allerdings, wenn die Krankheit schon im frühen Stadium erkannt und bereits therapiert wird, auf den Krankheitsverlauf deutlich verzögernd oder lindernd eingewirkt werden. Ziel der Therapie ist es, körperliche Beeinträchtigungen wie beispielweise die Gehunfähigkeit zu verhindern, oder zumindest merklich zu verzögern. Bei vorliegender Krankheitsaktivität trotz Basismedikation erfolgt in der Regel eine Eskalationstherapie. Die symptomadaptierte Behandlung im späteren Verlauf ist ebenfalls eine wichtige Säule im therapeutischen Setting der MS, bei der als Therapieziel die individuelle Lebensqualität steht, beispielsweise die Linderung von Spasmen oder Schmerzen.

Die akute Schubtherapie ist eine intravenöse Glukokortikoid-Hochdosis-Therapie für 3 bis 5 Tage, die unter stationären Bedingungen eine rasche Besserung der neurologischen Ausfälle zeigen sollte, primär durch die antiinflammatorische Wirkung. Die Eskalationstherapie des akuten Schubes beinhaltet eine Plasmapherese (36).

Die Strategie der verlaufsmodifizierenden Therapie bezieht sich auf den Effekt der verminderten Schubrate, die fortschreitende Behinderung, sowie die MRT-Parameter. Der Effekt einer Immuntherapie ist größer bei der RRMS und im jüngeren Patientenalter. Im progredienten Stadium, ob primär oder sekundär, kann nur noch ein geringerer, medikamentöser Effekt auf den Krankheitsverlauf erzielt werden (36, 44). Bereits beim Vorliegen einer Optikusneuritis als erstes Symptom, wie im Rahmen eines CIS, sollte nach einer Methyl-Prednisolon-Therapie eine anschließende immuntherapeutische Basistherapie erwogen werden, um so das Risiko, eine MS zu entwickeln, zu verringern oder zu verzögern (30). Die Immuntherapie der RRMS richtet sich nach der Krankheitsaktivität, die unter Berücksichtigung von Schubrate, Schwere der neurologischen Defizite, Progress und MRT-Befund ermittelt wird. Besonders ein polysymptomatischer Beginn, ein schlechtes Ansprechen auf die initiale Schubtherapie mit Glukokortikoiden, junges Patientenalter und MRT-spezifische Befunde mit einem hohen Läsionsvolumen und multiplen Herden, besonders spinal oder infratentoriell, sollten für einen frühen Therapiebeginn sprechen. Zu Beginn stehen besonders die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Beta-Interferon-Präparate, Glatirameramide und Teriflunomid im Vordergrund. Die Therapieeskalation oder die Wahl beim hochaktiven Verlauf sieht beispielweise Fingolimod, Ocrelizumab oder Natalizumab vor (36).

Tabelle 3 stellt eine Übersicht über die Möglichkeiten der Immuntherapie innerhalb der gestellten Diagnosen dar.

Mit der höheren Wirksamkeit der Immuntherapie wird innerhalb der Krankheit ein neuer Begriff geprägt: Freiheit von Krankheitsaktivität. Dieses Stadium kann beispielweise durch Natalizumab erreicht werden: keine neuen MRT-Läsionen, keine Schübe und kein Progress, welches als Ausbleiben einer EDSS-Verschlechterung gemessen wird. Der Status „kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“, wird auch als NEDA (no evidence of disease activity) bezeichnet. Bei Schubfreiheit, nicht vorliegender Behinderungsprogression und stabilem MRT-Befund, ohne neue T2-Läsionen oder Gadolinium aufnehmende Läsionen, wird die Aktivität als NEDA-3 eingestuft. Unter der erweiterten Betrachtung der Hirnatrophie ist ein NEDA-4 als Prognose und Monitoring-Faktor möglich. Dieser zusätzliche Faktor hat das Potenzial, die Neurodegeneration und somit auch den erweiterten Therapieerfolg auf die Atrophie miteinzubringen (57). Jede neue Immuntherapie wird 6 Monate nach Therapiebeginn bei einem MS-Patienten mit einer klinischen und bildgebenden Verlaufskontrolle mittels MRT überprüft, um auch subklinische Krankheitsaktivität erfassen zu können. Mithilfe der Resultate der klinischen und kernspintomografischen Kontrolle ergibt sich die Möglichkeit, mit Therapiewechsel oder Eskalation der Therapie reagieren zu können und diese mit dem Patienten gemeinsam unter Berücksichtigung von Risiko-Nutzen-Bewertung zu besprechen (58). Neben dem Therapieansatz „treat to target“, bei dem mit einer milden Therapie begonnen wird, wird in manchen Studien auch die „hit hard and early“-Strategie in frühen Krankheitsphasen kritisch diskutiert. In der S2k-Leitlinie ist diese Option lediglich als Ausblick auf kommende Studien mit neuen Erkenntnissen erwähnt (36).

In der progredienten Krankheitsform gibt es kaum zugelassene Immuntherapien. Bei der PPMS ist lediglich Ocrelizumab zugelassen. Mitoxantron wird aufgrund des ungünstigen Risiko-Nutzen-Profiles nur noch selten eingesetzt. Bei SPMS gibt es mit Siponimod nur eine zugelassene Immuntherapie. Junges Patientenalter, kurze Krankheitsdauer, ein geringer Behinderungsgrad und aufgelagerte Schübe bei Progredienz stellen eine Indikation zur Immuntherapie dar (36). Symptomadaptiert kann auf Beschwerden medikamentös, aber auch mit Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie, körperlichem Training und Psychotherapie reagiert werden. Eine Spastik kann beispielweise mit Baclofen oder Tizanidin und die Gehfähigkeit mit Fampridin medikamentös verbessert werden. Neuropathische Schmerzen werden mit dem Antikonvulsivum Gabapentin oder Pregabalin behandelt oder mit einem

trizyklischen Antidepressivum therapiert. Auch anderen Symptomen wie Blasenentleerungsstörungen oder Dysphagie kann begegnet werden. Die Fatigue wird größtenteils nichtmedikamentös behandelt, da Studien mit der Behandlung durch Amantadin oder Modafinil bisher inkonsistente Effekte ergaben, jedoch kann im Einzelfall eine Therapie mit den genannten Wirkstoffen erwogen werden (36). Bei kognitiven Defiziten werden ausschließlich nichtmedikamentöse Maßnahmen in der S2k-Leitlinie von 2021 empfohlen.

Immuntherapie	1.Stufe	2.Stufe	Eskalationstherapie
RIS	Abwarten, regelmäßige Kontrollen (KU und MRT)		
CIS	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-beta Teriflunomid	Fingolimod Ozanimod Cladribin	Natalizumab Alemtuzumab Ocrelizumab Rituximab (off-label)
RRMS			
	Keine Schübe & keine Progression	Krankheitsaktivität	
PPMS	Abwarten, regelmäßige Kontrollen (KU und MRT)	Ocrelizumab Rituximab (off-label) Mitoxantron (off-label)	
SPMS		Cladribin Interferon-beta Ocrelizumab Siponimod Rituximab (off-label)	
Schubtherapie	1.Wahl: Methylprednisolon 500 bis 1.000 mg/Tag für 3 bis 5 Tage. 2.Wahl: Plasmaseparation (Therapierefraktäre Schubsymptomatik nach Glucocorticoid-Therapie)		

Tabelle 3: Therapieoptionen der Multiplen Sklerose

2.8 Strukturelle Veränderungen im MRT bei MS

Das MRT ist eine wichtige Komponente in der Überprüfung von Therapieerfolg, Krankheitsaktivität und Progress. Die MRT-Bildgebung gilt als die empfindlichste und sensitivste Methode für die MS-Diagnose (29). Im Magnetresonanztomographen werden durch in der Röhrenwand liegende elektrische Spulen ein pulsierendes Magnetfeld und Radiowellen erzeugt. Die Wasserstoffprotonen im untersuchten Körper reagieren auf dieses

Magnetfeld und richten sich parallel und antiparallel aus. Durch einen Impuls reagieren die Wasserstoffatome mit Ausrichtung und einer Relaxation, was als Signal empfangen wird. Das wird auch als Resonanz bezeichnet und für die Rekonstruktion des Bildes verwendet.

Aufgrund der längeren T1-Relaxationszeit von Wasser/Flüssigkeiten sind diese in der T1-Wichtung dunkel dargestellt, Fett/Hirnmasse aufgrund der kürzeren Relaxationszeit dagegen insgesamt heller. Der Kortex zeigt sich hypointens, die weiße Substanz weniger hypointens, weshalb auch die Bezeichnung als anatomische Sequenz zutrifft, da die weiße Substanz, wie auch anatomisch korrekt, heller als die graue Substanz dargestellt ist.

In der T2-Wichtung werden die Eigenschaften des Gewebes auf die T2-Zeit in der time-to-echo gegenübergestellt. Flüssigkeiten haben eine längere T2-Zeit und erscheinen im Bild hell. Die graue Substanz zeigt sich im Vergleich zur weißen Substanz hyperintens. In der FLAIR-Aufnahmetechnik wird dabei das Signal von fließenden Flüssigkeiten wie Liquor nicht wie in anderen T2-Wichtungen hyperintens dargestellt, wodurch Pathologien, die jedoch weiterhin hyperintens dargestellt werden, gut hervorgehoben werden.

Bei MS zeigt das MRT typische Veränderungen in Form von hyperintensiven Herden, die meist in der sagittalen Ebene periventrikulär am Balken sehr gut zu erkennen sind und auch als „Dawson Fingers“ bezeichnet werden. Wichtig ist neben Lokalisation und Größe des Herdes auch das Verhalten zur Kontrastmittelaufnahme. Läsionen nehmen bei einer Blut-Hirnschrankenstörung, wie bei akuter Krankheitsaktivität vorliegend, das Kontrastmittel Gadolinium auf und zeigen sich nodulär oder ringförmig hyperintens. Weitere supratentorielle Läsionslokalisationen sind juxtakortikal, kortikal oder im Temporallappen. Darüber hinaus gilt es im MRT infratentorielle Läsionen und spinale Herde auszuschließen, weshalb nicht nur das Neurokranium, sondern auch das Rückenmark in der weiterführenden Diagnostik im MRT erfasst sein sollte. Spinale Läsionen sind in der Regel nicht länger als zwei aneinandergrenzende Wirbelkörper. In der Gesamtauswertung der MRT-Läsionen ist es, wie in den Diagnosekriterien bereits erwähnt, MS-typisch, dass die Läsionen ein unterschiedliches Kontrastmittelaufnahmeverhalten zeigen, was die zeitliche Dissemination belegt (56). Liegen mehrere Läsionen in den verschiedenen prädefinierten Hirnregionen vor, kann das als Ausdruck der räumlichen Dissemination verwendet werden. Im Verlauf der fortschreitenden Krankheit können in der T1-Sequenz „Black Holes“ sichtbar werden, die bereits eine Gewebsatrophie des ZNS sichtbar machen. Darüber hinaus kann es auch zu einer entzündlichen Reaktion in den Meningen kommen, welche durch Kontrastmittelanreicherung

in den Furchen sichtbar gemacht werden kann und ebenso in kortikalen Läsionen. Diese werden besonders mit neuropsychiatrischen Symptomen in Verbindung gebracht (59).

Patienten mit MS zeigen Hirnatrophie in unterschiedlichem Ausmaß, die allerdings über das normale Altern hinausgeht. Dies kann einen Hinweis auf die fortschreitende klinische Beeinträchtigung geben (60). Damit einhergehend ist eine Vergrößerung der Seitenventrikel. Die Beurteilung der Atrophie ist ein prognostisch wichtiger Faktor, der im klinischen Alltag bisher allerdings eine eher untergeordnete Rolle spielt. In Studien konnte gezeigt werden, dass beispielsweise Fatigue signifikant mit der Atrophie besonderer Areale korreliert. Es korrelierte die Fatigue mit Läsionen im rechten parietotemporalen und linken frontalen Hirnareal (mittleres vorderes Corpus callosum, vorderes Cingulum). Außerdem korrelierte der Fatigue-Score signifikant mit der Atrophie der grauen Substanz in den Frontalregionen, insbesondere dem linken oberen Frontalgyrus (61).

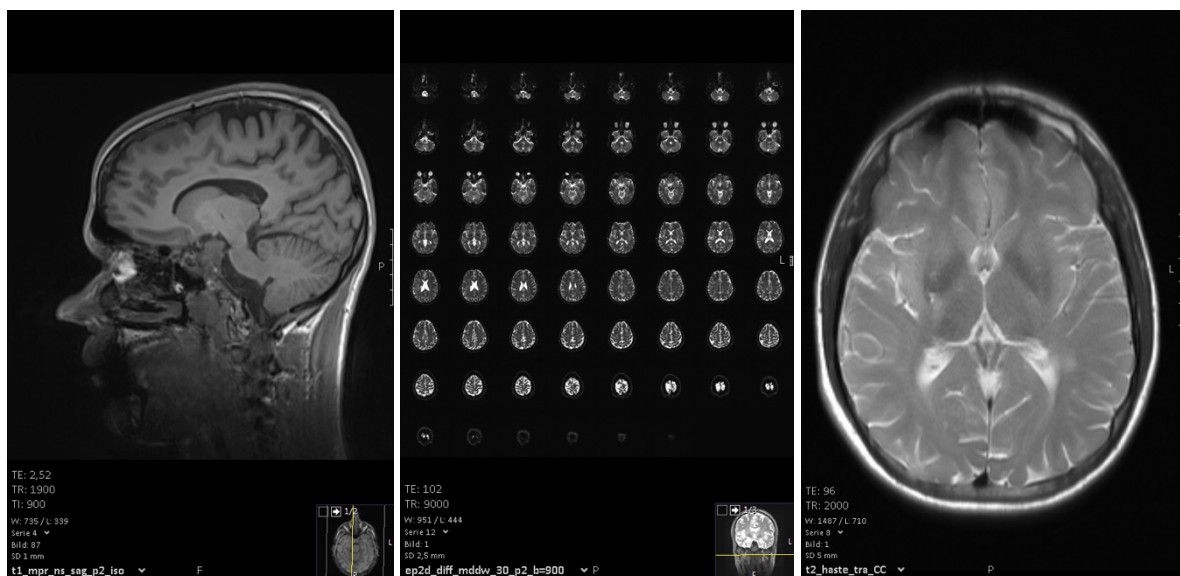


Abbildung 2 a. MRT T1 - Sequenz, b. Scan Übersicht, c. MRT T2 - Sequenz

Zum Monitoring der MS sollte nach Therapieinitiierung oder -umstellung nach 6 Monaten, bei guter Einstellung einmal jährlich, eine spinale und kraniale MRT-Untersuchung erfolgen (36). Denn gerade auch die spinale Darstellung von Läsionen und Atrophie ist ein wesentlicher Marker für bevorstehende körperliche Beeinträchtigung oder eine Verschlechterung der Krankheitsphase. Die Atrophie des zervikalen Rückenmarks steht in Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der Funktion der oberen Extremitäten und somit der Lebensqualität der

Patienten (62). In der Auswertung der durch MRT festgestellten Lokalisation von Läsionen konnten in einigen Studien bereits Zusammenhänge von Symptomkonstellationen und betroffenen Arealen gezeigt werden (63). Demgegenüber steht die Auswertung von strukturellen MRT-Veränderungen in seiner Gesamtheit wie Totalvolumen von Läsionen, grauer und weißer Substanz, sowie Gesamtvolumen des Gehirns, welches wiederum Hinweise auf das Fortschreiten der Atrophie gibt.

Die graue Substanz macht etwa 65% des Hirnparenchymgewebes aus. Die Atrophie der grauen Substanz beeinflusst weitestgehend die gesamte Hirnatrophie bei MS. Ein verringertes Volumen der grauen Substanz ist das Endergebnis pathologischer Prozesse, die sowohl die graue als auch die weiße Substanz bei MS betreffen. Volumenmessungen der grauen Substanz sind jedoch hinsichtlich der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse eher unspezifisch, da keine Aussage über die genaue Ursache der Gewebeverletzung gemacht werden kann. Läsionen in der grauen Substanz sind schwerer visualisierbar und werden mithilfe entsprechender Software ermittelt. Der Volumenverlust der grauen Substanz ist eine wichtige Information und kann in der Bewertung der Krankheitsaktivität von großem Nutzen sein (64). Dabei konnte bereits auch ein typischer Verlauf der Atrophie entsprechend der Verlaufsform der MS in einer britischen Studie gezeigt werden. Die Abfolge, in der Regionen atrophisch wurden, war in den jeweiligen Verlaufsformen der MS konsistent. Die ersten Regionen, die bei Patienten mit CIS und RRMS atrophisch wurden, waren der hintere cinguläre Kortex und der Präcuneus, gefolgt vom mittleren cingulären Kortex, dem Hirnstamm und dem Thalamus. Bei der PPMS zeigte sich eine Atrophieabfolge des Thalamus, Cuneus, Precuneus und Pallidum, gefolgt vom Hirnstamm und dem posterioren, cingulären Kortex (65).

Das Läsionsvolumen korrelierte in vorangegangenen Untersuchungen ebenfalls signifikant mit der kognitiven Beeinträchtigung, beispielsweise dem SDMT (66).

Patienten mit MS aktivieren während kognitiver Aufgaben zusätzliche Gehirnregionen oder zeigen eine stärkere Aktivierung innerhalb der gleichen Regionen, als gesunde Kontrollpersonen. Die erhöhten Aktivierungsmuster können im Verlauf nachlassen, wenn die Aufgabenschwierigkeit zunimmt oder wenn die Krankheit über einen bestimmten Schwellenwert hinaus fortschreitet. Dies deutet darauf hin, dass die Funktionsreserve, also die Fähigkeit des Gehirns, kognitive Anforderungen zu erfüllen, begrenzt ist und im Verlauf der Erkrankung abnimmt. Dies zeigt, warum die reine Zuordnung von geschädigten Arealen zu kognitiven Einschränkungen nicht hinreichend die MS-charakteristischen kognitiven Defizite

erklären können (63). Darüber hinaus spielt die Effizienz der Gehirnplastizität wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Erklärung der interindividuellen Heterogenität der klinischen Manifestationen der Krankheit. Diese kann in der Auswertung von funktionellen MRTs (fMRT) zur Beurteilung der kognitiven Netzwerkfunktionen bei MS-Patienten angewendet werden (6).

Ein fMRT bedient sich dabei der Darstellung von Perfusion und Aktivität von Nervenzellen während spezifischer Tätigkeiten. Dadurch können beteiligte Hirnstrukturen bei der Durchführung einer Tätigkeit gezeigt werden. Die Fähigkeit der Neuronen dabei als Netzwerk zu agieren, puffert den Ausfall einzelner Areale, die bei Läsionen betroffen wären.

In einer argentinischen Arbeit wurden die strukturellen und funktionellen Konnektivitätseigenschaften von interozeptiven Knotenpunkten durch MRT und fMRT im Ruhezustand getestet. Die Interozeption bezeichnet die Wahrnehmung des Körpers selbst, dazu gehört beispielsweise die Propiozeption und die Wahrnehmung des Muskuloskelettsystems. In dieser Messung zeigte sich, dass Patienten mit Fatigue eine verringerte interozeptive Zielgenauigkeit besitzen. Darüber hinaus zeigte sich ein verringertes Volumen der grauen Substanz und eine erhöhte funktionelle Konnektivität in interozeptiven Kernregionen, wie der Insula und dem anterioren cingulären Cortex (67).

Ergänzend zeigte eine weitere Arbeit auf konventionellen MRT-Daten basierend, eine Assoziation zwischen der Schwere der Fatigue und volumetrischen Veränderungen von Thalamus, Pallidum und oberem Kleinhirnstiel (68).

Ein Zusammenhang zwischen spezifischer zerebellärer Atrophie, Depression sowie Fatigue konnte ebenfalls in einer Studie gezeigt werden (69).

In der Zusammenschau der MRT-spezifischen Krankheitsbeurteilung kann die initiale Läsionslast als Prognosefaktor bereits ausschlaggebend sein. So zeigt sich in einer 20-jährigen Follow Up-Studie aus London, dass bei 63% der Patienten mit einer initialen CIS-Diagnose im Verlauf eine MS diagnostiziert wurde. Außerdem korrelierte das Läsionsvolumen mit der Behinderung, die als EDSS gemessen wurde. Die Patienten, die eine sekundär chronisch progrediente MS entwickelten, hatten tendenziell größere T2-Läsionsvolumina zu Studienbeginn und eine stärkere Zunahme des Läsionsvolumens in den ersten 5 Jahren nach Krankheitsbeginn. Die Gruppe mit SPMS zeigte eine steilere Rate der Läsionsvolumenzunahme als die schubförmig remittierende MS (70).

Das bedeutet, dass gerade bei hoher Läsionslast das MRT als Prognosefaktor hilfreich sein kann, woraufhin therapeutisch konsequentere Entscheidungen durchgeführt werden könnten.

Vergleichend dazu zeigte eine niederländische Studie, dass 45% der Patienten mit einem erstmaligen Schubereignis im Verlauf die Diagnose einer MS bekommen hatten. Dabei zeigten sich folgende MRT-Daten als relevante Prognosefaktoren: das Gadolinium-Enhancement, sowie juxtakortikale, infratentorielle und periventrikuläre Läsionen (71).

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

Insgesamt wurden in einer retrospektiven Analyse in der Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz (Deutschland) 152 MS-Patienten eingeschlossen, die eine MRT-Untersuchung und eine sNfL-Messung hatten, sowie in der Vergangenheit eine neuropsychologische Testung durchgeführt hatten (Tabelle 6). Von den 152 eingeschlossenen Patienten hatten 34 die Diagnose CIS, während bei den restlichen 118 eine RRMS als Diagnose vorlag. Die Diagnose wurde gemäß den 2017 überarbeiteten McDonald-Diagnostikkriterien gestellt (56).

Eine Wiederholung der Analyse ist durch eine unabhängige Kohorte von 101 frühen MS-Patienten aus unserer Ambulanz durchgeführt worden (Tabelle 6). Bei diesen Patienten wurde innerhalb der neuropsychologischen Tests nur der SDMT untersucht. Von den 101 Patienten hatten 15 die Diagnose CIS und 86 eine RRMS.

Jeder Patient wurde in der Ambulanz von einem erfahrenen Neurologen klinisch-neurologisch untersucht. Der ermittelte EDSS-Score wurde zusammen mit demographischen Daten bestimmt und dokumentiert. Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten bis zur ersten sNfL-Messung betrug $1,0 \pm 2,7$ Jahre. Neuropsychologische Tests wurden innerhalb von 9 Monaten nach der MR-Bildgebung durchgeführt.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Nummern: 2018-13622, 837.019.10) und von allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet vor. Die Studie zeigt einen Ausschnitt der Daten, die auch weiterhin erhoben werden, um langfristige Entwicklungen erfassen zu können.

3.2 MRT

Die Auswertung von MRT-Bildern ist die diagnostische Grundlage in der Betreuung und Behandlung von Patienten mit MS. Die Bildgebung mittels MRT stellt zusammen mit weiteren klinischen Faktoren die Basis dieser Studienuntersuchung dar. Das MRT wurde mit einer Feldstärke von 3 Tesla in 192 Schichten aufgenommen. Der verwendete Magnetresonanztomograph ist das Magnetom Tim Trio von Siemens Healthcare aus Deutschland. Die Aufnahmen wurden mit einer 32-Kanal-Kopfspule an der

Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 1mm mit einer Matrix von 256x256 Voxeln.

Bei allen Patienten wurde die Bildgebung sowohl nativ als auch, wenn indiziert, nach Gabe des Kontrastmittels Gadovist in T1- und T2-Wichtung aufgenommen.

Die T1-Aufnahme wurde mit der sagittalen „magnetization-prepared rapid gradient echo“ (MP-RAGE) ausgeführt (TE/TI/TR = 2,52/900/1900 ms, Flipwinkel = 9°, Sichtfeld = 256 × 256 mm², Matrixgröße = 256 × 256, Plattendicke = 192 mm, Voxelgröße = 1 × 1 × 1 mm³).

Darüber hinaus wurde eine sagittale 3D-T2-gewichtete Sequenz mit fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ausgeführt (TE/TI/TR = 388/1800/5000 ms, Echozuglänge = 848, Sichtfeld = 256 × 256 mm², Matrixgröße = 256 × 256, Plattendicke = 192 mm, Voxelgröße = 1 × 1 × 1 mm³). Die MRT-Sequenzen wurden patientenpseudonymisiert gespeichert, nach Timepoints sortiert und anschließend für Volumina-Berechnungen herangezogen, wie im folgenden Kapitel beschrieben.

3.3 Auswertung der MRT-Daten und Volumina mit Matlab[®]

Die MRT-Sequenzen der Patientenkohorte waren Grundlage der Ermittlung von Läsionsvolumen, Volumen von grauer und weißer Substanz, Liquor und totalem Hirnvolumen. Die Volumina wurden dabei mithilfe des Programmes Matlab[®] 2013 durch Anwendung der Läsionssegmentierungs-Toolbox als Teil der Statistical Parametric Mapping (SPM8) Software geschätzt und in Tabellenform überführt. Der erste Arbeitsschritt bestand darin, die MRT-Bilder vom Dicom-Format in das Niftii-Format zu konvertieren.

Die in der T2-gewichteten Sequenz hyperintensiven Läsionen geben in der Zusammenschau der Intensität von benachbarten Voxeln eine bessere Aussage über die Abgrenzung der Läsionen als die hypointens scheinenden Läsionen in der T1-gewichteten Sequenz. So wird zunächst eine Läsionssegmentierung mit den T2-Bildern vorgenommen, die auf die T1-Sequenz angewandt wird. Nach der Teilvolumenschätzung wurde die Läsionssegmentierung mit 20 verschiedenen anfänglichen Schwellenwerten für den Läsionswachstumsalgorithmus durchgeführt. Der optimale Schwellenwert (κ -Wert, abhängig vom Bildkontrast) wurde für jeden Patienten bestimmt und ein Durchschnittswert für alle Patienten berechnet. Anschließend wurde für die automatische Schätzung des Läsionsvolumens und das Füllen von

3D-T1-gewichteten Bildern ein einheitlicher κ -Wert von 0,1 bei allen Patienten verwendet. Das Läsionssegmentierungstool zeigt somit die definitiven Bereiche, in denen die Läsionen liegen und nun kann auch ihr Volumen bestimmt werden. Anschließend wurden die gefüllten 3D-T1-gewichteten Bilder und die nativen 3D-T1-gewichteten Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor segmentiert und anhand des Protokolls des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert. Schließlich wurde die Qualität der Segmentierungen visuell überprüft, um die Zuverlässigkeit zu erhöhen.

Die herausgegebenen Volumina wurden in Milliliter in Tabellenform ausgegeben und gespeichert.

3.4 Serum-Neurofilament-Messungen

Die Blutproben der MS-Patienten wurden von den behandelnden Ärzten der Universitätsmedizin Mainz entnommen. Die Proben wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden verarbeitet. Sie wurden bei 2000 x g bei Raumtemperatur 10 Minuten lang zentrifugiert, in Polypropylenröhrchen verteilt und bei -80°C gelagert. Die sNfL-Konzentrationen wurden gemäß den Anweisungen des Herstellers mit dem NF-Light Advantage Kit (Quanterix, USA) mit Einzelmolekülararray auf einem SiMoA HD-1 (Quanterix, USA) gemessen. Der mittlere Intra-Assay-Variationskoeffizient von Doppelbestimmungen der Konzentration betrug 6,9%. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient zwischen den Tests betrug 2,5%, für den unteren Kontrollmittelwert mit 3,7 pg/ml und 6,4% für den oberen Kontrollmittelwert mit 129,9 pg/ml. Alle Messungen wurden in Bezug auf Diagnose und klinischen Zustand der Patienten verblindet durchgeführt.

3.5 Neuropsychologische Tests

Es sind zahlreiche neuropsychologische Tests in der MS-Diagnostik und in der MS-Verlaufsuntersuchung vorhanden, die mit unterschiedlichen Schwerpunkten die Schwere der neuropsychiatrischen Symptome wie Depression, Angst, Fatigue oder Kognition darstellen können. Grundlage der Testung ist jeweils die Betrachtung der erbrachten Leistung im Vergleich zu früheren Untersuchungen des Patienten selbst oder im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. In der Zusammenschau mit anderen Parametern wird durch die neuropsychologische Testung der Vergleich zwischen Kohorten möglich und ist somit nicht

nur Bestandteil von vielen Studien, sondern wird auch im klinischen Alltag angewendet. Depressive und ängstliche Symptome wurden in der zugrunde liegenden Untersuchung mit dem HADS-A und HADS-D erfasst. Die affektiven Parameter werden dort durch 14 Items auf Angststörung und Depression thematisch abwechselnd erfragt. Es handelt sich um Fragen zu Emotionen und Antrieb, sowie formalen und inhaltlichen Denkens in Bezug auf die vergangene Woche. Für jede Frage können 0 bis 3 Punkte vergeben werden, die in der Gesamtsumme einen Score ergeben, auf dessen Grundlage das Ergebnis auf eine Angststörung oder vorliegende Depression hindeutet. 0 bis 7 Punkte gelten als unauffällig, 8 bis 10 Punkte als suspekt und mehr als 10 Punkte als auffällig für Symptome einer Depression oder Angststörung. Es handelt sich beim HADS um ein Selbstbeurteilungsinstrument, das in kurzer Zeit bearbeitet werden und als Screeningtool dienen kann.

Angstfragen

<i>Frage 1</i>	Ich fühle mich angespannt oder überreizt.
<i>Frage 3</i>	Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.
<i>Frage 5</i>	Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.
<i>Frage 7</i>	Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.
<i>Frage 9</i>	Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.
<i>Frage 11</i>	Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.
<i>Frage 13</i>	Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.

Tabelle 4: Fragen der HADS-A

Depressionsfragen

<i>Frage 2</i>	Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.
<i>Frage 4</i>	Ich kann lachen und die lustige Seite hinter Dingen sehen.
<i>Frage 6</i>	Ich fühle mich glücklich.
<i>Frage 8</i>	Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.
<i>Frage 10</i>	Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.
<i>Frage 12</i>	Ich blicke mit Freude in die Zukunft.
<i>Frage 14</i>	Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.

Tabelle 5: Fragen der HADS-D

Die kognitive Leistung wurde mit drei neuropsychologischen Tests gemessen. Dazu gehören der Symbol Digit Modalities Test (SDMT), der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) und der Verbal Learning and Memory Test (VLMT). Die ermittelten Werte wurden auf das Alter, das Geschlecht und die Bildung korrigiert. Dabei wurden für jeden Test z-scores ermittelt.

Der SDMT beinhaltet zu Beginn eine Zuordnung von geometrischen Figuren zu den Zahlen 1-9. Nachfolgend muss der Proband zu einer Liste der geometrischen Figuren die definierten Zahlen zuordnen und es werden die richtig zugeordneten Zahlen innerhalb von 90 Sekunden gezählt. Dieser Test zeigt vor allem die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf und ist ein Werkzeug, mit dem eine Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS-Patienten identifiziert werden kann (72).

☾	☾	☀	★	∞	Ω	\$	✳	⋮
1	2	3	4	5	6	7	8	9

∞	✳	☾	Ω	\$	☾	⋮	☀	★
★	\$	☀	☾	☾	✳	∞	Ω	⋮
Ω	∞	☾	⋮	★	☀	✳	☾	\$
✳	☀	☾	★	\$	Ω	☾	⋮	∞

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der PASAT ist ein Test, in dem der Proband sich einer fortlaufenden Rechenaufgabe unterzieht und so Konzentrationsfähigkeit, geteilte Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gemessen werden können. Durch das Hören von Zahlen soll eine Additionsrechnung gemacht werden, die stetig weiter fortgesetzt wird. Der Proband hört beispielsweise zuerst die Zahl 4, nach drei Sekunden die Zahl 5 und muss die

Summe 9 notieren, nach weiteren drei Sekunden hört er die Zahl 2 und muss nun 11 als Ergebnis notieren. Der PASAT stellt einen zuverlässigen Test dar, der legitime, aber eingeschränkte klinische Anwendungen hat, da der Test durch ein zunehmendes Alter oder geringe mathematische Fähigkeiten negativ beeinflusst wird. Allerdings kann der PASAT einen Aufmerksamkeitsprozess des Patienten darstellen, der komplexer als die reine Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist (73).

Die Fatigue wird, wie auch in vergleichbaren Studien, mit dem etablierten FSMC, dem Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions gemessen, welcher auch Gegenstand klinischer Diagnostik ist. Die Fatigue-Skala für Motorik und Kognition ist ein Fragebogen mit 20 Fragen, mit denen die motorischen und kognitiven Komponenten der Fatigue bewertet werden. Die kognitive Fatigue testet beispielsweise den Umstand, wie schwer es einem Patienten fällt, etwas Neues zu erlernen. Die motorische Fatigue bildet die Symptomatik ab, die zu physisch langsameren Bewegungsabläufen während der Müdigkeit führt. Der FSMC wird auf Grundlage einer Selbsteinschätzung zu jeder Frage mit bis zu 5 Punkten bewertet und abschließend in einem Score gemeinsam bewertet, differenziert nach Motorik oder Kognition. Der FSMC erlaubt dadurch eine graduelle Abstufung der Symptome. Die Bewertung des Scores wurde anhand einer gesunden Stichprobe ermittelt und gilt für die Punktzahl unter 43 als physiologisch. Ab 43 bis 53 Punkten als leicht, 53 bis 63 Punkten als mittelgradig und ab 63 Punkten als schwere Fatigue. Es gibt auch die unterteilte Bewertung in motorisch und kognitiv. Dort gelten mehr als 22 Punkte als leichtgradig, mehr als 28 Punkte als mittelgradig und mehr als 34 Punkte als schwergradig kognitive oder motorische Fatigue (1).

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ist eine Überprüfung des Lernens von Begriffen einer Liste mit anschließender Distraction. Der VLMT beinhaltet zwei Wortlisten mit je 15 semantisch unabhängigen Wörtern. Nach dem fünfmaligen Vorlesen wird jeweils die Liste verbal bestmöglich vom Probanden wiedergegeben. Diese Lerndurchgänge werden in der Summe der richtig genannten Begriffe bewertet. Nach halbstündiger Verzögerung sollen die gelernten Begriffe wiedererkannt werden. Der VLMT beinhaltet außerdem eine Wiedererkennungsliste, die 50 Substantive enthält, von denen 20 Distraktoren darstellen. Durch den VLMT können Verbalgedächtnis, Lernspanne, Konsolidierung, Erinnern von Gelerntem und Wiedererkennungsvermögen erfasst werden.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 23 (SPSS, Chicago, IL, USA) und der Software GraphPad Prism 5 durchgeführt. Zusammenfassende Statistiken wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), Median (25. und 75. Perzentil) oder Zahl (Prozentsatz) dargestellt. Die Normalverteilung wurde durch eine visuelle Inspektion und den Kolmogorov-Smirnov-Test bewertet. Der Wert von sNfL wurde log₁₀-transformiert, um eine Normalität zu erreichen. Daraufhin wurden die sNfL-Werte mit den jeweiligen Testergebnissen (SDMT, PASAT, VLMT, HADS-A, HADS-D und FSMC) durch multiple, lineare Regressionen in Bezug auf Alter, Geschlecht, EDSS und Krankheitsdauer in Beziehung gesetzt. Die MRT-Parameter (LV und GMV) wurden mit den SDMT-z-scores durch multiple, lineare Regressionen, angepasst an Alter, Geschlecht, EDSS und Krankheitsdauer, korreliert. Die Ergebnisse des linearen Regressionsmodells wurden als Regressionskoeffizient (B) und Standardfehler (SE) dargestellt. Demographische und klinische Merkmale der Haupt- und Replikationskohorte wurden mit dem zweiseitigen Student-t-Test und dem exakten Chi-Quadrat/Fischer-Test verglichen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Support-Vector-Machine (SVM)-Analyse ist ein maschinelles Lernwerkzeug zur Klassifizierung und Regression. Die Support-Vektor-Regression (SVR) ist ein Werkzeug bei der Schätzung von Realwertfunktionen. Die Support-Vektor-Regression ist eine multiple Regressionsmethode, die in der Lage ist, die beobachteten und trainierten Werte zu verknüpfen und letztendlich den Regressionskoeffizienten für die Genauigkeit der Vorhersagen zu zeigen. Hier haben wir das Support-Vektor-Regressions-Modell speziell angewendet, um die signifikanten Ergebnisse zu testen, die in unserer ersten Regressionsanalyse beobachtet wurden, nämlich die Assoziation von sNfL, LV und GMV mit SDMT, um ihre kombinierte Vorhersagegenauigkeit zu testen. Die abhängigen Variablen waren die jeweiligen SDMT-z-scores und die unabhängigen Variablen waren sNfL, LV und GMV. Der Algorithmus sucht folglich nach einer optimalen Trennschwelle zwischen den jeweiligen Datensätzen, indem er die Spanne zwischen den engsten Punkten der Klassen maximiert. Die auf den Grenzen liegenden Punkte sind die sogenannten Stützvektoren und die Mitte des Bereichs stellt die optimale Trennschwelle dar. Da ein linearer Separator in diesem Fall nicht optimal ist, wurde eine höherdimensionale Raumprojektion durchgeführt, bei der die Datenpunkte linear miteinander verbunden sind. Aufgrund seiner guten Leistung wurde für diese Projektion der radiale Basisfunktionskern

verwendet. Es wurde eine Gittersuche (min = 1; max = 10) verwendet, um die optimalen Eingabeparameter zu finden, nämlich R (Art des Regressionsalgorithmus; 1 bis 1000) und Gamma (0,25). Die Auswahl wurde durch 10-fache Kreuzvalidierung überprüft, wobei 75% der Daten zum Training des Algorithmus und 25% zum Testen verwendet wurden. Für jeden Parameter wurde ein Soft-Margin-Klassifikator der berechneten unabhängigen Variablen (sNFL, LV und GMV) verwendet und falsche Korrelationen wurden mit einer Strafkosten P gewichtet. Um die Regressionsgenauigkeit zu optimieren, wurde die Berechnung für jeden Regressor wiederholt. Das Validierungsschema wurde angewendet, um zu beurteilen, ob die eingeschlossenen unabhängigen Variablen (sNFL, LV und GMV) in der linearen Regression bestehen blieben. Bei der Support-Vektor-Regression wurde ebenfalls die Berechnung auf Alter, Geschlecht, EDSS und Krankheitsdauer korrigiert.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten der Kohorten

Die demographischen und klinischen Daten der untersuchten Kohorte sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Patienten in der ersten Kohorte waren im Mittel $33,0 \pm 10,0$ Jahre alt und 107 von 152 Patienten, also 70,4%, waren weiblich.

Demographische Daten	Studienkohorte (n= 152)	Replikationskohorte (n= 101)	P-Wert
Alter, Jahre \pm SD (Median)	33,0 \pm 10,0 (31)	34,4 \pm 10,6 (34)	0,267 a)
Geschlecht, weiblich: n (%)	107 (70,4)	70 (69,4)	0,853 b)
Klinische Daten			
RRMS (%)	118 (77,6)	86 (85,1)	0,148 b)
CIS	34 (22,4)	15 (14,1)	
Alter zum Krankheitsbeginn: Jahre, Mittelwert \pm SD (Median; 25./75. Perzentil)	30,9 \pm 9,9 (29; 23; 39)	31,64 \pm 9,84 (29; 24; 38)	0,673 a)
Alter zum Diagnosezeitpunkt Jahre, Mittelwert \pm SD (Median; 25./75. Perzentil)	31,64 \pm 10,0 (30; 24; 40)	33,42 \pm 10,7 (32; 25; 39)	0,233 a)
Krankheitsdauer Jahre, Mittelwert \pm SD (Median; 25./75. Perzentil)	1,4 \pm 2,2 (0,2; 0; 1,5)	1,0 \pm 2,7 (0; 0; 1)	0,265 a)
EDSS	1,3 \pm 1,2 (1; 0; 2)	1,1 \pm 1,2 (1; 0; 2)	0,405 a)
Therapie zum MRT Zeitpunkt			
Keine (%)	43 (28,3)	33 (32,7)	0,456 b)
Immuntherapie (%)	109 (71,7)	68 (67,3)	
Biomarker			
sNfL pg/dl: median (25./75. Perzentil)	9,6 (5,3;16,8)	10,3 (6,8; 15,7)	0,633 a)
			a) Student T-Test b) Chi ² Test

Tabelle 6: Übersicht Studienkohorte und Replikationskohorte

Die Studie schloss Patienten mit einer Diagnose RRMS und CIS ein. In der Studienkohorte hatten 77,6% eine schubförmig verlaufende MS. 22,4% der Patienten hatten als Diagnose ein klinisch isoliertes Syndrom. Die Erstdiagnose wurde dabei im Durchschnitt im Lebensalter von $31,61 \pm 10,0$ und im Median von 30 Jahren gestellt.

Das erste Symptom konnte etwas früher bereits im Alter von $30,9 \pm 9,9$ Jahren dokumentiert werden. Die Studie schloss besonders Patienten im frühen MS-Stadium, mit einer mittleren Krankheitsdauer zum Untersuchungszeitpunkt von $1,4 \pm 2,2$ Jahren, ein. Die Beeinträchtigung der Patienten wurde mit dem EDSS-Score quantifiziert und betrug im Median in der Studienkohorte 1,0.

Die Auswertung des sNfL ergab für die Studienkohorte einen medianen Wert von 9,6 pg/ml, wobei das 25. Perzentil bei 5,3 pg/ml und das 75. Perzentil bei 16,8 pg/ml lag.

Eine Übersicht über die demographischen und klinischen Merkmale der Replikationskohorte ist in Tabelle 6 dargestellt. In der Replikationskohorte waren 69,3%, also 70 von 101 Patienten weiblich und im Alter von $34,4 \pm 10,6$ Jahren. Ihre Erstdiagnose erhielten sie mit 33,42 Jahren, die bei 85,1% der Patienten eine RRMS war. Bei den übrigen 14,9% war eine CIS diagnostiziert worden.

Die mittlere Krankheitsdauer bis zur Durchführung der sNfL-Messung betrug $1,0 \pm 2,7$ Jahre und die mediane Behinderung lag ebenso wie in der ersten Kohorte bei einem EDSS von 1,0.

In der Replikationskohorte hatten 33 Patienten, das sind 67,3%, zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie keine verlaufsmodifizierende Therapie. Die Krankheitsdauer war vergleichbar kurz, wie in der ersten Kohorte und lag bei $1,0 \pm 2,7$ Jahren.

Das erste Symptom war im medianen Patientenalter von 29 Jahren aufgetreten. Die beiden Kohorten waren im Hinblick auf die klinischen und demographischen Daten sehr ähnlich, was sich in den statistischen Vergleichen zwischen der ersten Kohorte und der Replikationskohorte zeigte. Alle P-Werte lagen dabei bei $> 0,05$, was für eine gute Vergleichbarkeit der beiden Kohorten spricht.

In der vorliegenden Tabelle 7 ist ein Überblick über die in der Kohorte angewandten Therapien dargestellt. Außerdem ist die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Medikament aufgeführt und deren prozentualer Anteil am gesamten Kollektiv. Etwas weniger als ein Drittel der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studie keine Therapie. Die häufigsten angewandten Medikamente waren Copaxone mit 17,1% und Dimethylfumarat mit 14,5%.

Therapie Häufigkeiten	Anzahl	Prozent
Alemtuzumab	1	0,7
Avonex	1	0,7
Betaferon	3	2,0
Copaxone	26	17,1
Dimethylfumarat	22	14,5
Fingolimod	3	2,0
Keine Therapie	43	28,3
Natalizumab	20	13,2
Plegridy	10	6,6
Rebif	21	13,8
Rituximab	1	0,7
Teriflunomid	1	0,7
Gesamt (n)	152	100,0

Tabelle 7: Therapie Häufigkeiten Studienkohorte

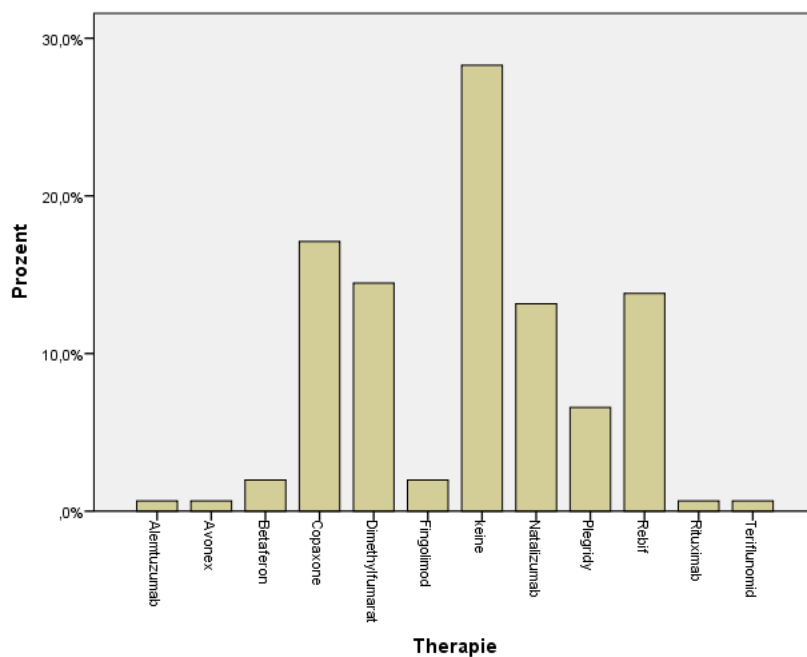


Abbildung 4: Therapie Häufigkeiten in der Studienkohorte

4.2 Strukturelle MRT-Volumina

In der durchgeführten Studie wurden anhand der MRTs nach Studienprotokoll die Daten Läsionsvolumen, weiße Substanz, graue Substanz und Gesamtvolumen des Gehirns auf die oben erläuterte Weise berechnet. Allerdings stützt sich das Vorhersagemodell der Studie lediglich auf die Daten von Läsionsvolumen und grauer Substanz. Die graue Substanz wird dabei einerseits als numerisches Volumen in Milliliter angesehen, andererseits als Anteil am Totalvolumen, also in Prozent, dargestellt.

Die Mittelwerte der Studienkohorte und Replikationskohorte liegen für die graue Substanz und das Totalvolumen des Gehirns sehr nah beieinander, was eine gute Vergleichbarkeit der Kohorten nahelegt. Das Läsionsvolumen beträgt in der Studienkohorte im Mittel 5,48ml, in der Replikationskohorte sind es 4,56ml. Das Volumen der grauen Substanz beträgt in der Studienkohorte 632,13ml, was einen Anteil von 44,24% am Totalvolumen des Gehirns ausmacht. Das Totalvolumen beträgt durchschnittlich 1429ml. In der Replikationskohorte beträgt das Volumen der grauen Substanz 633,94ml, was einen Anteil von 45,1% am Totalvolumen des Gehirns ausmacht. Das Totalvolumen der Replikationskohorte beträgt durchschnittlich 1406ml.

MRT-Daten	Studienkohorte (n= 152)		Replikationskohorte (n= 101)	
	Mittelwert (Min/Max)	SD	Mittelwert (Min/Max)	SD
Läsionsvolumen (ml)	5,48 (0,050/83,190)	10,338	4,56 (0 / 101,520)	11,813
Volumen der grauen Substanz (ml)	632,13 (437,61/836,02)	75,054	633,94 (406,63/828,66)	77,634
graue Substanz Anteil/Totalvolumen	44,24% (32,65%/50,52%)	0,034	45,1% (36% /52%)	0,035
Totalvolumen (ml)	1429,40 (1120,44/1981,74)	138,598	1406,52 (1076,30/1737,22)	144,500

Tabelle 8: Übersicht MRT-Daten

Nicht berücksichtigt wurde in der Studie die Veränderung des Totalvolumens der Patienten über den zeitlichen Verlauf in Bezug auf andere Parameter wie neuropsychologische Tests oder sNfL. Die Veränderung des Totalvolumens könnten Aufschluss über den Grad der Hirnatrophie geben.

4.3 Neuropsychologische Testungen

Die Ergebnisse der Kognitionstestung durch SDMT, PASAT und VLMT sind in den Tabellen 9-11 aufgezeigt. Der SDMT wurde von 149 Probanden aus der Studienkohorte ausgeführt und erreichte ein Ergebnis von -0,16 im Mittel. Die Replikationskohorte lag etwas höher bei 0,28 im Durchschnitt. Die Ergebnisse zeigen eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen zueinander. Die Testungen mit HADS und FSMC wurden in dieser Dissertationsarbeit lediglich für die Studienkohorte aufgestellt. Der SDMT bildete den Kern der Auswertung der neuropsychologischen Tests in Verwendung für das Vorhersagemodell und in der Kombination mit den strukturellen MRT-Daten.

Test	Studienkohorte (n= 149)	Replikationskohorte (n= 101)
SDMT (Z-Werte)		
Mittelwert	-0,1574	0,2831
SD	1,1405	1,2259
Min/Max	-4,48 / 3,72	-2,93 / 3,85

Tabelle 9: Überblick SDMT der neuropsychologischen Testung

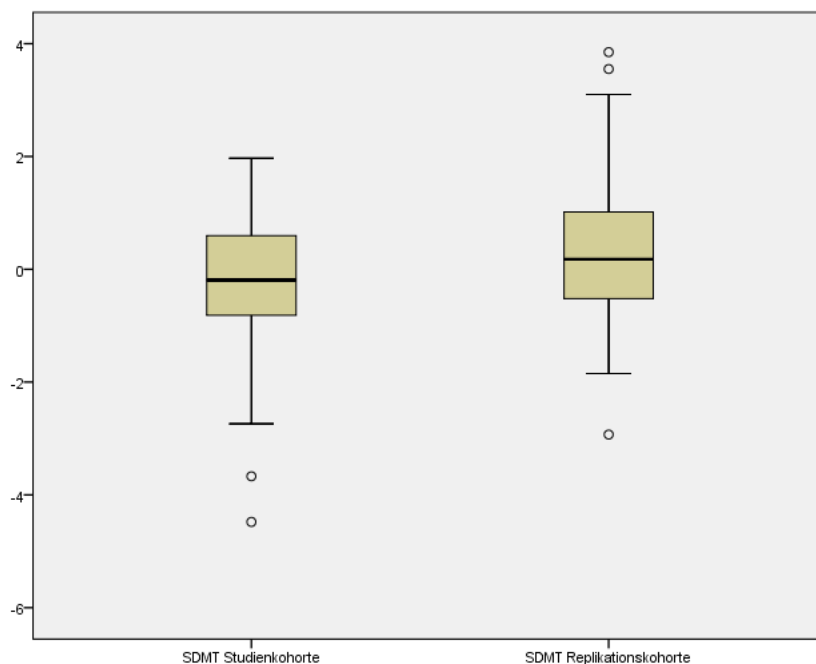


Abbildung 5: SDMT(Z-Werte) Ergebnisverteilung bei Studien- und Replikationskohorte

Der HADS Score lag in der Studienkohorte bei 3,25 im Mittel mit einer Standardabweichung von 3,65. Im Median wurde der Score mit einem Wert von 2 bewertet. Wobei die 25. Perzentile 1 und die 75. Perzentile 5 betrug.

Das bedeutet, dass die Angst- und Depressionsfragen von 130 Probanden aus der Studienkohorte im Durchschnitt als unauffällig zu bewerten sind.

Test	Studienkohorte (n= 130)	
Depression und Angst	Mittelwert (SD)	Median (25./75. Perzentil)
HADS-D	3,25 (3,646)	2 (1 / 5)
HADS-A	5,48 (4,016)	5 (2 / 8)

Tabelle 10: Testergebnisse HADS

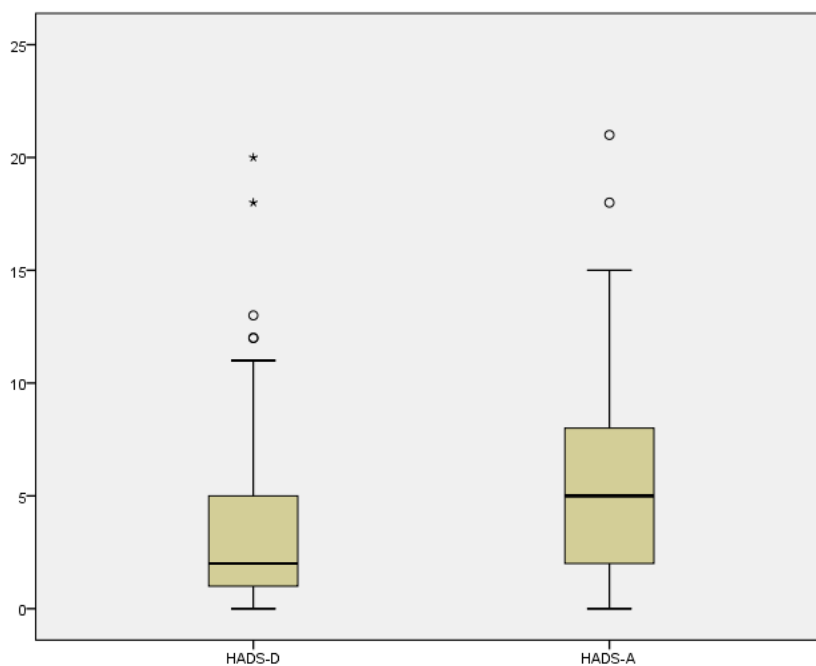


Abbildung 6: Ergebnisse der HADS Testung der Studienkohorte

Die Testung der Fatigue wurde mit dem FSMC vorgenommen. Dabei stellte sich heraus, dass die Studienkohorte im Mittel bei einem Ergebnis von 44 lag. Die Streubreite der vergebenen Bewertungen lag dabei zwischen 20 und 86 Punkten. Damit liegt das mittlere Ergebnis knapp nicht mehr im physiologischen Bereich und würde mit einer leichten Fatigue bewertet

werden. Die minimal ermittelte Punktzahl in der Studienkohorte lag bei 20 im physiologischen Bereich und mit der maximalen Punktzahl bei 86 in der Bewertung einer schweren Fatigue.

Test	Studienkohorte (n= 142)	
Fatigue	Mittelwert (SD)	Min/Max
FSMC (Punkte)	43,75 (19,521)	20 / 86

Tabelle 11: FSMC Testergebnisse in der Studienkohorte

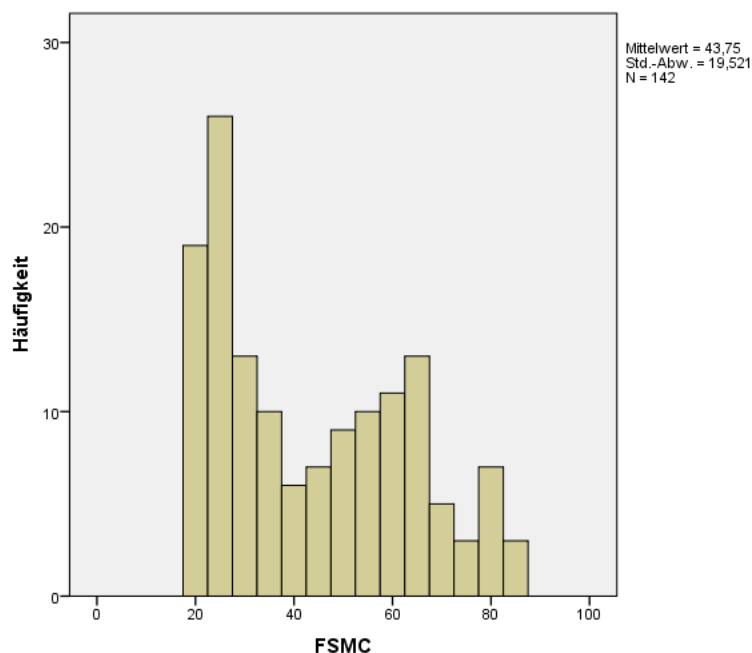


Abbildung 7: Häufigkeit der Punktebewertung im FSMC in der Studienkohorte

Die Bewertung des FSMC gilt mit 43 bis 53 Punkten als leicht, 53 bis 63 Punkten als mittelgradig und ab 63 Punkten als schwere Fatigue. Unter einer ermittelten Punktzahl von 43 liegt der physiologische Bereich.

4.4 Analyse von Zusammenhängen

Im Kern dieser Dissertationsarbeit sollen Zusammenhänge von MS-assoziierten, neuropsychiatrischen Symptomen und den Parametern struktureller MRT-Veränderungen und sNfL dargestellt werden. In der Studienkohorte von MS-Patienten im Frühstadium korrelierten die sNfL-Werte signifikant mit der Leistung der Patienten in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeits- Aufgabe nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und EDSS. (Abbildung 9, Tabelle 12). Die

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde mit dem SDMT ermittelt. Bei den Tests wie PASAT oder HADS zeigte sich ein Trend bei der Assoziation mit sNfL, der zwar im Support-Vektor-Regressionsmodell nicht signifikant war, aber trotzdem einen Hinweis gibt auf eine mögliche Beziehung der Informationsverarbeitung, Depression und Angst zum Laborparameter sNfL. Tests für Gedächtnis, Lernen, affektive Parameter und Fatigue zeigten keinen Zusammenhang zu sNfL-Werten. Die sNfL-Werte waren nicht signifikant assoziiert mit den anderen untersuchten kognitiven Leistungsmaßen PASAT und VLMT oder der Fatigue-Testung mit dem FSMC.

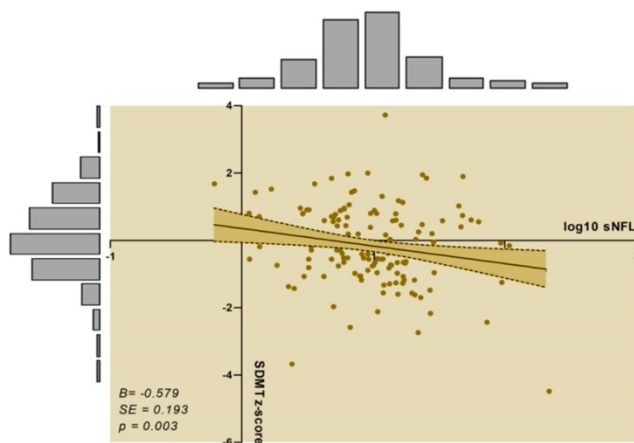


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen sNfL und SDMT

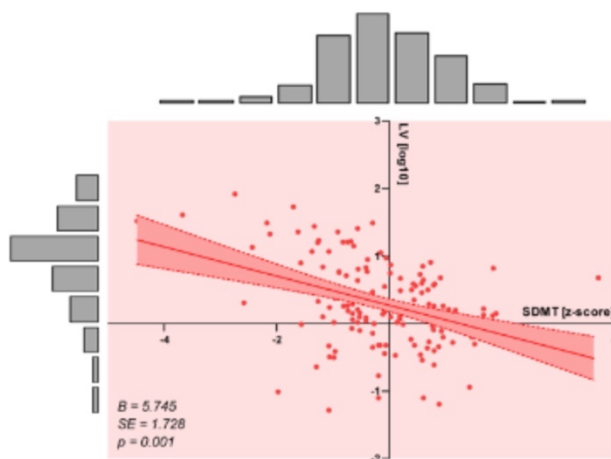


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und SDMT

Das Läsionsvolumen (LV) und das Volumen der grauen Substanz (GMV) sind häufig verwendete strukturelle MRT-Parameter, die mit Demyelinisierung bzw. Neurodegeneration bei MS in Verbindung gebracht werden. Das Läsionsvolumen und die graue Substanz korrelierten signifikant mit der Informationsgeschwindigkeit, die im SDMT getestet wurde.

Sowohl das Läsionsvolumen als auch das Volumen der grauen Substanz korrelierten signifikant mit der Leistung der Patienten in SDMT und blieben nach multivariater Regression für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und EDSS signifikant, was in Abbildung 9 und 10 zu sehen ist.

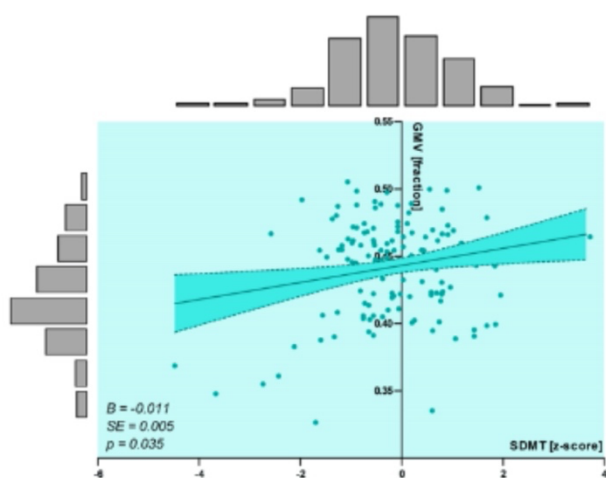


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Volumen der grauen Substanz und SDMT

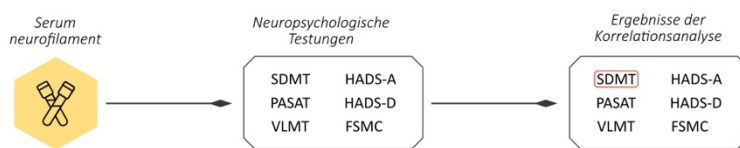
Test	Regressionskoeffizient B^{a)} (n)	Standardfehler SE^{b)} (n)	P-Wert (n)
Kognition			
SDMT	-0,579 (149)	0,193 (149)	0,003 (149)
PASAT	-0,246 (137)	0,203 (137)	0,229 (137)
VLMT	-0,082 (148)	0,182 (148)	0,655 (148)
Depression und Angst			
HADS-D	0,747 (130)	0,715 (130)	0,298 (130)
HADS-A	0,076 (130)	0,799 (130)	0,298 (130)
Fatigue			
FSMC	4,000 (142)	3,344 (142)	0,234 (142)
a) Regressionskoeffizient (B), aus linearer Regression abgeleitet b) Standardfehler (SE), aus linearer Regression abgeleitet c) P-Wert, aus linearer Regression abgeleitet, angepasst an Alter, Geschlecht, EDSS und Krankheitsdauer			

Tabelle 12: Zusammenhänge von sNfL und neuropsychologische Tests

4.5 Studienablauf

Der Arbeitsablauf der Studie stellte im ersten Schritt die Messung von sNfL mit neuropsychiatrischen Testergebnissen dar. Im zweiten Schritt wurde sNfL mit den MRT-Daten des Läsionsvolumens und der grauen Substanz kombiniert und mit dem SDMT in Verbindung gesetzt. Durch die Support-Vektor-Regression konnte durch Training und Testen eine Vorhersage für den SDMT gemacht werden. Dieser Ablauf wurde für die Studienkohorte und die Replikationskohorte separat durchgeführt. Die Ergebnisse des Vorhersagemodells werden dazu in Abschnitt 4.6 genauer erläutert.

Schritt 1: Zusammenhänge von sNfL mit neuropsychologischen Testergebnissen



Schritt 2: Kombination der Parameter sNfL und MRT-Daten (Läsionsvolumen und Graue Substanz) für die SDMT Vorhersage

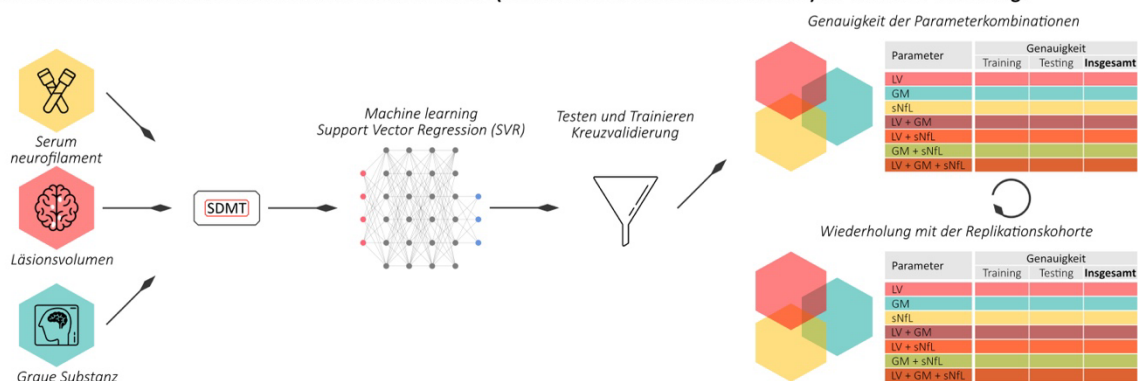


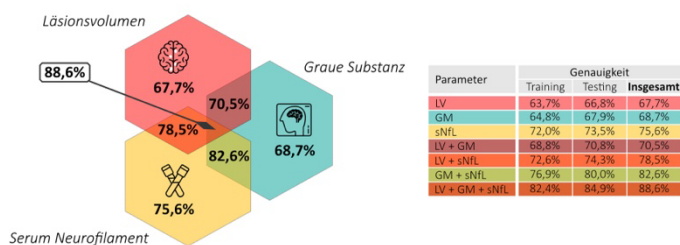
Abbildung 11: Arbeitsschritte

4.6 Vorhersagemodell

Der nächste Schritt war die Erstellung eines Vorhersagemodells unter der Verwendung von sNfL, Läsionsvolumen und Volumen der grauen Substanz. Ziel war die Leistung des SDMT bei Patienten mit MS mit einem Modell vorhersagen zu können. Dazu wurde eine Support-Vektor-Regression, wie im Methodenabschnitt beschrieben, eingesetzt. In dieser Berechnung war die Vorhersage von SDMT-Werten anhand des sNfL-Wertes zu 75,6% genau. Die Genauigkeit des Läsionsvolumens lag bei 67,7% und der grauen Substanz bei 68,7%. Die Kombination von sNfL mit entweder dem zusätzlichen Parameter Läsionsvolumen oder graue Substanz konnte eine kreuzvalide Genauigkeit von 78,5% (sNfL + LV) bzw. 82,6% (sNfL + GMV) erreichen. Unter

Hinzunahme der Parameter Läsionsvolumen und graue Substanz allein wurde eine Genauigkeit von 70,5% erreicht. Die Kombination von sNfL, Läsionsvolumen und graue Substanz erreichte die höchste, kreuzvalide Genauigkeit von 88,6%. Die Zuverlässigkeit wurde durch die Replikation der Ergebnisse in einer unabhängigen Kohorte von 101 MS-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer getestet (Replikationskohorte). Diese Patienten hatten lediglich die SDMT-Testung und nicht die übrigen neuropsychologischen Tests durchlaufen, weswegen sie nicht zur ersten Kohorte hinzugezogen wurden. In der Replikationskohorte war die Vorhersage der SDMT-Werte aus den sNfL-Werten zu 77,8% genau, beim Läsionsvolumen waren es 70,7% und bei der grauen Substanz 70,5%. Die Kombination von sNfL mit entweder Läsionsvolumen oder grauer Substanz erreichte kreuzvalidierte Genauigkeiten von 78,9% (sNfL + LV) bzw. 84,1% (sNfL + GMV), während LV und GMV zusammen 74% genau waren. Die Kombination aller drei Parameter (sNfL + LV + GMV) erreichte in der Replikationskohorte eine kreuzvalidierte Genauigkeit von 91,0%. Durch die Verwendung von drei Biomarkern ergibt sich somit ein genaues und starkes Vorhersagemodell für kognitive Beeinträchtigungen bei MS im Frühstadium.

A. Studienkohorte



B. Replikationskohorte

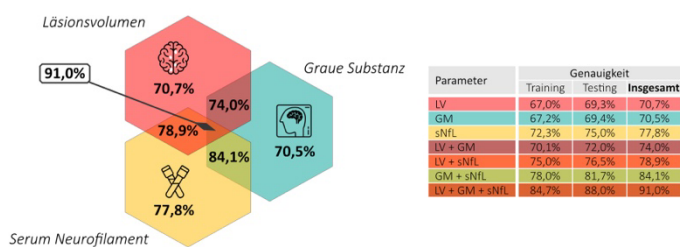


Abbildung 12 Vorhersagemodell

5 Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsarbeit konnte gezeigt werden, dass höhere Läsionsvolumina und sNfL-Werte sowie niedrigere Volumina der grauen Substanz im MRT mit einem schlechteren SDMT-Ergebnis assoziiert waren. Insbesondere die Kombination der drei Parameter zeigte einen starken Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Andere neuropsychologische Tests für Fatigue oder Depression und Angststörung ergaben keinen signifikanten Zusammenhang. Mithilfe des Vorhersagemodells konnte die Kombination aus sNfL, Läsionsvolumen und grauer Substanz die SDMT-Leistung vorhersagen. Jeder einzelne Parameter konnte für sich allein nicht die Höhe der Genauigkeit erreichen wie die Kombination der drei Parameter zusammen. Dadurch konnte aufgezeigt werden, dass die Untersuchung von zwei bildgebenden Werten, kombiniert mit einem Blutparameter, einen zuverlässigen und reproduzierbaren Prädiktor für einen Verlust in der Informationsgeschwindigkeit darstellt. Die Ergebnisse der Studienkohorte konnten auch in der Replikationskohorte reproduziert werden. Die Tatsache, dass nur der SDMT eine signifikante Korrelation zu sNfL und den MRT-Daten aufwies, scheint der Annahme zu widersprechen, dass gleichzeitig zu geringerer Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auch eine Gedächtnisstörung, Depression oder Fatigue vorliegt, die in dieser Untersuchung zumindest in der Bewertung der Testungen keinen signifikanten Zusammenhang mit sNfL zeigten. Allerdings kann man vermuten, dass eine zugleich bestehende Beeinträchtigung in mehreren neuropsychiatrischen Symptomen vorliegen könnte. Die Differenzierung der neuropsychiatrischen Defizite gestaltet sich teilweise schwierig durch ähnliche oder sich gegenseitig bedingende Symptomkomplexe. Die reduziert getestete Kognition ist wahrscheinlich nicht immer ein rein kognitives Problem, so muss auch von anderen Symptomen, die eine Beeinträchtigung der Ausführung eines kognitiven Tests verursachen, ausgegangen werden (z.B. begleitende Fatigue oder Depression). Fatigue ist eines der meist berichteten Symptome der MS und kann irrtümlich für ein kognitives Defizit gehalten werden. Dort ist dann eher von einer Fatigue zu sprechen, wo ein Leistungsabfall erst im zeitlichen Verlauf der andauernden Aufgabe beobachtet wird. Somit wird eher eine Ermüdung und nicht zwingend ein kognitives Defizit über die Zeit der verrichteten Aufgabe sichtbar.

An Depression erkrankte MS-Patienten haben eine Beeinträchtigung ihrer Fähigkeit, Probleme zu lösen oder Aufgaben zu planen. Sie haben eine geringe verfügbare exekutive Strategie und

damit ein voraussichtlich geringeres Testergebnis und somit eine schlechtere Bewertung ihrer Kognition als Personen ohne Depression.

In der Untersuchung unserer Daten kam es zu keiner signifikanten Korrelation zwischen Fatigue und den strukturellen MRT-Daten und sNfL. Die Testung der Fatigue wurde mit dem FSMC vorgenommen und lag im Mittel bei 44 Punkten, welches einer leichten Fatigue entspricht. Die Spannweite der ermittelten Werte reichte im oberen Bereich jedoch in der Studienkohorte bis 86 Punkte, was für eine Prävalenz von schwerer Fatigue in der Studienkohorte spricht. Der FSMC ist ein klinisch etablierter Test bei MS und anderen neuroinflammatorischen oder neurodegenerativen Erkrankungen (74). Die Fatigue ist im gegenwärtigen Konsens mit MRT-Daten wie der longitudinal erhobenen Atrophie korrelierend. So zeigte eine südamerikanische Studie, dass MS-Patienten, die von Fatigue betroffen sind, eine globale kortikale und subkortikale Atrophie der grauen Substanz. Außerdem ist die Fatigue weitestgehend mit einer höheren körperlichen Behinderung, also höheren EDSS-Bewertungen assoziiert (75). In einer anderen Studie wurde die Kohorte nach Fatigue und Nicht-Fatigue eingeteilt und es ergab sich in der genaueren Betrachtung der betroffenen Areale eine Atrophie von Striatum, Thalamus, Gyrus frontalis superior und Gyrus parietalis inferior bei den Patienten in der Fatigue-Gruppe (38).

Der PASAT misst, wie auch der SDMT, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, konzentriert sich dabei aber sehr auf die auditive Informationsverarbeitung. Der PASAT hat sich in der klinischen Praxis, als auch in der Forschung als weniger zuverlässig erwiesen und wird besonders in fortgeschrittenem Krankheitsstadium in der Aufgabe selbst als zu schwer lösbar angesehen. In einer dänischen Studie lehnten 35,3% der Patienten die Durchführung des Tests ab, davon 35,5% schon vor Beginn der Testung, bei 43% während des PASAT oder nach der Übung und bei 21,5% während der Test-Anleitung. Die Ablehnung des Tests war mit einer schlechteren Leistung in allen durchgeführten kognitiven Tests assoziiert, nicht aber mit gleichzeitiger Depression oder verstärkter Fatigue zu Studienbeginn (76). Daher wurde der PASAT aufgrund im Vergleich besserer Compliance und zuverlässigerer Ergebnisse beim SDMT weitgehend durch den SDMT ersetzt. In der aktuellen Forschung zur Assoziation von sNfL und SDMT wurden teils widersprüchliche Ergebnisse erzielt, die jedoch mit der Auswahl der Stichprobe erklärbar wären. Für die hier untersuchte Studienkohorte wurden Patienten mit einem frühen Krankheitsstadium der RRMS oder CIS ausgewählt. In vergleichbaren Studien wurden auch Patienten mit progressiven Verlaufsformen in die Stichproben inkludiert (77-79).

Somit zeigt die Assoziation von sNfL und SDMT-Leistung bei frühen Krankheitsformen auch die Relevanz von kognitiven Defiziten bei Beginn der MS-Erkrankung. So wird klar, dass kognitive Defizite, oder allgemeiner gesagt, neuropsychiatrische Symptome bereits in der frühen Krankheitsphase relevant und messbar sind.

Die unterschiedliche Leistung in Kognition kann auch zwischen RRMS und SPMS beobachtet werden. RRMS-Patienten schnitten bei PASAT und SDMT insgesamt besser ab als die progressiven MS-Subtypen. Die Unterschiede zwischen RRMS-Patienten und Patienten mit progressiven Subtypen bei PASAT- und SDMT-Testdurchführungen wurden nach der Berücksichtigung des Behinderungsgrades in EDSS (der bei SPMS und PPMS höher war) zwar abgeschwächt, waren aber dennoch signifikant vorhanden (80). Wenn nun die Berücksichtigung der Tatsache, dass der sNfL-Wert in frühen Krankheitsstadien, besonders der RRMS mit aktiver Entzündung, ein zuverlässiger Parameter für die Krankheitsaktivität ist, kann die Assoziation von sNfL und SDMT in RRMS und CIS deutlich werden.

Der SDMT ist zu einem häufig untersuchten Parameter für Kognition geworden, der zwar sensitiv ist, allerdings auch unspezifisch. So kann zwar insbesondere die Geschwindigkeit von Informationsverarbeitung untersucht werden, es muss jedoch auch die generelle, kognitive Leistungsfähigkeit betrachtet werden, die kognitive Aspekte wie das Arbeitsgedächtnis, Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie das visuelle Lernen einschließt. Bereits bestehende Defizite im visuellen Rastern der Aufgabenbögen oder Gedächtniseinschränkungen können die Bewertung der SDMT-Leistung verfälschen, da der Proband erst gar nicht die Möglichkeit hat, mit Grundverständnis und Taktik die Aufgabe zu bewältigen.

In einer kanadischen Studie schnitten Teilnehmer mit erhöhten HADS-A-Werten signifikant schlechter beim SDMT ab als diejenigen ohne erhöhte Werte. Ebenso ergab sich der Hinweis, dass innerhalb der Erhebung der jeweiligen Testperson verstärkte depressive Symptome eine schlechtere kognitive Leistung im SDMT zeigten (81). Das Vorliegen von neuropsychiatrischen, komorbiden Defiziten sollte also berücksichtigt werden. Diese Einschränkungen der Auswertung des SDMT sind jedoch im frühen Krankheitsstadium eher unwahrscheinlich. Allerdings könnte eine erneute Untersuchung und eine Normalisierung der Probanden auf Grundlage der vorherigen Bewertung der prämorbidem Intelligenz sinnvoll sein. Eine höhere Bildung implizierte in vorangegangenen Studien eine bessere Leistung bei der Ausführung des SDMT. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen den Jahren der Ausbildung und der

Anzahl richtiger Antworten auf dem SDMT bei MS-Patienten. Das Bildungsniveau ist demnach eine potenzielle Störvariable der Leistung in neuropsychologischen Tests (82).

Ebenfalls wurde der Zusammenhang von sNfL und Krankheitsaktivität und EDSS-Progression bei MS untersucht, was jedoch keine signifikante Korrelation zeigte. Besonders im frühen Krankheitsstadium liegen die insgesamt sehr niedrigen ermittelten EDSS-Bewertungen nahe beieinander, was hier zur fehlenden Signifikanz beigetragen haben könnte (83).

Ein erhöhter sNfL-Wert, also ein vorliegender neuroaxonaler Schaden, zeigt in der vorliegenden Untersuchung, dass die miteinander verbundenen kognitiven Netzwerke vermutlich destabilisiert werden und daher die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit reduziert ist. Wobei keine eindeutige Korrelation zu sensorischen und motorischen Fähigkeiten, also EDSS-Funktionssystemen, gezeigt wurden (83).

Basierend auf multiplen Regressionsanalysen wurden konventionelle MRT-Parameter für Entzündung, Krankheitsaktivität und Neurodegeneration auf einen potentiellen Zusammenhang zu der SDMT-Leistung der Probanden untersucht. Dabei soll das Läsionsvolumen als Prädiktor für Entzündung und das Volumen der grauen Substanz für beginnende Neurodegeneration stehen.

Eine niederländische Studie untersuchte verschiedene Parameter der strukturellen neuronalen Schäden im MRT im Zusammenhang mit kognitiver Leistung. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit schwereren strukturellen Schäden zu Studienbeginn und insbesondere mit kortikaler Atrophie, anfälliger für kognitiven Verfall waren (84). In einer weiteren niederländischen Studie wurde untersucht, wie der SDMT im Zusammenhang zu strukturellen und auch funktionellen MRT-Daten steht. Dabei wurde gezeigt, dass besonders strukturelle Schäden (zum Beispiel das Läsionsvolumen), im Vergleich zu funktionellen Schäden im MRT mit einem schlechteren SDMT-Ergebnis in Zusammenhang zu bringen war. Beide Parameter waren jedoch signifikant (85). Darüber hinaus ergab eine Studie aus Harvard ergänzend dazu, dass bei genauerer Untersuchung der strukturellen MRT-Veränderungen bei MS, die Atrophie des Thalamus signifikant mit einer schlechteren kognitiven Performance korreliert (86). In einer weiteren New Yorker Studie zeigte sich besonders die gemessene Atrophie korrelierend zu kognitiven Einbußen, noch vor dem Läsionsvolumen (87). Diese Studien sollen nur exemplarisch als Anhalt für den vielfach gezeigten Zusammenhang zwischen Läsionsvolumen und dem Volumen grauer Substanz zur Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung,

dienen. In Übereinstimmung mit diesen aufgeführten Studien zeigten unsere Ergebnisse zusätzlich zu sNFL eine signifikante Korrelation von LV und GMV zum SDMT. Die vorangegangenen Studien zeigen aber auch eine Assoziation von regionalen, volumetrischen Parametern wie temporaler Kortex, Neokortex und Thalamus zu neuropsychologischen Testleistungen. Ein weiterer regionaler Atrophie-Marker ist die Messung des Thalamusvolumens. Hier ergab sich in einer US-amerikanischen Studie eine konstant gemessene Atrophie des Thalamus bei MS-Patienten über 4 Jahre, im Vergleich zur Kontrollgruppe von $-0,71\%$ pro Jahr. Diese Messung war unabhängig von der klinischen Verlaufsform beobachtet worden (88). Dabei konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass nicht nur das Thalamusvolumen bzw. dessen Atrophie ein wesentlicher Marker für ein schlechteres Outcome bei Gedächtnistests ist, sondern auch die spezifische Atrophie des mesialen Temporallappens. In allen dort durchgeführten Tests wurden signifikante Korrelationen zwischen regionaler Atrophie und schlechterer kognitiver Testleistung beobachtet (89).

Die kortikale Atrophie, gemessen als Volumenverlust der grauen Substanz, wurde bei Probanden mit kognitiven Beeinträchtigungen beobachtet und war signifikant mit einer schlechteren Leistung bei Tests des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit/Konzentration und der verbalen Gewandtheit assoziiert (5).

Die genaue Klassifizierung von MS-Läsionen in der Hirnrinde kann wichtig sein, um ihre Auswirkungen auf die kognitive Beeinträchtigung zu verstehen. Kortikale Läsionen spielen bei kognitiven Beeinträchtigungen eine entscheidende Rolle. Die Größe der Läsion zeigte sich als relevant auf die kognitive Performance und ebenfalls, etwas weniger relevant, die regionale Nähe zur weißen Substanz. Darüber hinaus war ein guter Prädiktor für drohende kognitive Verschlechterung die Messung von Ventrikel-Erweiterungen (90). Der Unterschied in der regionalen Atrophie-Entwicklung der grauen Substanz zwischen den verschiedenen Verlaufsformen der MS sollte bei der Bewertung der Therapieerfolge sowie therapeutischer Interventionen berücksichtigt werden (91).

Insgesamt zeigte sich in den Studien der Verlust von grauer Substanz als zuverlässiger Marker für die Vorhersage von kognitiven Defiziten (14, 84-86, 89). Auf der Basis von MRT-Parametern allein gelang allerdings eine Vorhersage für kognitive Beeinträchtigung auf dem Individuallevel bisher noch nicht. In unserem Vorhersagemodell sollte unter zusätzlicher Betrachtung von sNFL und mithilfe von maschinellem Lernen, die Vorhersagegenauigkeit

erhöht werden. Der maschinelle Lernansatz stellte die drei Biomarker für kognitive Beeinträchtigung gegenüber und zeigte, dass sNfL die höchste kreuzvalide Genauigkeit bei der Vorhersage der SDMT-Leistung erreichte. Sowohl in der Studien-, als auch in der Replikationskohorte konnte dies gezeigt werden. Dieser starke Zusammenhang könnte dadurch erklärt werden, dass schnelle neuroaxonale Störungen, sichtbar im MRT als entzündliche und demyelinisierende Läsionen, im frühen Krankheitsstadium zu sensiblen Anstiegen des sNfL-Spiegel führen, die sich klinisch in kognitiven Beeinträchtigungen zeigen. sNfL weist auf einen akuten axonalen Schaden hin, wie in der signifikanten Korrelation mit dem Läsionsvolumen in einer vorangegangenen deutschen Studie gezeigt werden konnte (8, 92). Im Vergleich zum Läsionsvolumen zeigt das Volumen der grauen Substanz wahrscheinlich einen zeitverzögerten Effekt, der in der Studienkohorte aufgrund des frühen Krankheitsstadiums weniger ausgeprägt war. Höhere sNfL-Ausgangswerte konnten bereits in der o.g. Studie zukünftige Hirnatrophie innerhalb von 2 Jahren vorhersagen. Bereits in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass sNfL, besonders in Längsschnittmessungen, bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer den Verlauf der Aktivität sichtbar machen kann (9, 93). Aufgrund der interindividuellen Unterschiede bei sNfL-Messungen sollte dieser Biomarker aus dem peripheren Blut intraindividuell idealerweise im Längsschnitt betrachtet werden (94). Aber es gab dem gegenübergestellt auch Studien (93), in denen die Assoziation von sNfL zu kognitiven Beeinträchtigungen nicht gezeigt werden konnte (77), oder auch die Assoziation zu strukturellen MRT-Daten nicht gegeben war (95). Dies spricht nicht für eine zuverlässige, alleinige Aussagekraft des Biomarkers sNfL. Helfen könnte in diesem Zusammenhang die Verbesserung der analytischen Validität und der klinischen Validität von sNfL, da dieser Biomarker in seiner Nützlichkeit ein großes Potential besitzt. Alle Doppelkombinationen von sNfL und MRT-Parameter erreichten eine höhere Genauigkeit bei der Vorhersage von SDMT als die Einzelmessungen in dieser Studie. Diese Ergebnisse konnten wiederholt in der Replikationskohorte bestätigt werden. Die beste Genauigkeit wurde allerdings durch die Kombination aller dreier Prädiktoren erreicht. Die Berücksichtigung von Läsionsvolumen, Volumen der grauen Substanz und sNfL konnte die Vorhersagegenauigkeit von 67,7-75,6% einzeln betrachtet auf 88,6% in der Studienkohorte und 91% in der Replikationskohorte anheben. Mithilfe der Anwendung des maschinellen Lernens war es so gelungen, die SDMT-Leistung mit einer höheren Genauigkeit vorherzusagen. Das macht es möglich, auch ohne fehleranfällige, neuropsychologische Testungen, kognitive Einbußen durch Surrogatmarker vorherzusagen und im klinischen Alltag fundierte, therapierelevante Entscheidungen treffen

zu können. Neuropsychologische Tests sollen dabei nicht ersetzt werden, sondern in ihrer Bewertung zusätzlich validiert werden können. Durch das hier gezeigte Vorhersagemodell kann durch objektiv zugängliche Ersatzparameter, wie strukturelle MRT-Daten und sNfL die kognitive Leistung von MS-Patienten eingeschätzt werden. Dies kann die Diagnostik besonders bei der frühen MS verbessern. Ebenso kann die Überwachung von Krankheitsaktivität präziser durchgeführt werden. Die Ergebnisse bekräftigen aber auch die Annahme, dass die Kombination von verschiedenen Prädiktoren davor schützen, wichtige Therapieentscheidungen auf einzelne fehlerhafte Daten zu stützen, denn jeder einzelne Parameter kann von inkorrektur Messung betroffen sein. Das sNfL unterliegt beispielsweise Schwankungen und ist nicht ZNS-spezifisch und auch die Messung von MRT-Daten kann durch Hard- und Softwareveränderungen anfällig sein. Die Vorhersage des Verlustes von kognitiver Leistung stellt auf Grundlage der Kombination verschiedener Biomarker eine robustere und reproduzierbarere Lösung dar.

Wenn nun aufgrund der Hypothese, die Ergebnisse des Vorhersagemodells auf klinische Entscheidungen anwendbar gemacht werden sollten, stellt sich die Frage, inwieweit Therapieanpassungen auf Grundlage des Modells durchgeführt werden könnten. In dieser Studie wurde keine Normalisierung der Probandendaten auf das vorliegende Therapieregime durchgeführt. In Tabelle 7 zeigt sich eine heterogene Verteilung von angewandten, verlaufsmodifizierenden Therapien. In der deutschen S2K-Leitlinie zur MS wird festgehalten, dass die Studienlage einen größeren Effekt im Einsatz von Immuntherapeutika auf entzündliche Prozesse zeigt, je früher eine Therapie im Krankheitsverlauf begonnen wird. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit der Therapie nicht nur im frühen Krankheitsstadium höher, sondern nimmt auch im fortschreitenden Lebensalter ab. In der Therapie der schubförmig verlaufenden MS wird bisher der Ansatz „treat to target“ vertreten, welche Immuntherapeutika unter der Berücksichtigung neurologischer Symptome in Abwägung mit individuellen Risikofaktoren abwägt. Aber auch der Ansatz „hit hard and early“ wird diskutiert, bisher liegen allerdings keine ausreichenden Vergleichsdaten vor (36).

Die Auswertung dieser Dissertation stützt sich auf Patientendaten, die im klinischen Alltag ermittelt wurden und somit eine natürliche Heterogenität beinhalten. Die Patienten waren zum größten Teil immuntherapeutisch behandelt, einige Patienten hatten keine Immuntherapie. Dies muss in der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden. Eine

weiterführende Aufarbeitung könnte auf verschiedene Therapiegruppen hin untersucht werden.

In der Bewertung von Krankheitsaktivität im Rahmen der MS könnten ergänzend auch die Ergebnisse unseres Vorhersagemodells miteinfließen, da bisher mehr der Fokus auf die körperliche als auf die kognitive Beeinträchtigung gelegt wird. Könnten Patienten mit hohem Risiko für kognitive Einbußen detektiert werden, so würde man sich möglicherweise für eine stärkere Immuntherapie entscheiden. Darüber hinaus würde die Berücksichtigung von neuropsychiatrischen Symptomen durch neurobiologische Biomarker mehr Gewicht bekommen.

Krankheitsmodifizierende Therapien sind wirksam bei der Verbesserung der kognitiven Testleistung bei RRMS, aber bisher gibt es noch keine ausreichende Evidenz, dass bei einer Behandlungseskalation eine signifikante Verbesserung in einer repräsentativen Kohorte gezeigt werden konnte (4). Die verfügbare Evidenz deutet jedoch in einer Metaanalyse auf eine positive Gesamtwirkung auf die kognitive Funktion für eine Reihe von verlaufsmodifizierenden Therapien hin (4). In einer US-amerikanischen Studie zu Interferon beta-1a zeigte sich bei RRMS über einen Zeitraum von 2 Jahren ein signifikant positiver Effekt auf kognitive Defizite, wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (96). Ferner zeigte eine weitere Untersuchung einen positiven Effekt einer Hochdosis-Interferon Therapie (97). In einer weiteren Studie wurden Acetylcholinesterase-Hemmer, die bei der Alzheimer-Demenz eingesetzt werden, wie z. B. Donepezil, bei MS-Patienten mit kognitiver Dysfunktion getestet. Mit Donepezil behandelte MS-Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung im selektiven Erinnerungstest (Selective Reminding Test), im Vergleich zur Placebogruppe. Allerdings ergab sich keine Verbesserung der Leistungen in anderen kognitiven Testungen (98). Medikamentöse Therapieansätze zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten sind also durchaus ein vielversprechender Ansatz, der weitergehend untersucht werden muss. Insgesamt sollte ebenfalls ein gutes Management der kognitiv beeinträchtigenden Faktoren wie Depression, Angst oder Schlafstörungen, aber auch die Polypharmazie berücksichtigt werden (72).

In einer unkontrollierten, nicht randomisierten schwedischen Studie wurde Natalizumab-behandelte MS-Patienten unter realen therapeutischen Bedingungen beobachtet. Dabei zeigte sich, dass sich nicht nur sensomotorische Symptome verbesserten, sondern auch die MS-assoziierte Fatigue (99). Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Reduktion der

allgemeinen Krankheitsaktivität das Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen ebenso verbessert. Allerdings bleiben auch die Beobachtungen, dass trotz verlaufsmodifizierender Therapie und nicht messbarer Krankheitsaktivität, neuropsychiatrische Symptome vorliegen (100).

Mit dem hier vorliegenden Vorhersagemodell konnte, unter Berücksichtigung des Läsionsvolumens und des Volumens der grauen Substanz, ein prognostischer Faktor erarbeitet werden. Darüber hinaus wäre es auch interessant, über das Volumen des ganzen Gehirns eine Korrelation zu kognitiven Parametern zu untersuchen. Dabei müsste eine gesunde Probandengruppe als Vergleichskohorte untersucht werden, um pathologische, degenerative Faktoren aufgrund des Alters zu berücksichtigen. In der Betrachtung des gesamten Hirnvolumens kann Atrophie (wenn longitudinal gemessen) als Spätfolge der MS gezeigt werden. Um die Aussagekraft zu erhöhen, sollte hierfür eine heterogenere Gruppe in weiter fortgeschrittenen MS-Krankheitsstadien oder Patienten in der progredienten Verlaufsform gewählt werden.

Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt wurde, ist die Kenntnis über die Lokalisation der demyelinisierenden Läsionen im ZNS wichtig für die Evaluation der kognitiven Testleistung. Eine regionale Einordnung der Läsionen wurde in unserer Studie nicht durchgeführt, sondern immer der gesamte Scan bewertet und Läsionen unabhängig von ihrer Lage volumetrisch berechnet. Die Hirnatrophie, gemessen an der Größe des dritten Ventrikels, zeigte sich dabei in einer italienischen Studie als genauere Prädiktor als die globale Hirnatrophie in einer Assoziation zu neuropsychiatrischen Symptomen. Unsere Daten zeigen, dass eine globale Messung des Gehirnvolumens oder die Messung der gesamten grauen Substanz ausreichend ist, um Rückschlüsse auf neuropsychiatrische Symptome zu machen (60).

Dem entgegen steht die Beobachtung, dass einige Patienten, trotz nachweisbarer Atrophie oder trotz einer hohen Anzahl von Läsionen, keine oder nur wenige kognitive Einbußen haben. Diese Beobachtung ist durch die Theorie der „brain reserve“ (Gehirnreserve) erklärbar. Die Theorie der Gehirnreserve besagt, dass Patienten mit einem initial hohen intrakraniellen Volumen, trotz Fortschreitens der Krankheit, weniger kognitiven Verfall erleiden. Dies wird veranschaulicht an dem maximalem lebenslangen Gehirnwachstum, das als eine Schätzung vom intrakraniellen Gesamtvolumen abgeleitet wird. Außerdem scheint es eine Schwelle des Atrophieausmaßes zu geben, bevor kognitive Defizite sichtbar werden. In einer Studie konnte

auch gezeigt werden, dass intellektuelle Bereicherung und Training kognitive Rückschritte verlangsamen (53).

In der Betrachtung der kognitiven Leistung als Prognosefaktor selbst konnte gezeigt werden, dass eine schlechtere Leistung beim SDMT eine drohende körperliche Beeinträchtigung zeigen kann (101). In der Beobachtung der kognitiven Defizite muss allerdings gesagt werden, dass die vorliegenden Testungen, wie in unserer Studie der SDMT, nur einen Aspekt, hier die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, aufzeigen. In der realen Welt ist der Patient allerdings mit komplexeren Herausforderungen konfrontiert. Dazu gehört beispielsweise das Bewältigen von Multitasking-Aufgaben. Diese sind in den vorliegenden Tests nicht abgebildet. Eine Weiterentwicklung der Testmodelle sollte daher das Bestreben sein, um möglichst sensitiv Defizite zu detektieren und um Studienergebnisse in ihrer Deutbarkeit nah an die realen Belange der Patienten zu führen. In einer deutschen Untersuchung wurde die Bedeutung von exekutiven Funktionen als wesentlicher Faktor für messbare kognitive Defizite diskutiert. Hiernach würde zuerst die Fähigkeit, Problemlösungen und Aufgabenstrategien zu entwickeln, reduziert sein (102). Im Hinblick auf die erschwerte Beurteilbarkeit der subjektiven, kognitiven Beeinträchtigungen zeigte auch ein Studienmodell aus Kanada, dass kognitive Beeinträchtigungen zwar häufig bei Personen mit MS berichtet werden, jedoch stimmen Selbstberichte über Kognition nicht zuverlässig mit den objektiven, neuropsychologischen Testleistungen überein (103).

Ein Vorteil des vorliegenden Vorhersagemodells ist, mit möglichst objektivierbaren Biomarkern einen Ansatz für die Prognose von kognitiver Beeinträchtigung zu schaffen. Die Herausforderung der behandelnden Ärzte und von zukünftigen Studien liegt nun darin, aus solchen Prognosemodellen eine Hilfestellung für das Behandlungsprozedere zu finden, ob durch medikamentöse Eskalation oder durch ergänzende psychotherapeutische und interdisziplinäre Heilbehandlungen, wie Ergotherapie, Physiotherapie und Logopädie. Der Ansatz mithilfe von serologischen und MRT-Biomarkern eine genauere Untersuchung der Krankheitsaktivität zu bekommen, hat sich bereits in weiteren Anwendungsbereichen neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimerforschung etabliert. Dabei hat eine Kombination von Liquorbiomarkern (β -Amyloid und p-tau Protein) und Bildgebung des Hippocampus, Messung der temporo-parietalen Atrophie und Amyloid-PET die diagnostische Genauigkeit verbessert (104).

6 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankung, die nicht nur eine physische Beeinträchtigung mit sich bringt, sondern auch neuropsychiatrische Symptome. Dabei muss zwischen Krankheitsaktivität und Komorbidität unterschieden werden. Wesentliche Symptome bei der Multiplen Sklerose sind beispielsweise Fatigue oder kognitive Defizite. Das Ziel einer verlaufsmodifizierenden Immuntherapie ist die Verringerung der Schubrate, eine Verlangsamung der Behinderungsprogression, sowie der Rückgang von subklinischer Krankheitsaktivität in der MR-Bildgebung des ZNS. Besonders im frühen Krankheitsstadium ist die verlaufsmodifizierende Therapie, teilweise bis zur Freiheit von Krankheitsaktivität, wirksam. Neuropsychiatrische Symptome sind bereits bei frühen Krankheitsformen der Multiplen Sklerose messbar und klinisch relevant. Depression, Angst, Fatigue und kognitive Einbußen treten bei einem Großteil der MS-Patienten auf und sind essenziell für die Lebensqualität der Betroffenen. Die bildmorphologischen MRT-Veränderungen sind für die Multiple Sklerose typisch und bilden die Basis, sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Bewertung von Krankheitsaktivität. Neuropsychiatrische Symptome wie Fatigue oder Kognition wurden immer wieder im Zusammenhang zu strukturellen MRT-Daten untersucht.

Neuropsychologische Testungen sind eine wichtige Betrachtung der nicht-sensomotorischen Beeinträchtigungen, die aufgrund des Arbeitsumfanges teils eine untergeordnete Rolle im klinischen Alltag darstellen. Der SDMT (Symbol Digit Modalities Test), welcher die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit misst, ist ein etablierter Parameter für die Bewertung von kognitiven Defiziten.

Mit Hilfe des in dieser Dissertationsarbeit betrachteten Support-Vektor-Regressionsmodells wurde aufgrund der Kombination von Blutbiomarkern, MRT-gestützter Daten und dem SDMT ein Vorhersagemodell auf Grundlage maschinellen Lernens entwickelt. Dabei konnte unter Einbezug des sNfL, dem Volumen der grauen Substanz und dem Läsionsvolumen mit einer kreuzvaliden Genauigkeit von bis zu 91% die kognitive Leistung vorhergesagt werden. Die Kombination von Blut und Bildgebungsparametern verbesserte die prädiktive Genauigkeit der kognitiven Beeinträchtigung und hob den klinischen Nutzen dieser Biomarkerkombination bei der Multiplen Sklerose hervor. Die kognitive Leistung wurde in dem hier dargestellten Modell in Form des SDMT betrachtet.

Die Beeinträchtigung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist eines der klinisch relevantesten und sensitivsten kognitiven Defizite der Multiplen Sklerose.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der durch sNfL und MRT-Volumina gemessene frühe neuroaxonale Schaden eine schlechtere Performance in der kognitiven Leistung widerspiegelt.

Das entwickelte Vorhersagemodell führt dazu, neuropsychiatrische Symptome objektiver zu prognostizieren und gibt der Betrachtung der kognitiven Beeinträchtigung dadurch zusätzliche Relevanz. Das Prognosemodell kann maßgeblich dabei behilflich sein, Patienten mit potenziell zu erwartenden, kognitiven Defiziten frühzeitig zu detektieren und sie in optimalere Therapiestrukturen zu führen.

Der beobachtete Zusammenhang von neuropsychiatrischen Symptomen und strukturellen MRT-Veränderungen wie Läsionsvolumen und Volumen der grauen Substanz, erweitert das Gebiet der multimodalen Biomarkerforschung in der Multiplen Sklerose. Das Läsionsvolumen und das Volumen der grauen Substanz zeigte sich in der hier durchgeführten Untersuchung als zuverlässiger Marker für die Vorhersage von spezifischen, frühen kognitiven Defiziten bei Patienten mit Multipler Sklerose.

7 Literaturverzeichnis

1. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(12):1509-17.
2. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
3. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(9):1289-96.
4. Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(22):e2373-e83.
5. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63(1):89-93.
6. Filippi M, Rocca MA. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 2):S231-4.
7. Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, Steffen F, Muthuraman M, Wasser K, et al. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(11):3077-84.
8. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019;25(5):678-86.
9. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, Muthuraman M, Fleischer V, Salmen A, et al. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. *EBioMedicine*. 2020;56:102807.
10. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622-36.
11. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(3):283-8.
12. Brummer T, Muthuraman M, Steffen F, Uphaus T, Minch L, Person M, et al. Improved prediction of early cognitive impairment in multiple sclerosis combining blood and imaging biomarkers. *Brain Commun*. 2022;4(4):fca153.
13. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:269-90.
14. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2004;14(3 Suppl):36s-45s.
15. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JJG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):832-42.
16. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51.

17. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(8):1004-10.
18. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-8.
19. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75.
20. Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, Cataldo S. The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. *Neurol Sci*. 2003;24 Suppl 5:S268-70.
21. Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(3):314-24.
22. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914-29.
23. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
24. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128.
25. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-22.
26. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-32.
27. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol*. 2016;36(2):103-14.
28. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004;10 Suppl 1:S8-13; discussion S-5.
29. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
30. Balcer LJMDM. Optic Neuritis. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(12):1273-80.
31. Penner I-K. Multiple Sklerose: Kognitive Defizite haben hohe Relevanz für den Alltag. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(37):-12-.
32. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(12):1338-43.
33. Berger JR, Pocoski J, Preblich R, Boklage S. Fatigue heralding multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(11):1526-32.
34. Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(2):258-61.
35. Runia TF, Jafari N, Siepmann DA, Hintzen RQ. Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):543-6.
36. Hemmer B, al. e. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.); 2021 [updated (abgerufen am 01.12.2021)].

37. Wilting J, Rolfsnes HO, Zimmermann H, Behrens M, Fleischer V, Zipp F, et al. Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2016;26(2):515-23.
38. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2010;16(10):1220-8.
39. Rocca MA, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Radiology.* 2014;273(2):511-20.
40. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2003;9(3):219-27.
41. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs.* 2018;32(2):117-33.
42. Johnen A, Burkner PC, Landmeyer NC, Ambrosius B, Calabrese P, Motte J, et al. Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). *J Neurol.* 2019;266(2):386-97.
43. Orbach R, Zhao Z, Wang YC, O'Neill G, Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e45409.
44. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
45. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(Pt 9):2395-405.
46. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):700-9.
47. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(6):642-51.
48. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(11):647-56.
49. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1175-89.
50. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128(Pt 11):2705-12.
51. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2001;50(3):389-400.
52. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2015;14(3):302-17.
53. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology.* 2014;82(20):1776-83.
54. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.

55. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
56. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
57. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(10):1297-305.
58. Roos I, Leray E, Frascoli F, Casey R, Brown JWL, Horakova D, et al. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(9):2742-56.
59. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*. 1992;42(7):1291-5.
60. Rocca MA, Battaglini M, Benedict RH, De Stefano N, Geurts JJ, Henry RG, et al. Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology*. 2017;88(4):403-13.
61. Sepulcre J, Masdeu JC, Goni J, Arrondo G, Velez de Mendizabal N, Bejarano B, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(3):337-44.
62. Zurawski J, Glanz BI, Healy BC, Tauhid S, Khalid F, Chitnis T, et al. The impact of cervical spinal cord atrophy on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2019;403:38-43.
63. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(3):278-85.
64. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1082-92.
65. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(6):1665-77.
66. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(7):779-88.
67. Gonzalez Campo C, Salamone PC, Rodriguez-Arriagada N, Richter F, Herrera E, Bruno D, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with multimodal interoceptive abnormalities. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019:1352458519888881.
68. Bernitsas E, Yarraguntla K, Bao F, Sood R, Santiago-Martinez C, Govindan R, et al. Structural and Neuronal Integrity Measures of Fatigue Severity in Multiple Sclerosis. *Brain Sci*. 2017;7(8).
69. Lazzarotto A, Margoni M, Franciotta S, Zywicki S, Riccardi A, Poggiali D, et al. Selective Cerebellar Atrophy Associates with Depression and Fatigue in the Early Phases of Relapse-Onset Multiple Sclerosis. *Cerebellum (London, England)*. 2020.
70. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 3):808-17.

71. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120 (Pt 11):2059-69.
72. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2018;24(13):1665-80.
73. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(1):53-76.
74. Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res*. 2012;21(6):925-44.
75. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. Atrophy of reward-related striatal structures in fatigued MS patients is independent of physical disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(6):822-9.
76. Cortés-Martínez A, Matias-Guiu JA, Pytel V, Montero P, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. What is the meaning of PASAT rejection in multiple sclerosis? *Acta Neurol Scand*. 2019;139(6):559-62.
77. Aktas O, Renner A, Huss A, Filser M, Baetge S, Stute N, et al. Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6).
78. Jakimovski D, Zivadnov R, Ramanathan M, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Tomic D, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: A longitudinal retrospective 5-year study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2020;26(13):1670-81.
79. Kalatha T, Arnaoutoglou M, Koukoulidis T, Hatzifilippou E, Bouras E, Baloyannis S, et al. Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? *J Int Med Res*. 2019;47(5):2187-98.
80. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):187-94.
81. Marrie RA, Patel R, Bernstein CN, Bolton JM, Graff LA, Marriott JJ, et al. Anxiety and depression affect performance on the symbol digit modalities test over time in MS and other immune disorders. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2021;27(8):1284-92.
82. Schmidt SL, Santos da Silva M, Schmidt JJ, Carvalho ALN, Vasconcelos CCF, Paes RA, et al. Neuropsychiatric assessments in patients with multiple sclerosis in early phases and with low disability. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1665-70.
83. Welton T, Constantinescu CS, Auer DP, Dineen RA. Graph Theoretic Analysis of Brain Connectomics in Multiple Sclerosis: Reliability and Relationship with Cognition. *Brain Connect*. 2020;10(2):95-104.
84. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain*. 2018;141(9):2605-18.
85. Meijer KA, van Geest Q, Eijlers AJC, Geurts JGG, Schoonheim MM, Hulst HE. Is impaired information processing speed a matter of structural or functional damage in MS? *Neuroimage Clin*. 2018;20:844-50.
86. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(12):1213-23.
87. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*. 2004;61(2):226-30.

88. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol*. 2018;83(2):223-34.
89. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):201-6.
90. Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, et al. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(9):1122-9.
91. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;83(2):210-22.
92. Stefano N, Sormani MP. Combining biomarkers to profile multiple sclerosis patients. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(9):463-4.
93. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):870-81.
94. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain*. 2021.
95. Jakimovski D, Kuhle J, Ramanathan M, Barro C, Tomic D, Hagemeyer J, et al. Serum neurofilament light chain levels associations with gray matter pathology: a 5-year longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1757-70.
96. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group*. *Ann Neurol*. 2000;48(6):885-92.
97. Patti F, Amato MP, Bastianello S, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, et al. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(1):68-77.
98. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*. 2004;63(9):1579-85.
99. Svenningsson A, Falk E, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berko S, et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*. 2013;8(3):e58643.
100. von Bismarck O, Dankowski T, Ambrosius B, Hessler N, Antony G, Ziegler A, et al. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2018;5(3):e446.
101. Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor MF, et al. Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2015;8:440-7.
102. Mückschel M, Beste C, Ziemssen T. Immunomodulatory treatments and cognition in MS. *Acta Neurol Scand*. 2016;134 Suppl 200:55-9.
103. Akbar N, Finlayson M. A mixed-methods study of cognitive performance in persons with multiple sclerosis: Association between neuropsychological test performance and interviews about daily cognitive functioning. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;52:102911.

104. Zhao A, Li Y, Yan Y, Qiu Y, Li B, Xu W, et al. Increased prediction value of biomarker combinations for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Transl Neurodegener.* 2020;9(1):30.

8 Danksagung

9 Lebenslauf

