

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

Der Einfluss der regionalen kortikalen Atrophie  
auf die Umstrukturierungen im neuronalen Netzwerk und die  
Krankheitsprogression bei Patienten mit Multipler Sklerose

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

Vorgelegt von

Diana Gabriela Goldschmied  
aus Würzburg

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022



## **Widmung**

*Für meine Familie insbesondere für meine Schwester Rebecca, die uns  
leider zu früh und plötzlich verlassen musste*

# Inhalt

<b>Abkürzungen</b> .....	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Grafikverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Bisheriger Stand der Literatur</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Multiple Sklerose</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2. Die Bildgebung bei der Multiplen Sklerose</b> .....	<b>8</b>
2.2.1. Darstellung und Aussagekraft von Läsionen in kranialen MRT-Aufnahmen.....	8
2.2.2. Bestimmung und Bedeutung der kortikalen Dicke und kortikalen Atrophie.....	10
2.2.3. Neuronales Netzwerk – Longitudinale Veränderungen bei Multipler Sklerose.....	13
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1. Patienten – Kollektivauswahl und klinische Daten</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2. MRT-Datenerhebung</b> .....	<b>17</b>
<b>3.3. Berechnung der Hirn- und Läsionsvolumina</b> .....	<b>17</b>
<b>3.4. Bestimmung der kortikalen Dicke bzw. Atrophierate</b> .....	<b>20</b>
<b>3.5. Netzwerkkonstruktion</b> .....	<b>21</b>
<b>3.6. Statistische Analyse</b> .....	<b>24</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1. Patientendaten</b> .....	<b>27</b>
<b>4.2. Muster der Atrophie</b> .....	<b>28</b>
<b>4.3 Atrophie-basierte Netzwerkreorganisation</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4 Atrophie-basierte regionale Reorganisation</b> .....	<b>37</b>
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>39</b>
<b>5.1. Atrophierate als früher Krankheitsaktivitätsmarker</b> .....	<b>39</b>
<b>5.2. Regionales Muster der Atrophie zur Prognose klinischer Präsentation?</b> .....	<b>42</b>
<b>5.3. Konnektivitätsverhalten mittels struktureller Kovarianz im Vergleich mit anderen neurologischen Erkrankungen</b> .....	<b>47</b>
<b>5.4. Zunahme der Modularität als Kompensationsmechanismus bei MS</b> .....	<b>50</b>
<b>5.5. Auswirkung regionaler Änderungen der Konnektivität auf die Gesamtfunktion des Netzwerks und der Klinik</b> .....	<b>53</b>
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>55</b>

<b>7. Summary.....</b>	<b>57</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>68</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>71</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>

## Abkürzungen

<b>ANOVA</b>	Varianzanalyse mit Messwiederholung
<b>AR</b>	Atrophierate
<b>BL</b>	Ausgangsuntersuchung
<b>CDMS</b>	Klinisch definitive Multiple Sklerose
<b>CIS</b>	Klinisch isoliertes Syndrom
<b>CSF</b>	Zerebrospinalflüssigkeit, Liquorflüssigkeit
<b>CT</b>	Kortikale Dicke
<b>D</b>	Netzwerkdichte
<b>DAF</b>	Disease-activity-free
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>DMN</b>	Default-Mode-Netzwerk, Ruhestandsnetzwerk
<b>DMT</b>	Erkrankungsmodifizierende Therapie
<b>E</b>	Netzwerkgrad
<b>ECTRIMS</b>	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale, Kurtzke-Skala
<b>FDR</b>	Falscherkennungsrate
<b>FLAIR</b>	Fluid attenuated inversion recovery
<b>fMRT</b>	Funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FS</b>	Funktionssystem
<b>FU</b>	Folgeuntersuchung
<b>GAT</b>	Graph-theoretical Analysis Toolbox
<b>GM</b>	Graue Substanz
<b>GMF</b>	Fraktion der Grauen Substanz
<b>highAR</b>	Kohorte mit höherer AR als der Median
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LH</b>	Linke Hemisphäre
<b>Long-term</b>	Kohorte mit längerem Zeitintervall zwischen Ausgangs- und Folgeuntersuchung
<b>lowAR</b>	Kohorte mit niedrigerer AR als der Median
<b>MAGNIMS</b>	Magnetic Resonance Imaging in MS
<b>MPRAGE</b>	Magnetization-prepared rapid gradient-echo-Sequenz
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
<b>MS</b>	Multiple Sklerose
<b>MSE</b>	Mittlere quadratische Abweichung
<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite

<b>MSSS</b>	Multiple Sclerosis Severity Score
<b>NAWM</b>	Normal erscheinende Weiße Substanz
<b>NEDA</b>	No evidence of disease activity
<b>PASAT</b>	Paced Auditory Serial Addition Test
<b>PC</b>	Partizipationskoeffizient
<b>PCC</b>	Posterior cingulärer Kortex
<b>PPMS</b>	Primär progrediente Multiple Sklerose
<b>RACC</b>	Rostral anterior cingulärer Kortex
<b>RH</b>	Rechte Hemisphäre
<b>RM</b>	Rückenmark
<b>ROIs</b>	Interessierende Bereiche
<b>RRMS</b>	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>Short-term</b>	Kohorte mit kürzerem Intervall zwischen Ausgangs- und Folgeuntersuchung
<b>SPMS</b>	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
<b>SSI</b>	Struktureller Ähnlichkeitsindex
<b>TE</b>	Echozeit
<b>TI</b>	Inversionszeit
<b>TPM</b>	Gewebewahrscheinlichkeitskarte
<b>TR</b>	Repetitionszeit
<b>VBM</b>	Voxel-basierte Morphometrie
<b>WM</b>	Weiße Substanz
<b>y</b>	Jahre, engl. years
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Mcdonald Kriterien (2017) für die Diagnose MS bei Patienten mit einem Schub zu Beginn - modifiziert nach Thompson et al.....	6
Tabelle 2	Klinische Daten des Patientenkollektivs nach Gruppen separiert .....	17
Tabelle 3	Klinik bei Aufteilung der jeweiligen Gruppen nach AR .....	27
Tabelle 4	Zusammenfassung der beiden Kohorten aufgeteilt nach AR.....	28
Tabelle 5	Within- (z-score) und between-(Partizipationskoeffizient) Modul-konnektivitätswerte der jeweiligen Kohorten .....	36

## Grafikverzeichnis

Grafik 1	Visualisierung wichtiger Begriffe der Netzwerktopologie .....	14
Grafik 2	Schematische Darstellung der hypothetischen Veränderungen bis zum Kollaps des Netzwerks im Zusammenhang mit der Klinik und dem Gewebeschaden .....	15
Grafik 3	Darstellung des schrittweisen Ablaufs der Analyse .....	26
Grafik 4	Vergleich der CT bzw. der AR zwischen den Gruppen.....	29
Grafik 5	Muster der Atrophie .....	30
Grafik 6	Konnektivitätsmatrizen und jeweilige zugehörige Similaritätsmatrix .....	32
Grafik 7	Modularität in den Subgruppen; Balkendiagramm.....	33
Grafik 8	Modulstruktur für die jeweiligen Subgruppen.....	35
Grafik 9	Darstellung der relevanten regionalen Unterschiede in der Betweenness-Zentralität zwischen den jeweiligen Gruppen .....	38

## 1. Einleitung und Zielsetzung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der es histopathologisch neben einer Demyelinisierung<sup>1</sup> zur neuronalen und axonalen Degeneration der grauen und weißen Substanz kommt (Schmidt et al., 2015). Da das Manifestationsalter im frühen und mittleren Erwachsenenalter mit einem Erkrankungsgipfel um das 30. Lebensjahr liegt (Gold, 2012), ist ein genaues Verständnis und die weitere Erforschung dieser zu Behinderung führenden Krankheit erforderlich. Die bei der MS im Rückenmark (RM) und Gehirn multipel auftretenden Läsionen können sensitiv und spezifisch mit der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden (Thompson et al., 2017). Mittlerweile hat die Bildgebung in der Diagnostik einen derart enormen Stellenwert erlangt, dass der Nachweis der simultanen räumlichen als auch zeitlichen Dissemination durch eine einzige kraniale MRT-Aufnahme möglich ist und zudem bei einem monofokalen ersten Schub für die Diagnose ausreichend sein kann (Thompson et al., 2017). Ebenfalls dienen MRT-Parameter bereits zur Therapiebeurteilung, denn zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit zieht man unter anderem die radiologische Krankheitsaktivität heran (Bevan and Cree, 2014, Havrdova et al., 2009). Darunter versteht man die Ausbildung neuer oder die Vergrößerung bereits bestehender Läsionen in der T2 Wichtung. Ein stabiler Verlauf wird als das Fehlen von neuen Schüben, von einer Krankheitsprogression, bewertet anhand des Expanded Disability Status Scale (EDSS), sowie von neuer MRT-Aktivität beschrieben. Hierfür hat sich die Bezeichnung disease-activity-free (DAF) bzw. no evidence of disease activity (NEDA) etabliert, mit der die Abwesenheit von messbarer Krankheitsaktivität gemeint ist (Giovannoni et al., 2011, Havrdova et al., 2009). Heute wird jedoch aufgrund der zunehmenden Bedeutung eines Hirnvolumenverlusts in Korrelation mit der Krankheitsprogression empfohlen, die Atrophierate (AR) als vierten Parameter mit in die Beurteilung des Therapieansprechens einzubeziehen, da diese oftmals alleinig eine Änderung erfährt. Hierfür wird der Begriff NEDA-4 vorgeschlagen, der die alte Klassifikation, nun als DAF-3 bzw. NEDA-3 bezeichnet, erweitern soll (Kappos et al., 2016). Im Gegensatz zur T2-Läsionslast konnte gezeigt werden, dass die Atrophie besser in Zusammenhang mit der klinischen Behinderung steht (Fisher, 2011). Dabei wurde in

---

<sup>1</sup> Prozess des Verlusts der Myelinscheide, der äußeren Schicht der Axone (=Nervenzellfortsätze) der meisten Nervenzellen

mehreren Studien nachgewiesen, dass die graue Substanz (GM) (engl. für Grey Matter) hierbei eher als die weiße Substanz (WM) (engl. für White Matter) von einem Gewebeverlust betroffen ist und zur globalen Hirnatrophie beiträgt (Chard and Miller, 2009, Dalton et al., 2004). Die bereits in frühen Krankheitsstadien betroffene GM korreliert zudem stärker mit der Krankheitsprogression und der kognitiven Beeinträchtigung (Simon, 2014, Filippi et al., 2014). Nicht allein hieraus erwächst der Stellenwert, der der Atrophie der GM beigemessen werden sollte, sondern vor allem weil dieser für lange Zeit zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Aus diesem Grund soll sich diese Arbeit insbesondere dem Einfluss kortikaler Veränderungen widmen. Die Darstellung der Pathologien letzterer konnte durch höhere Magnetfeldstärken sowie neueren zeiteffizienteren Sequenzen in der MRT erleichtert werden. Beispielsweise verbessert eine FLAIR (engl. für fluid attenuated inversion recovery) Aufnahme, bei der das Signal der Liquorflüssigkeit (CSF) (engl. für Cerebrospinal fluid) unterdrückt wird, die Visualisierbarkeit von Läsionen, insbesondere juxtakortikal -sprich neben dem Kortex- gelegener Herde (Filippi et al., 2014). Bedeutend sind jedoch neue teils automatisierte Methoden, vor allem sogenannte Netzwerkanalysen mittels Graphentheorie (Hosseini et al., 2012), mit denen einerseits eine weitere intensive Auswertung dynamischer Umstrukturierungen im Gehirn, andererseits der Vergleich der Integrität und der Konnektivität einzelner Funktionsbereiche miteinander möglich wird. Hierfür werden die kortikalen Schichtdicken jeweiliger Regionen in Verbindung zueinander gesetzt (Alexander-Bloch et al., 2013).

Damit können unterschiedliche aus der Bildgebung gewonnene Parameter in Kombination dazu beitragen, durch eine umfassendere Betrachtung der bei dieser Erkrankung betroffenen Hirnstrukturen einen Rückschluss auf den klinischen und subklinischen zeitlichen Verlauf zu ziehen. Von prognostischer Relevanz wäre es, solche Marker zu identifizieren, die beispielsweise sensitiv und spezifisch auf einen Progress eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) (engl. für Clinically Isolated Syndrome) zu einer klinisch definitiven multiplen Sklerose (CDMS) (engl. für Clinically Definite Multiple Sclerosis) deuten oder aber den Schweregrad des weiteren Krankheitsverlaufs vorhersagen könnten, um frühzeitig die individuelle Therapieplanung so optimal wie möglich zu gestalten und die Krankheitsprogression günstig zu beeinflussen. Daher geht es in dieser Arbeit hauptsächlich um eine longitudinale Betrachtung der Veränderungen unter Berücksichtigung bisher kaum

nachgewiesener oder beurteilter Größen, die unter anderem mittels Graphentheorie gewonnen werden und die Netzwerktopologie darstellen. Diese Änderungen, die vor allem in frühen Krankheitsstadien beginnen, gilt es aufzuzeigen, um deren Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild nach einer bestimmten Erkrankungsdauer darzulegen. Dafür ist es wichtig, zunächst den aktuellen Stand der Forschung zu kennen, um anschließend die in dieser Arbeit vorgelegte Methodik zur Untersuchung eines ausgewählten Patientenkollektivs nachvollziehen und in den Kontext bringen zu können. Abschließend sollen diese Ergebnisse vorgestellt und diskutiert werden. Ziel dieser Dissertationsschrift soll daher sein, Licht in die bislang nicht oder nur schwer detektierbaren relativ frühen Umstrukturierungsprozesse im Gehirn von Patienten mit einer in vielerlei Hinsicht ungeklärten und komplexen Erkrankung zu bringen.

## **2. Bisheriger Stand der Literatur**

### **2.1. Multiple Sklerose**

Schätzungen zufolge sind weltweit etwa 2,3 Millionen Menschen (Browne et al., 2014) von MS betroffen, in Deutschland wird die Zahl der Erkrankten laut einer Auswertung der gesetzlichen Krankenkassen auf mindestens ca. 200 000 vermutet (Petersen et al., 2014). Dabei betrifft die MS Frauen häufiger als Männer, in Deutschland liegt die Rate bei etwa 2,3 : 1 (Frauen : Männer) (Petersen et al., 2014).

Bislang ist die genaue Ätiologie der Erkrankung unklar, jedoch beobachtet man eine geographische Verteilung mit einer höheren Prävalenz „in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators“ (Gold, 2012), sowie einem West-Ost-Gefälle (Petersen et al., 2014). Daher vermutet man einen Zusammenhang mit der Intensität der Sonneneinstrahlung sowie der damit einhergehenden vermehrten Vitamin-D-Bildung in der Haut, insbesondere wenn man dessen immunregulatorische Funktionen betrachtet. Neben weiteren potenziell pathogenen Umweltfaktoren wie dem Einfluss des Rauchens oder von Viren spielt die genetische Prädisposition eine nicht unwesentliche Rolle. Dabei geht man von einem multigenen Vererbungsmodus und einer Genheterogenität aus, sodass beispielsweise unterschiedliche Allele des HLA-DRB1 Gens mit MS assoziiert sein könnten (Schmidt et al., 2015, Compston and Coles, 2008).

Insgesamt kann man folgern, dass es unabhängig von den letztendlich zur Erkrankung führenden Auslösern zu einer Beeinflussung bzw. einer Fehlregulierung

des Immunsystems mit mangelnder Differenzierung zwischen körpereigenen und -fremden Antigenen kommt, wenngleich der genaue Pathomechanismus bislang nicht vollständig geklärt werden konnte und sich als sehr komplex erweist. Neben der zytokin- und autoimmunvermittelten Schädigung von Proteinen der Myelinschicht entweder antikörpervermittelt oder durch Immunzellen v.a. CD4+ T-Helferzellen nach deren Invasion über die Blut-Hirn-Schranke, wird zunehmend die Bedeutung einer globalen Atrophie durch den Verlust von Neuronen diskutiert (Gold et al., 2005). Von Anfang an kommt es nämlich durch Inflammationsprozesse zum einen zur Schädigung der Axone mit der Myelinscheide und zum anderen zu einer Neurodegeneration (Fleischer et al., 2016a, Siffrin et al., 2010).

Dabei können sich fokal sowohl im Gehirn als auch im RM disseminiert Läsionen bilden, die zugleich von Reparatur- und Reorganisationsmechanismen sowie einer Remyelinisierung geprägt sind (Fleischer et al., 2016a), sodass sich die MS klinisch zu Beginn meist in Schüben bemerkbar macht. Dabei definiert man einen Schub als ein neues Defizit, welches über mindestens 24 Stunden anhält und nicht durch einen Infekt getriggert ist (Schmidt et al., 2017). Zwar korreliert das Ausmaß der radiologisch detektierbaren Läsionen nicht zwingend mit dem klinischen Schweregrad, was daher als radiologisch-klinisches Paradoxon bezeichnet wird (Barkhof, 2002, Fleischer et al., 2017), jedoch verläuft die Erkrankung zu Beginn bei über 80% der Patienten schubförmig remittierend, als sogenannte (RRMS) (engl. für relapsing remitting multiple sclerosis) (Gold, 2012).

Da die Entzündungsherde individuell unterschiedlich lokalisiert sein können, resultieren hieraus verschiedene und vielfältige Symptome. Zu den frühen Krankheitszeichen zählen unter anderem Sensibilitätsstörungen, spastische Paresen, sowie eine einseitige Optikusneuritis bzw. Retrobulbärneuritis einhergehend mit einer Visusminderung. Im Allgemeinen bezeichnet man den ersten Schub eines Patienten solange als CIS, bis die Diagnose MS gestellt werden kann. Neuerdings werden im Frühstadium zudem kognitive Funktionseinschränkungen, depressive Störungen und eine Fatigue-Symptomatik, folglich eine vermehrte Erschöpfbarkeit und ein subjektiver Energiemangel, beschrieben. Im Rahmen der RRMS kommt es zu Beginn der Erkrankung meistens zur kompletten Remission des Krankheitsschubes. Der weitere Krankheitsverlauf, wie er sich bei mindestens 50% der unbehandelten Betroffenen nach durchschnittlich zehn Jahren findet (Gold, 2012), ist von einer unvollständigen Rückbildung sowie einer über mindestens sechs

Monate kontinuierlichen Zunahme der Symptome geprägt und wird daher als sekundär progrediente MS, kurz (SPMS) (engl. für Secondary Progressive Multiple Sclerosis), bezeichnet. Sollte man gleich zu Beginn die Schübe nicht klar abgrenzen können und schreitet die Erkrankung stattdessen persistierend fort, spricht man von einer primär progredienten MS, (PPMS) (engl. für Primary Progressive Multiple Sclerosis), die bei etwa 10-15 % der Patienten auftritt (Gold, 2012). Im Spätstadium kommen zunehmend weitere Störungen, wie z.B. Spastiken, Einschränkungen der Okulomotorik, Schmerzsymptome, vegetative Funktionsstörungen, sowie Hirnstamm- oder zerebelläre Defizite wie eine Ataxie hinzu. Es existieren jedoch keine allein für die MS spezifischen Symptome, erst das kombinierte Vorkommen kann hinweisend sein (Gold, 2012, Schmidt et al., 2015).

Um bei der Vielzahl möglicher Symptome dennoch eine sichere Diagnose stellen zu können, haben sich zur Erleichterung in der klinischen Praxis allgemein akzeptierte Diagnosekriterien etabliert. Dabei werden neben den klinischen auch die paraklinischen Parameter wie die Kernspintomographie, die Neurophysiologie und die Laborbefunde berücksichtigt. Heutzutage spielt vor allem die Magnetresonanztomographie aufgrund des technischen Fortschritts und der zunehmenden Verfügbarkeit eine wesentliche Rolle, da diese unter anderem eine frühe sensitive und spezifische Diagnose erlaubt. Die neuen Erkenntnisse im Bereich der Bildgebung haben sich sogar in den im Jahr 2017 neu aufgelegten Diagnosekriterien niedergeschlagen (Thompson et al., 2017), in dem die Kriterien vom Jahr 2010 nach McDonald (Polman et al., 2011) überarbeitet wurden.

Vereinfacht kann die Diagnose MS bei gleichzeitigem Nachweis einer räumlichen sowie einer zeitlichen Dissemination der Läsionen gestellt werden, die daher auch unter dem Namen Encephalomyelitis disseminata bekannt ist. Entweder genügen klinisch objektivierbare Läsionen oder erst die Kombination mit paraklinischen Befunden führt zur Diagnose, wozu verschiedene Konstellationen beitragen können, wie in nachfolgender Tabelle (s. Tab. 1) zusammenfassend herausgelesen werden kann (Gold, 2012). Zur Erläuterung soll eine kurze Ausformulierung dienen. Obwohl die ersten beiden Konstellationen keine weiteren Daten für eine definitive Diagnosestellung benötigen, wird in den Kriterien dennoch die Durchführung einer kranialen Bildgebung empfohlen.

Tabelle 1 - McDonald Kriterien (2017) für die Diagnose MS bei Patienten mit einem Schub zu Beginn -  
modifiziert nach Thompson et al.

	<b>Anzahl klinisch objektivierbarer Läsionen</b>	<b>Zusätzlich nötige Information für die definitive Diagnose MS</b>
<b>≥ 2 Schübe</b>	≥ 2	Keine
<b>1 Schub</b>	≥ 2	Zeitliche Dissemination nachgewiesen durch einen zusätzlichen Schub <b>oder</b> durch MRT <b>oder</b> durch oligoklonale Banden im Liquor
<b>≥ 2 Schübe</b>	1	Räumliche Dissemination nachgewiesen durch einen zusätzlichen Schub an einer anderen Stelle im ZNS <b>oder</b> durch MRT
<b>1 Schub</b>	1	Räumliche Dissemination nachgewiesen durch einen zusätzlichen Schub an einer anderen Stelle im ZNS <b>oder</b> durch MRT <b>UND</b> Zeitliche Dissemination nachgewiesen durch einen zusätzlichen Schub <b>oder</b> durch MRT <b>oder</b> durch oligoklonale Banden im Liquor
<b>≥ 2 Schübe</b>	1 + ein eindeutiger Schub anderer anatomischer Lokalisation in der Anamnese	Keine



Kommt es zu mindestens zwei Schüben, aber nur einer nachweisbaren Läsion, muss die räumliche Dissemination entweder durch Abwarten eines neuen Ereignisses an unterschiedlicher Stelle im ZNS oder durch MRT nachgewiesen werden. Letzteres ist folgendermaßen definiert. Die Läsionen müssen sich in mindestens zwei der vier für MS charakteristischen Lokalisationen befinden, und zwar periventrikulär, kortikal bzw. juxtakortikal, infratentoriell oder spinal und davon sich mindestens eine als in der T2 Wichtung hyperintense Läsion, d.h. als Signalanhebung, darstellen. Als Läsion versteht man generell eine Hyperintensität in T2-Wichtung oder Protonendichte-Wichtung, die mindestens 3 mm in der Längsachse beträgt (Thompson et al., 2017). Dies stellt eine Vereinfachung dar und geht zurück auf den Vorschlag Swantons in seiner im *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis* (MAGNIMS) veröffentlichten Arbeit (Swanton et al., 2007), mit der die Sensitivität gesteigert werden konnte. Die wesentliche Unterscheidung zu bisher ist, dass jetzt zusätzlich kortikale Läsionen zur Diagnose verwendet werden können, die durch die verbesserte Bildgebung leichter identifizierbar sind. Damit wird der zunehmenden Bedeutung, der den Pathologien in der grauen Substanz zuteilwerden sollte, Rechnung getragen. Zudem werden nun symptomatische Läsionen des Hirnstamms oder des RM mitgezählt, sodass mit Ausnahme von Läsionen im Nervus opticus keine Trennung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Läsionen nötig ist, da nach deren Einschluss sogar eine erhöhte Sensitivität gezeigt werden konnte (Filippi et al., 2016). Handelt es sich hingegen um einen Schub, in dem zeitgleich klinisch neurologische Defizite multifokal bzw. in mindestens zwei anatomisch unterschiedlichen Lokalisationen auftreten, muss für die Diagnose noch eine zeitliche Dissemination nachgewiesen werden. Dies geschieht entweder durch einen zweiten Schub, durch MRT oder durch das Vorhandensein von oligoklonalen Banden im Liquor. Die zeitliche Dissemination in der Bildgebung ist dann belegt, wenn bei der Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel (KM), simultan eine KM-aufnehmende und eine Nicht-KM-aufnehmende Läsion erscheinen oder eine beliebige neue Läsion in einer Verlaufsbildgebung im Vergleich zu einer vorherigen Aufnahme unabhängig vom zeitlichen Abstand auftritt (Thompson et al., 2017).

Ein wesentlicher Vorteil der neuen Kriterien ist vor allem die schnellere und sensitive Diagnose, die eine möglichst frühzeitige Therapie erlaubt. Hinzu kommt, dass in den letzten Jahren eine Vielzahl neuer Immuntherapeutika entwickelt worden ist, die immunmodulatorisch in das Krankheitsgeschehen eingreifen können, um die

jährliche Schubrate zu verringern und die körperliche Behinderungsprogression zu verzögern (CHAMPS, 2001, Gold, 2012). Es würde allerdings bei der Fülle der eingesetzten Medikamente den Rahmen dieser Arbeit sprengen, auf die genaue Wirkweise und Anwendung der einzelnen Therapeutika einzugehen, daher ist an dieser Stelle der Verweis auf die aktuellen Therapie-Leitlinien des *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) sinnvoll (Montalban et al., 2018). Zudem lohnt sich der Blick in den aktuell als Konsultationsfassung herausgegebenen Leitlinienreport der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (DGN) (S2k-Leitlinie, 2020). Um eine effiziente Therapie gewährleisten zu können, ist eine nach der Diagnosestellung möglichst baldige Behandlung anzustreben, denn es konnte beispielsweise in einer randomisiert kontrollierten Studie nachgewiesen werden, dass der Therapiebeginn bereits bei Diagnose eines CIS zum einen das Risiko für die Konversion zu einer MS deutlich senkt und zum anderen die Dauer bis zur Progression verlängert (Comi et al., 2009). Daher wären zuverlässige Marker in der Bildgebung wünschenswert, mit denen vorzugsweise noch vor der Diagnose Rückschlüsse auf die Prognose gezogen werden könnten. Damit könnte man die „Aggressivität“ der Therapeutika anpassen und besser steuern, indem die Patienten mit besser vorhergesagter Prognose, womöglich eine weniger starke Immunsuppression benötigen würden und die Therapie somit nebenwirkungsärmer gestaltet werden könnte. Für ein besseres Verständnis für die aus der Bildgebung erhobenen Daten ist es daher wichtig, die einzelnen Möglichkeiten und die jeweilige Relevanz aus kranialen MRT-Aufnahmen darzulegen.

## 2.2. Die Bildgebung bei der Multiplen Sklerose

### 2.2.1. Darstellung und Aussagekraft von Läsionen in kranialen MRT-Aufnahmen

Am weitesten verbreitet und am häufigsten in diversen Studien untersucht, ist die Darstellung und Beurteilung von Läsionen aus konventionellen MRT-Aufnahmen, mit denen zum einen Aussagen über Anzahl und zum anderen über das Volumen der Läsionen in unterschiedlichen Wichtungen getroffen werden können (Fisniku et al., 2008, Fleischer et al., 2016b, Graetz et al., 2018, Schmidt et al., 2012).

Zum Verständnis der Bedeutung der Wichtungen möge dieser kurze Exkurs zur Technik der Magnetresonanztomographie beitragen. Anhand der Alternativbezeichnung Kernspintomographie erklärt sich die Funktionsweise. Man macht sich die Tatsache zunutze, dass alle Protonen einen sogenannten Kernspin

bzw. einen Eigendrehimpuls um den eigenen Schwerpunkt besitzen. Daher eignen sich Gewebe, die wie das Gehirn einen hohen Anteil an Wasserstoffatomen ( $H_2$ ) besitzen, gut für eine Aufnahme mittels MRT. Befinden sich die Protonen in einem Magnetfeld, orientieren sich die Kernspinachsen aller Protonen neu statt in unterschiedlicher in dieselbe Richtung an den Feldlinien aus. Durch einen darauffolgenden Impuls mit charakteristischer Radiofrequenz, genauer der sogenannten Larmorfrequenz, kippen die Vektoren um  $90^\circ$  bzw.  $180^\circ$ . Anschließend misst man die Zeit, die die Protonen zum Rückkehren in die Ausgangsposition benötigen. Diese ist vom Gewebetyp abhängig und wird gemessen als T1-Relaxationszeit, der Zeit bis 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung erreicht ist, und als T2-Signal, die das Zurückgehen auf 37% der Quermagnetisierung angibt (Pabst, 2013). Je nachdem welches Signal bei der Messung unterdrückt wird, erhält man das Bild in T1- oder in T2-Wichtung. Eine hohe Intensität in der entsprechenden Wichtung erhält man bei kürzeren Zeiten, die die jeweilige Gewebeklasse benötigt. In der T1 erscheinen Strukturen wie Fett oder die WM hyperintens, also hell, während Gewebe wie der GM oder Liquor hypointens, folglich dunkel sind. Im T2-Bild liegen die Intensitäten der genannten Strukturen beinahe in umgekehrten Verhältnissen vor (Pabst, 2013).

Die Korrelation der Läsionen mit der klinischen Manifestation ist, wie zuvor beschrieben, zwar relativ enttäuschend (Charil et al., 2003), dennoch ergründet sich deren Bedeutung daran, dass hyperintense Läsionen in T2-Wichtung in charakteristischen Lokalisationen als Diagnostikkriterium herangezogen werden können (Thompson et al., 2017). Dazu führte die Tatsache, dass bei etwa 90 bis 95% Patienten mit klinisch definitiver MS bereits T2-Läsionen vorliegen können (Filippi et al., 2014, Filippi et al., 1998, Rovaris and Filippi, 1999). Diese sind jedoch relativ unspezifisch, d.h. es können unterschiedliche Pathologien wie Ödeme, reversible Gewebeschäden sowie irreversible Demyelinisierung und axonaler Verlust zu einer Hyperintensität in T2-Wichtung führen, die somit nicht eindeutig voneinander differenzierbar sind. Dies könnte zumindest teilweise als Erklärung für die geringe Wechselbeziehung zwischen der radiologischen T2-Läsionslast und dem klinischen Behinderungsgrad dienen, wobei sich im Gegenzug hierzu das T2-Läsionsvolumen als starker Prädiktor für die nachfolgende Entwicklung einer definitiven MS bei Patienten mit CIS erweisen konnte (Filippi et al., 2014). Vor allem die Größe der

Zunahme in frühen Krankheitsstadien und nicht die initiale Läsionslast korrelierte mit dem späteren klinischen Outcome nach 20 Jahren (Fisniku et al., 2008).

Weiterhin auffallend ist die Assoziation kortikaler Läsionslast sowohl mit der Erkrankungsprogression als auch mit dem Schweregrad kognitiver Beeinträchtigung. (Filippi et al., 2014, Calabrese et al., 2009b, Calabrese et al., 2010a). Patienten mit einem CIS, bei denen kortikale Läsionen vorkommen, wird ein höheres Risiko zur schnelleren Entwicklung einer MS zugeschrieben (Filippi et al., 2010). Eine mögliche Erklärung könnte in der destruktiven Pathologie solcher Herde liegen, denn meist handelt es sich hierbei um durchtrennte Axone und Dendriten sowie um einen Verlust von Neuronen durch Apoptose (Filippi et al., 2014). Alleinige Ursache kann es gewiss nicht sein. Vor allem wenn man beachtet, dass sich ein schwerer Gewebeschaden ebenfalls bei sogenannten „black holes“, also solchen Läsionen, die in T1-Wichtung hypointens erscheinen, befindet, aber dennoch lediglich eine schwache Korrelation zwischen dem T1-Läsionsvolumen und der Behinderung besteht (Filippi et al., 2014). Auffallend ist zumindest, dass frühe pathologische Prozesse die Progredienz beeinflussen, weil diese wohl eher für irreversible Schäden im nachfolgenden Krankheitsverlauf verantwortlich sind. Dies spiegelt erneut die Bedeutung eines möglichst frühen Therapiebeginns wider, die umso erfolgreicher angepasst werden kann, je besser die entsprechenden Pathomechanismen dargestellt und interpretiert werden können. Da die Detektion von Läsionen in der grauen Substanz jedoch immer noch erschwert ist und die Mehrheit kortikaler Läsionen unentdeckt bleibt, sind andere Methoden zur Bestimmung besser geeigneter Größen zur Beurteilung kortikaler Veränderungen hilfreich (Filippi et al., 2014, Sailer et al., 2018, Simon, 2014).

### 2.2.2. Bestimmung und Bedeutung der kortikalen Dicke und kortikalen Atrophie

Vor allem im Hinblick darauf, dass eine stärkere Korrelation zwischen Atrophie der grauen Substanz im Vergleich zur T2-Läsionslast und dem klinischen Bild gezeigt werden konnte (Calabrese et al., 2009a, Filippi et al., 2013a, Pitteri et al., 2016, Popescu et al., 2016), verdeutlicht die Relevanz solcher Parameter. Mit quantitativen Segmentierungssoftwareprogrammen lassen sich die zerebralen MRT-Aufnahmen mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) analysieren und sowohl der Gewebeverlust in den einzelnen Gehirnanteilen wie der GM, der WM und der CSF quantifizieren als auch die kortikale Dicke (CT) (engl. für cortical thickness) in den verschiedenen Regionen im gesamten Kortex berechnen (Schmidt et al., 2012,

Fischl, 2012). Nachweislich besteht bereits früh im Krankheitsverlauf eine Atrophie (Calabrese et al., 2007), die anfangs am rasantesten voranschreitet, wobei sie sich in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien deutlicher abzeichnet (Filippi et al., 2014, Sailer et al., 2018). Mit zunehmendem Alter besteht selbst bei neurologisch gesunden Menschen eine Hirnatrophie, allerdings ist die AR gemessen anhand des jährlichen Hirnvolumenverlusts mit einer Abnahme von 0,5 bis 1,35 % bei Patienten mit MS gegenüber des Werts bei Gesunden von 0,1 bis 0,3 % gravierender (De Stefano et al., 2014). Eine wesentliche Beteiligung der weißen Substanz am Verlust wurde hierbei weniger häufig beobachtet (Filippi et al., 2014). Möglicherweise ist dies unter Beachtung des größeren Anteils, nämlich von mehr als 50% des zerebralen Kortex am gesamten Gehirnvolumen nachvollziehbar (Sailer et al., 2018). Unklar bleibt weiterhin die Ursache für die Atrophie. Man nimmt an, dass es das Resultat einer extensiven Demyelinisierung und eines axonalen Unterganges ist, wobei letzteres wohl im Vordergrund steht, da die Axone immerhin ca. 46 % des Volumens der WM repräsentieren (Filippi et al., 2014, Miller et al., 2002, Sailer et al., 2018). Dies könnte letztendlich zu einer umfassenden retrograden neuronalen Degeneration führen (Sailer et al., 2018).

Unabhängig von den Pathomechanismen hinter dem Substanzverlust kann die CT als zusätzlicher Parameter herangezogen werden. Doch was versteht man genau unter der kortikalen Schichtdicke? Als Kortex beschreibt man die äußerste Schicht, die das Groß- und Kleinhirn wie eine Rinde auskleidet. Dieser besteht aus der Summe der Nervenzellkörper bzw. der Perikarya. Im Gegensatz zur WM, durch die die Nervenzellfasern ummantelt mit ihrer Myelinschicht verlaufen, die dieser den weißlichen Schimmer verleihen, hebt sich der Kortex durch seine graue Farbe ab, weshalb dieser als GM bezeichnet wird. Der Kortex ist zur Oberflächenvergrößerung in Gyri (lat. für Furchen) und Sulci (lat. für Gräben) gefaltet, die dem Gehirn die typische äußere Formation mit den Faltungen und den Windungen geben (Trepel, 2012, Schünke et al., 2012). Diese Tatsache erschwert eine plausible Messung der CT, da diese zu keiner der Kardinalachsen senkrecht steht. Dennoch etablierten sich gute automatische Messmethoden, worauf auf die hier eingesetzte Methodik, bei der die Standardabweichung der Messwerte zwischen den Subjekten weniger als 0,5 mm beträgt, später noch genauer eingegangen werden soll (Fischl and Dale, 2000). Die CT variiert zwischen den unterschiedlichen Regionen von 1 bis 4,5 mm, mit einem Durchschnittswert von ungefähr 2,5 mm (Fischl and Dale, 2000). Interessant

ist es nun, das regionale Verhalten und die Änderung der CT bei neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen zu beobachten. Bei MS ist dies ein relativ neues Forschungsfeld, welches noch viele weitere große und aussagekräftige longitudinale Studien benötigen wird.

Bisher konnte bei der Bestimmung der CT ein regionales Muster im Verlust der GM mit Unterschieden zwischen den jeweiligen Erkrankungsstadien gezeigt werden. Bei Patienten mit RRMS war präferentiell eine fokale Verringerung der CT im frontotemporalen Bereich zu sehen (Calabrese et al., 2010b), deren Abnahme sogar mit einer Läsionsprogression nach einem Jahr korrelierte (Filippi et al., 2014, Bendfeldt et al., 2009). Zu den früh und stärker betroffenen Strukturen für eine Atrophie zählen zusätzlich Strukturen der tiefen grauen Substanz wie Thalamus, Hypothalamus, Putamen und Nucleus caudatus (Steenwijk et al., 2016). Die Heterogenität der kortikalen Atrophie spiegelt sich in der Einschränkung bei neuropsychologischen Funktionen wider. Beispielsweise beeinflusst eine Reduktion in Arealen, die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziiert werden, die Ausführung kognitiver Aufgaben (Filippi et al., 2014). Man könnte somit die Pathologie der GM als signifikantes Substrat zur Beurteilung einer kognitiven Beeinträchtigung ansehen, denn es ist im Gegensatz zu Veränderungen in der WM eng mit einer Verschlechterung verknüpft (Morgen et al., 2006). Meist werden jedoch nur „sichtbare“ Läsionen und nicht die normal erscheinende weiße Substanz (NAWM) (engl. für normal appearing white matter) miteinbezogen, sodass dieser schwache Zusammenhang verständlich wird. Damit wird nämlich eine mögliche funktionelle Reorganisation nach Verletzung sowie eine Redundanz von Nervenbahnen vernachlässigt (Simon, 2014). Diese werden durch die übliche visuelle Auswertung der Bildgebung nicht dargestellt, obwohl sie früh im Krankheitsgeschehen involviert sind (Droby et al., 2015). Für die Charakterisierung solcher Modulationen ist eine andere Methodik notwendig, in welcher die gegenseitige Beeinflussung grauer und weißer Substanz berücksichtigt wird.

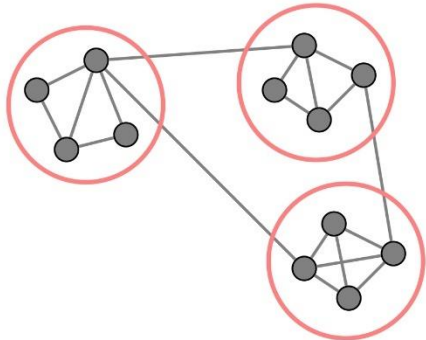
### 2.2.3. Neuronales Netzwerk – Longitudinale Veränderungen bei Multipler Sklerose

Aussagen zu Umstrukturierungen und Verknüpfung einzelner Hirnareale miteinander sind besser möglich, wenn das Gehirn als neuronales Netzwerk rekonstruiert und anschließend mittels Graphentheorie ausgewertet wird (Hosseini et al., 2012). Dabei modellieren Knoten, die durch verschiedene anatomische Regionen definiert sind, und Kanten, die die Verbindung zwischen zwei Knoten repräsentieren, das Gehirn. Die Stärke der Interaktion bzw. die Konnektivität kann anhand funktioneller oder struktureller Bildgebung bestimmt werden. Für letztere macht man Gebrauch von der Kovarianz von strukturellen MRT-Parametern, wie z.B. vom Volumen oder von der kortikalen Dicke (Alexander-Bloch et al., 2013). Miteinander verbundene Hirnareale beeinflussen sich gegenseitig und zeigen somit ähnliche Größen bzw. besitzen Regionen mit ähnlichen Eigenschaften eine höhere Wahrscheinlichkeit eine strukturelle Verwandtschaft aufzuweisen (Alexander-Bloch et al., 2013, Fleischer et al., 2017). Durch diese Berechnung interregionaler Korrelationen erhält man eine Konnektivitätsmatrix (s. Grafik 6), die die jeweiligen Assoziationen grafisch wiedergibt (Alexander-Bloch et al., 2013). Es besteht die Möglichkeit die globale oder die lokale Netzwerkreorganisation zu quantifizieren. Globale Werte, wie die Pfadlänge (engl. path length) oder die globale Effizienz, zeigen die Fähigkeit des Netzwerks zur Informationsintegration an, wohingegen die Segregation mittels lokaler Parameter, wie die Modularität oder das Clustering, abgebildet wird (Fleischer et al., 2017, Liao et al., 2017). Eine genaue Definition findet sich in der zusammenfassenden Übersicht mit dem Titel „Graph theoretical framework of brain networks in multiple sclerosis: A review of concepts.“ von Fleischer et al. (Fleischer et al., 2017). Zur Visualisierung einiger Parameter möge folgende Abbildung dienen (s. Grafik 1). Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Begrifflichkeiten wiederholt aufgefasst und genauer erläutert.

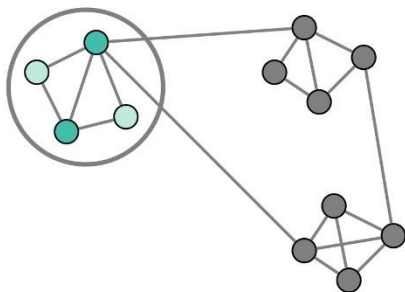
Grafik 1 - Visualisierung wichtiger Begriffe der Netzwerktopologie

## SEGREGATION

### Modul

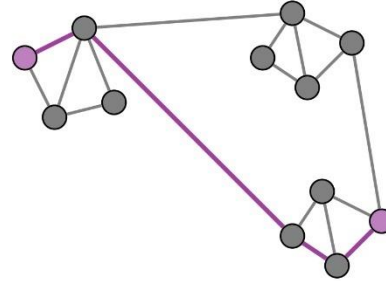


### Clustering

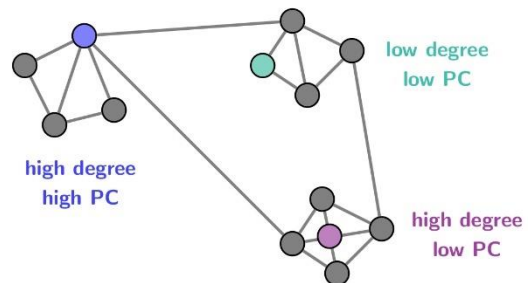


## INTEGRATION

### Pfadlänge



### Effizienz bzw. Zentralität



PC = Partizipationskoeffizient

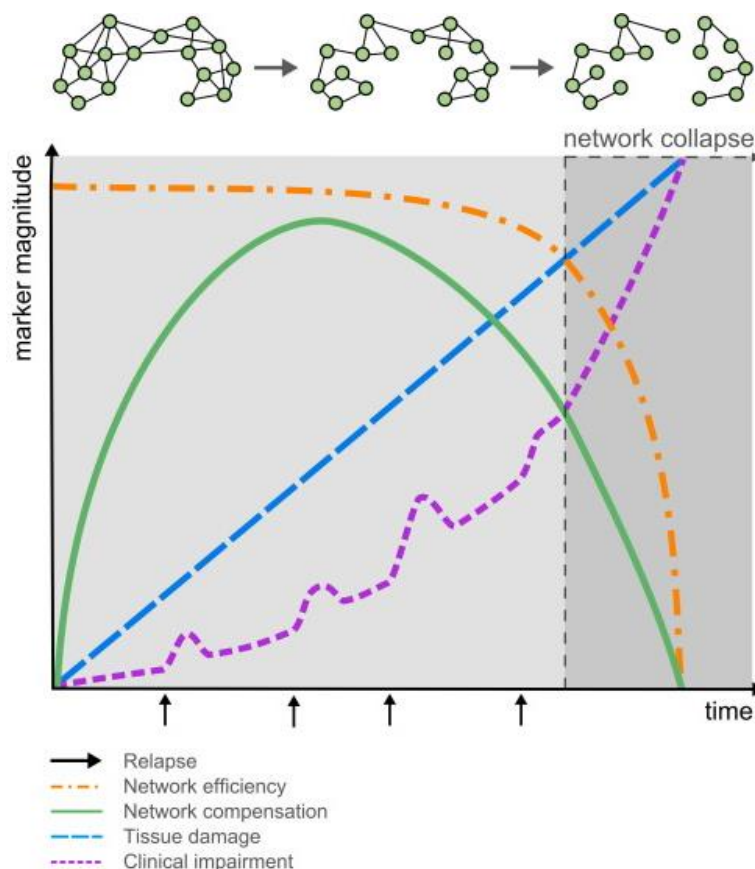
Wie sich die Netzwerktopologie explizit bei Patienten mit MS gegenüber gesunden Kontrollgruppen oder in unterschiedlichen Erkrankungsphasen ändert, ist eine interessante Option zum besseren Verständnis der dynamischen Umbildungen als Antwort auf den Gewebeschaden. Da solche bereits früh im Erkrankungsprozess noch vor sichtbaren Auffälligkeiten im MRT auftreten können, könnten sie als prognostische Marker dienen. Zumindest konnte beobachtet werden, dass anhand der Netzwerkabweichungen ein CIS von einer RRMS abgrenzbar ist (Muthuraman et al., 2016).

Zunahmen der lokalen und modularen Konnektivität im Gegenzug zu einer Reduktion von Langstreckenpfaden werden als Adaptationsmechanismen gedeutet. Dadurch könnten in der Frühphase der Erkrankung pathologische Prozesse kompensiert werden, sodass es zunächst zu keiner bzw. kaum ausgeprägten klinischen Verschlechterung der Patienten komme. Erst nach Ausschöpfen dieser Möglichkeiten zur Kompensation, könne die Netzwerkfunktion im Krankheitsverlauf



nicht mehr aufrechterhalten werden und es komme zu einem Zusammenbruch mit einer entsprechenden Verschlechterung der klinischen Präsentation (vgl. Grafik 2)<sup>2</sup>. Die Effizienz des Netzwerks nimmt ab einem gewissen Punkt nahezu exponentiell ab, die Erkrankung schreitet progredient voran und die Schübe bilden sich kaum mehr zurück. (Fleischer et al., 2017, Schoonheim et al., 2015). Es handelt sich hierbei um hypothetische Überlegungen, die noch nicht genau erklärbar sind. Daher sind weitere v.a. longitudinale retrospektive Betrachtungen essenziell, die zudem die Heterogenität des Patientenkollektivs berücksichtigen, um Rückschlüsse von den Änderungen des Netzwerks auf den klinischen Outcome ziehen zu können. Einen kleinen Beitrag hierzu soll folgende Arbeit leisten, indem unterschiedliche Aspekte der Bildgebung in Kombination berücksichtigt werden, wobei der Schwerpunkt auf die relativ neuen Methoden, wie die strukturelle Netzwerkanalyse mittels AR, gelegt wird.

*Grafik 2 - Schematische Darstellung der hypothetischen Veränderungen bis zum Kollaps des Netzwerks im Zusammenhang mit der Klinik und dem Gewebeschaden<sup>3</sup>*



<sup>2</sup> Grafik aus: Fleischer, V., et al. (2017). "Graph theoretical framework of brain networks in multiple sclerosis: A review of concepts." *Neuroscience*

<sup>3</sup> Erläuterung: x-Achse = Zeit; y-Achse = Marker-Größe; schwarzer Pfeil = Schub; orange = Effizienz des Netzwerks; grün = Kompensationsfähigkeit des Netzwerks; blau = Gewebeschaden; lila = klinische Verschlechterung

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1. Patienten – Kollektivauswahl und klinische Daten

Insgesamt wurde ein Kollektiv von 219 RRMS-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 31,7 Jahren (Standardabweichung (SD) =  $\pm$  9,6 Jahre) inkludiert. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der revidierten McDonald Kriterien (Polman et al., 2011). Alle Probanden wurden an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz rekrutiert und erteilten vor Einschluss in die Studie ihre schriftliche Einverständniserklärung mit, die von der lokalen Ethikkommission bewilligt wurde. Die klinische Beurteilung und die Einstufung des Behinderungsgrades mittels EDSS wurde zum Ausgangszeitpunkt bzw. Baseline (BL), sowie zur Folgeuntersuchung bzw. Follow-up (FU) nach ungefähr zwölf Monaten (Mittelwert = 11,6 Monate) bzw. 31 Monaten (Mittelwert = 30,7 Monate bzw. 2,6 Jahre) von einem erfahrenen Neurologen durchgeführt. Patienten mit einer Zunahme des EDSS-Wertes um mindestens einen Punkt, der nach drei Monaten als persistierend bestätigt wurde, definierte man als klinisch verschlechtert (Ellison et al., 1994).

Das Kollektiv unterteilte man je nach Zeitspanne zwischen BL und FU in zwei Gruppen, die erste (N = 119; durchschnittliches Alter mit SD =  $31,2 \pm 9,3$  Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer bis BL = 36,2 Monate; Männlich = 37) mit einem kürzeren Intervall (short-term) nämlich durchschnittlich 12 Monate, und die zweite (N=100; durchschnittliches Alter mit SD =  $32,3 \pm 9,8$  Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer bis BL = 48,7 Monate; Männlich = 32) mit einem längeren Zeitraum (long-term) bis zum Nachkontrolldatum, nämlich durchschnittlich 31 Monaten. Neunzig (76 %) Probanden der short-term Kohorte wurden mit unterschiedlichen erkrankungsmodifizierenden Immuntherapeutika behandelt, die restlichen neunundzwanzig (24 %) erhielten keine Medikation. Von den einhundert Patienten im Langzeitkollektiv erhielten demgegenüber einundsiebzig (71%) eine medikamentöse Therapie. Zur Übersicht der klinischen Daten dient nachfolgende Tabelle (s. Tab. 2).

Tabelle 2 – Klinische Daten des Patientenkollektivs nach Gruppen separiert

	Short term Gruppe	Long term Gruppe	p- Wert
<b>N = Anzahl</b>	119	100	
<b>Weiblich, in %</b>	69	68	0,88 <sup>a, b</sup>
<b>Alter zum Diagnosezeitpunkt, in Jahren (Standardabweichung)</b>	31,2 (9,3)	32,3 (9,8)	0,39 <sup>c</sup>
<b>Erkrankungsdauer, in Monaten (Standardabweichung)</b>	35,9 (54,9)	48,7 (63,3)	0,11 <sup>c</sup>
<b>EDSS, Mittelwert (Spanne)</b>	1,6 (0 – 6,5)	1,5 (0 – 6,5)	0,72 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Gruppendifferenz mittels exaktem Fisher's test

<sup>b</sup>Gruppendifferenz mittels Chi-Quadrat test

<sup>c</sup>Vergleich beider Gruppen mittels p-Wert erhoben durch t-test

### 3.2. MRT-Datenerhebung

Sowohl zur BL- als auch zur FU-Untersuchung wurde für jeden einzelnen Patienten eine strukturelle MRT-Bildgebung anhand eines drei Tesla Scanners (Magnetom TimTrio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) mit einer 32-Kanal Spule in einer sagittalen T1 gewichteten MPRAGE-Sequenz (für Magnetization-prepared rapid gradient-echo) mit folgenden Parametern gewonnen: Repetitionszeit (TR) (engl. für repetition time) = 1900 ms; Echozeit (TE) (engl. für echo time) = 2,52 ms; Inversionszeit (TI) (engl. für inversion time) = 900 ms; Anregungswinkel (engl. flip angle) = 9°; Matrixgröße = 256 \* 256; Bandbreite = 170; Schichtdicke = 1mm; Voxelgröße 1 \* 1 \* 1 mm<sup>3</sup> und zusätzlich mit einer sagittalen T2 gewichteten FLAIR Sequenz mit einer TE von 388 ms; einer TR von 5000 ms und einer TI von 1800 ms mit jeweils 192 Schichten.

### 3.3. Berechnung der Hirn- und Läsionsvolumina

Die Segmentierung der Gehirns substanz erfolgte mittels VBM mit dem online unter folgender Internetadresse <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/> (Neuroimaging, 2009) frei zugänglichen Softwareprogramm spm8 (statistical parameter mapping); die von dem „Wellcome Trust Centre for Neuroimaging“ der University College London in Großbritannien bereitgestellt ist, für die als

Erweiterung zudem die von Christian Gaser, vom „Department of Psychiatry and Neurology“ der Friedrich-Schiller Universität Jena in Deutschland, entwickelte Toolbox vbm8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/wordpress/vbm/>) (Gaser) verwendet wurde. Weiterhin kam es zum Einsatz der „Lesion segmentation toolbox“ der Version 1.2.3, herunterladbar unter <https://www.applied-statistics.de/lst.html> (Schmidt, 2015). Hierbei handelt es sich um ein Hilfsmittel für die automatische Detektion hyperintenser Läsionen der WM in FLAIR-Aufnahmen bei MS-Patienten (Schmidt et al., 2012). Der Algorithmus für die Segmentierung wurde in MATLAB programmiert (Download unter: <https://de.mathworks.com/products/matlab.html>) (MathWorks, 1994-2021). Hierfür sind die native T1-gewichtete und die FLAIR-Sequenz erforderlich, die zunächst vom Dicom- in das Nifti-Format umgewandelt wurden. Die Vorverarbeitung der Bilddatensätze lief wie in vorangegangener Literatur detailliert beschrieben ab (Ashburner and Friston, 2000, Schmidt et al., 2012).

Generell handelt es sich bei dieser Prozessierung im ersten Schritt um eine Normalisierung, hierunter versteht man die individuelle Anpassung an ein Referenzgehirn, in dem z.B. das jeweilige Bild auf die Art und Weise verschoben oder rotiert wird, bis es sich in dem vordefinierten Raum mit einem standardisierten stereotaktischen Koordinatensystem befindet (Ashburner and Friston, 2000, Gaser, 2005). Anschließend können die einzelnen Bildpunkte bzw. Voxel, vom T1-Bild intensitätsbasiert den drei Gewebeklassen, nämlich der GM, der WM und der CSF, zugeordnet werden. Der Begriff des Voxels beschreibt einen Punkt im dreidimensionalen Raum, deren Bezeichnung, mit der eines Pixels im zweidimensionalen Raum, vergleichbar ist. Durch diese voxelweise Analyse können Partialvolumeneffekte vermindert werden, denn es wird die strukturelle Änderung in jedem einzelnen Voxel berücksichtigt. Dieser sogenannte Teilvolumeneffekt entsteht, wenn verschiedene Gewebeanteile zusammen in einem Punkt angeschnitten und dargestellt werden. Das beste Mittel zur Vermeidung hiervon ist eine Verringerung der Schichtdicke, wodurch eine bessere Auflösung gewährleistet wird (Gaser, 2005).

Die Zuweisung der einzelnen Punkte auf die Gewebetypen läuft nach dem „Gaussian Mixture Model“ ab (Gaser, 2005, Schmidt et al., 2012). Hierfür werden die Häufigkeitsverteilungen für die Intensitätswerte mit dem jeweiligen Maximalwert für einen bestimmten Gewebetyp bestimmt. Je näher ein Punkt mit seiner Intensität in der Nähe dieses Wertes liegt, desto höher liegt die Wahrscheinlichkeit zur Zugehörigkeit zu jeweiliger Klasse. Zum Ausschluss einer falschen Zuordnung

werden a-priori anatomisch vorbekannte Informationen mittels Bayes-Schätzer zur bisherigen Segmentierung einbezogen. Dadurch wird vermieden, dass z.B. die Schädeldecke, die eine ähnliche Intensität wie die GM aufweist, zu dieser hinzugezählt wird. Darauffolgend werden eine Bias-Korrektur und eine Koregistrierung der FLAIR- zur T1-Aufnahme durchgeführt. Letztendlich erhält man statistisch parametrische Karten, die die Lokalisation und Anteile für die einzelnen Gewebetypen anzeigen. Da diese anhand der Wahrscheinlichkeit klassifiziert wurden, bezeichnet man die resultierenden Karten als „tissue probability maps“ (TPM) (engl. für Gewebe-Wahrscheinlichkeitskarte). Diese können nun zur Identifizierung der Läsionsvoxel dienen, wobei man davon ausgeht, dass die Läsionen in der FLAIR-Aufnahme als hyperintense Ausreißer von der jeweiligen Verteilung auftreten. Hierdurch kommt es zur Festlegung von „lesion belief maps“ für jede Gewebeklasse, also einer Bestimmung der Bereiche, die für Läsionen gehalten werden. Diese drei erhaltenen Karten werden im Anschluss als eine Gesamtkarte zusammengefasst, der sogenannten „total lesion belief map“, einer Annäherung für die Läsionsvoxel. Für die Definition der Läsionen ist ein Schwellenwert  $\kappa$  nötig, der vom Nutzer gewählt werden kann. In unserer Untersuchung entschied man sich für einen  $\kappa$ -Wert von 0,1, da dieser die besten Ergebnisse lieferte. Das bedeutet, dass solche Voxel, die über diesem Schwellenwert liegen, zur initialen binären Läsionskarte gezählt werden. Anschließend wächst diese entlang weiterer hyperintensiver Läsionen heran, bis sich nach mehreren Iterationen die endgültige Version, die „lesion probability map“, also die Läsionswahrscheinlichkeitskarte entwickelt. Dieses wird nach dem Prinzip des lesion growth algorithm vollzogen, welches in dem Artikel von Schmidt et al. über die Vorstellung der Toolbox bereits ausführlich nahegebracht worden ist (Schmidt et al., 2012). Dabei wird die Wahrscheinlichkeit eines Voxels, entweder der GM oder der WM gegenüber einer Läsion anzugehören, wiederholt abgewogen, bis keine weiteren Voxel mehr den Läsionen zugeordnet werden, was zur Präzisierung der Läsionskarte führt (Gaser, 2005, Schmidt et al., 2012).

Zusammenfassend kann man zuletzt mithilfe der erstellten Karten für die drei Gewebetypen und die Läsionen mittels Abfrage die jeweiligen Volumina berechnen lassen. Zur Verhinderung der Beeinflussung der automatischen Segmentierung in GM und WM durch Läsionen in der Weißen Substanz, erfolgte zuvor ein Füllen der Läsionen (engl. lesion filling). Das bedeutet, dass vor der Zuordnung zu den

Gewebetypen, die in der WM liegenden Läsionsvoxel durch zufällig generierte Intensitätswerte aus der Gauß'schen Normalverteilung für die NAWM ersetzt und anschließend gefiltert wurden, um die ursprüngliche räumliche Struktur der WM zu imitieren. Das führt zu genaueren Werten für die graue und weiße Substanz, da Läsionsvoxel sozusagen herausgerechnet werden (Chard et al., 2010, Valverde et al., 2015).

### 3.4. Bestimmung der kortikalen Dicke bzw. Atrophierate

Eine weitere Prozessierung der MRT-Daten erfolgte mittels FreeSurfer, Version 5.3, einem online unter der Webadresse: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu> (FreeSurfer, 2013) frei zugänglichen Softwarepaket zur Verarbeitung und Analysierung kranialer MRT-Bilder, welches vom „Laboratory for Computational Neuroimaging“ des Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging in Charlestown, Massachusetts, USA (Fischl, 2012) entwickelt worden ist. Dieses umfasst durch Verwendung des halbautomatischen Kommandos „recon-all“, welches in vorhergehender Literatur bereits detailliert beschrieben worden ist (Dale et al., 1999, Fischl et al., 1999, Fischl et al., 2002), die Abwicklung folgender Schritte: die Entfernung der Schädeldecke bzw. nicht zerebraler Strukturen, die Bias-Feldkorrektur, die Gewebesegmentierung in GM und WM, die kortikale Oberflächen-Rekonstruktion mit Bestimmung der Grenzlinie zwischen GM und WM bzw. GM und CSF (= piale Oberfläche) und die nichtlineare Registrierung mittels stereotaktischem Atlas, sowie die Kennzeichnung subkortikaler Hirnstrukturen (Fischl and Dale, 2000). Neben dieser klassischen Querschnittsuntersuchung kam die Option zur longitudinalen Prozessierung anhand einer Subjektspezifischen Vorlage zur Anwendung (Reuter et al., 2012, Reuter and Fischl, 2011). Erstellt wurde diese mittels Koregistrierung der Scans zu beiden Zeitpunkten mit einem robusten und invers konsistenten Aufnahme-Algorithmus (Reuter et al., 2010). Es wurde gezeigt, dass mithilfe dieser Methodik eine Erhöhung der statistischen Trennschärfe zwischen den Gruppen mit der jeweiligen AR erbracht werden konnte (Reuter et al., 2012).

Die CT in mm wurde schließlich als Distanz zwischen der Grenzlinie von GM und WM und der pialen Oberfläche in jedem einzelnen Vertex, sprich Scheitelpunkt, berechnet. Die individuellen Messungen der CT über den gesamten Kortex wurden automatisch mittels FreeSurfer ermittelt. Anhand dieser Werte erstellte man für jeden Patienten eine Karte für die kortikale Atrophie, die man folgendermaßen definierte:

$$M_{AR} = \frac{(CT_{FU}) - (CT_{BL})}{\Delta time (y)}$$

$M_{AR}$	Karte (engl. M für Map) der AR
$CT_{FU}/CT_{BL}$	Geschätzte Karten der kortikalen Schichtdicke zum FU bzw. BL-Zeitpunkt
$\Delta time$	Jeweilige Zeitdifferenz zwischen BL und FU in Jahren (engl. y für years)

Diese bestimmt die jährliche Atrophie, gemessen in mm pro Jahr, die abhängig von der kortikalen Dicke zu Beginn und zur Enduntersuchung nach zwölf Monaten bzw. drei Jahren ist. Bei den Karten für die CT handelt es sich um Abschätzungen zu den jeweiligen Zeitpunkten.

### 3.5. Netzwerkkonstruktion

Diese Ergebnisse sind nachfolgend für die Rekonstruktion der strukturellen Konnektivität notwendig, indem es sich um den Vergleich der CT in zwei verschiedenen vorher festgelegten Bereichen handelt, um deren Korrelation zueinander zu identifizieren. Die Festlegung der einzelnen Regionen erfolgt anhand anatomischer Abgrenzungen mithilfe eines Atlases, wobei wir uns für das Modell nach Desikan-Killiany entschieden haben (Desikan et al., 2006), bei dem es sich um eine kortikale Parzellierung in Regionen basierend auf den Gyri handelt. Dies ermöglicht die topologische Charakterisierung der Netzwerkkonstruktion unter Wahrung der anatomischen Validität der Knoten im Netzwerk, denn eine Untersuchung zeigte die zuverlässige Übereinstimmung dieser Atlas-basierten Ermittlung mit der zugrundeliegenden Histologie von Regionen (Scholtens Lianne et al., 2015). Schließlich erhält man eine strukturelle Assoziationsmatrix mit einer Größe von 68 x 68 Feldern, die den Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen den jeweiligen Bereichen anzeigt (Hosseini et al., 2012). Zusätzlich wird eine binäre Adjazenz- bzw. Nachbarschaftsmatrix gebildet, indem nach Festlegung eines spezifischen Schwellenwertes darüberliegende Werte als „1“ und darunterliegende als „0“ definiert werden (Hosseini et al., 2012). Man nimmt an, dass oberhalb der bestimmten Schwelle eine Kante und unterhalb dieser keine Verbindung zwischen den jeweiligen Knoten existiert. Ziel dieser Schwellenwertbestimmung ist somit die Konvertierung der erhaltenen Werte in Kanten. Das bedeutet gleichzeitig, dass die Anzahl an Verbindungen von diesem Wert abhängig ist (van Wijk et al., 2010). Die Matrizen bestimmte man jeweils für jeden Zeitpunkt und jede Gruppe.

Dabei gingen wir von zwei unterschiedlichen Auswertemethoden aus. Zum einen erhoben wir eine longitudinale Betrachtung der CT zwischen BL und FU Zeitpunkt. Zum anderen teilten wir die Probanden in zwei Gruppen abhängig von ihrer kortikalen Atrophie in eine mit einer höheren (highAR) und eine mit einer niedrigeren AR (lowAR) als dem Median Wert ein. Das Muster der Netzwerkmatrix kann folglich analysiert werden, indem die Kovarianz je nach Region jeweils paarweise zwischen beiden Matrizen verglichen wird. Dies erfolgte mithilfe des strukturellen Ähnlichkeitsindex (SSI) (engl. für structural similarity index), wobei ein Wert zwischen 0 und 1 die jeweilige Übereinstimmung wiedergibt. Hierbei stehen 0 für keine und 1 für die volle Ähnlichkeit beider Matrixstrukturen. Begleitend dazu wurde die mittlere quadratische Abweichung (MSE) (engl. für mean squared error) als Durchschnitt der Intensitätsunterschiede zum Quadrat der deformierten - und der Referenzkovarianzwerte berechnet. Ziel ist es, bestimmte Muster der topologischen Reorganisation in der short- und long-term Gruppe zu ermitteln.

Zur Beurteilung der Netzwerk-Topologie verwendeten wir die Matlab-basierte Graph-Theoretical Analysis Toolbox (GAT) (Hosseini et al., 2012), die einen Vergleich von strukturellen oder funktionellen Netzwerken zwischen zwei Gruppen mittels Graphentheorie ermöglicht. Für die Quantifizierung der Netzwerkmessungen ist zusätzlich die Brain Connectivity Toolbox und die REX Toolbox, herunterladbar unter <https://sites.google.com/site/bctnet/> bzw. <http://web.mit.edu/swg/software.htm> (Rubinov and Sporns, 2010, Whitfield-Gabrieli), für die Extraktion der interessierenden Bereiche (ROIs) (engl. für Regions of interest) integriert (Rubinov and Sporns, 2010). Wie bereits oben beschrieben, erhält man hierdurch Assoziationsmatrizen, die Graphen repräsentieren. Dabei konstruieren sich diese aus n Knoten (ROIs), dem Netzwerkgrad (E) (engl. degree) äquivalent der Kantenanzahl (engl. links) und der Netzwerkdichte (D) (engl. cost), definiert als:

$$D = \frac{E}{[(n*(n-1))/2]}$$

die den Anteil der vorhandenen zu all den möglichen Verbindungen darstellt (Hosseini et al., 2012). Die Netzwerkstruktur wurde mit unterschiedlichen Netzwerkdichten berechnet, um die Zuverlässigkeit der Messungen zu gewährleisten (N = 20, Dichteintervall = 0,01). Unter der Annahme eines voll verknüpften



Netzwerks, setzt man einen minimalen und maximalen Grenzwert für die Netzwerkdichte (Hosseini et al., 2012).

Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte hauptsächlich mittels folgender topologischer Maße; der Modularität und der Zentralität (s. Grafik 1). Erstere ermöglicht die Charakterisierung der gesamten Netzwerkstruktur und kann beschrieben werden als die Tendenz zur Bildung von Modulen. Diese entsprechen solchen Bereichen, in denen die im Modul enthaltenen Knoten dichtere Verbindungen zueinander haben als zu den Regionen im Rest des Netzwerks außerhalb des jeweiligen Moduls bzw. zu den Knoten in den anderen Modulen (Girvan and Newman, 2002). Eine hohe Modularität steht für eine höhere Segregation, d.h. einer stärkeren Ausformung getrennter Räume, die eine Spezialisierung auf bestimmte Funktionen begünstigen kann. Die Quantifizierung erfolgt dabei im Hinblick darauf, wie viele der Kanten eines Knotens mit Nachbarknoten verknüpft sind gegenüber der Abwägung der Wahrscheinlichkeit, dass diese Kanten zufällig so verteilt worden seien (Newman, 2006). Die durch Zufälligkeit entstandenen Verbindungen werden somit abgezogen, da diese nicht zur Modulbildung beitragen. Zusätzlich bestimmte man die Konnektivität innerhalb des Moduls und zwischen den Modulen, um die Änderungen in der Modularität zu erfassen. Hierbei beschreibt erstere, im Englischen bezeichnet als within-module (z-score), die Eigenschaft, wie stark ein Knoten zu den anderen Knoten im selben Modul gekoppelt ist. Dementgegen dient letzterer, bekannt als between-module Konnektivität bzw. als Partizipationskoeffizient (PC) (engl. für participation coefficient), der Beurteilung der Verknüpfungen zwischen den jeweiligen Modulen untereinander (Guimera and Nunes Amaral, 2005). Der Partizipationskoeffizient nähert sich bei starker Verbindung der Module untereinander dem Wert 1, wohingegen ein Wert nahe 0 bei Netzwerken mit niedriger between-module aber hoher within-module Konnektivität vorkommt, folglich bei solchen Netzwerken, die eine starke Verknüpfung in den einzelnen Modulen besitzen, jedoch kaum zu den anderen Modulen verbunden sind. Dies zeugt von einer hohen Segregation des Netzwerks. Im Gegensatz erleichtert ein hoher Partizipationseffekt die globale Integration (Rubinov and Sporns, 2010).

Die Untersuchung der Zentralität ist eine weitere wichtige Methode, mit welcher die Netzwerkstruktur genauer charakterisiert werden kann. Vereinfacht beschreibt die Zentralität, inwiefern wichtige Knotenpunkte im entsprechenden Netzwerk vorliegen, und erfasst „die strukturelle Bedeutung eines Knotens im Vergleich zum Rest des Netzwerks“ (Sporns et al., 2007). Die Wichtigkeit definiert sich als ein Knoten mit einem hohen Grad (engl. degree), d.h. als eine Region mit vielen Verknüpfungen. Solche Knoten werden daher als „hubs“ bzw. als Zentren bezeichnet. Diese besitzen einen großen Einfluss, weshalb sie als die vulnerabelsten Regionen angesehen werden können. Der Begriff der betweenness-Zentralität dient hierbei den im Netzwerk meist Einfluss nehmenden Regionen, die als die Informationsträger zwischen den einzelnen Modulen fungieren und zugleich aus diesem Grund die verletzlichsten Regionen der Gemeinschaft darstellen. Um hingegen die Zentralität im gesamten Netzwerk wiederzugeben, wird die Gradverteilung (engl. degree distribution) bestimmt, die das Muster der Konnektivität widerspiegelt. Es ist die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass Netzwerkregionen eine determinierte Anzahl an Verbindungen besitzen (Barabási and Albert, 1999, Fornito et al., 2015). Die Gradverteilung kann als Marker für die Resilienz eines Netzwerks angesehen werden, also der Stabilität gegenüber Schädigungen. In einem komplexen Netzwerk, wie dies beim Gehirn angenommen werden kann, beobachtete man eine Gradverteilung, die einem Potenzgesetz mit exponentieller Verteilung mit skalenfreien Ausläuferbereichen (engl. fat-tailed) folgt. Das bedeutet, es existieren viele Regionen mit wenigen Verknüpfungen und dementsprechend wenige Bereiche mit vielen Konnektionen (Bassett and Bullmore, 2006, Fornito and Bullmore, 2015).

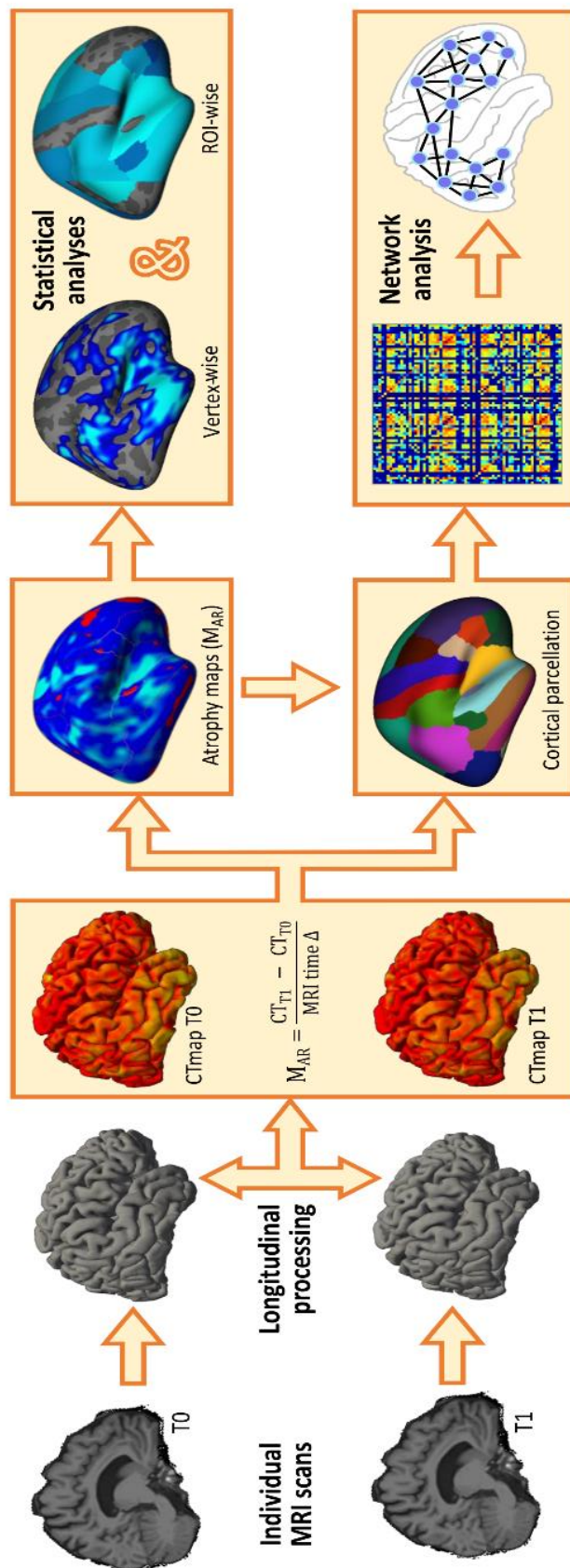
### 3.6. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse erfolgte zunächst ein regionaler Vergleich der AR bzw. der CT zwischen den jeweiligen Zeitpunkten (BL vs. FU) mithilfe einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) (engl. für repeated measures analysis of variance). Zur Beurteilung der Signifikanz der AR diente ein Zweistichproben t-test. Im Ergebnisteil werden nur signifikante Werte nach der Korrektur für multiples Testen vorgestellt. Die Falscherkennungsrate (FDR) (engl. für false discovery rate) begegnet der durch multiples Testen auftretende Häufung von Alphafehlern, dem Fehler 1. Art ( $FDR-p < 0,05$ ).

Weiterhin untersuchten wir die gruppenübergreifenden Unterschiede in der Netzwerktopologie. Hierfür wurden die Patienten für jede Netzwerkdichte durch nicht-parametrische Permutation randomisiert und die Differenzen zwischen den jeweiligen Gruppen berechnet. Hieraus erhält man die Permutationsverteilung unter der Nullhypothese. Der tatsächliche Unterschied zwischen den Gruppen in den Netzwerkparametern wird in die entsprechende Verteilung gesetzt. Basierend auf seiner Perzentilenposition wird der einseitige p-Wert ( $p < 0,05$ ) bestimmt, wobei eine Nachkorrektur nach FDR erfolgt. Für den Vergleich der Netzwerkmodularität präsentieren wir schließlich die Effektstärke, die sog. Cohen's d. Die Berechnungen ermittelten wir mittels IBM® SPSS® Statistics der Version 23, die von der Website <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics> erwerblich ist. Für das Vergleichen der Mittelwerte zwischen den Gruppen bestimmten wir für unabhängige Stichproben den p-Wert mittels t-test.

Zur Veranschaulichung der schrittweisen Vorgehensweise dient nachfolgende Illustration (s. Grafik 3), die die vorangegangene detaillierte Beschreibung zusammenfassend darstellt.

Grafik 3 – Darstellung des schrittweisen Ablaufs der Analyse



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientendaten

Eine Progredienz im EDSS-Score haben fünfzehn (13%) Patienten der short-term Gruppe erfahren. Während des Zeitraums von zwölf Monaten präsentierten achtundzwanzig (24%) mindestens einen Schub und wiederum fünfunddreißig (29%) Patienten zeigten eine neue MRT-Aktivität. In der long-term Gruppe erlitten fünfundzwanzig (25%) Patienten eine klinische Verschlechterung. Bei diesem Kollektiv ereignete sich bei einundvierzig (41%) mindestens ein Schub sowie bei vierunddreißig (34%) der Probanden eine Aktivität in der kranialen Bildgebung in der Beobachtungszeitspanne. Es soll dabei die längere Erkrankungsdauer in der long-term Gruppe bedacht werden. Bei der anschließenden Separation der jeweiligen Kohorten nach AR, wie nachfolgend genauer beschrieben, zeigt sich folgende Konstellation (s. Tab. 3).

Da die AR eine jährliche Rate darstellt, könnte man theoretisch auf eine Aufteilung in die short- und long-term Gruppen verzichten und stattdessen eine Kohorte aus insgesamt 219 Patienten bilden. Für diese Betrachtungsweise ergibt sich schließlich zusammengefasst folgendes Bild (s. Tab. 4).

*Tabelle 3 – Klinik bei Aufteilung der jeweiligen Gruppen nach AR*

	Short-term		Long-term	
	lowAR	highAR	lowAR	highAR
<b>Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monaten</b>	38	34	59	39
<b>EDSS-Verschlechterung</b>	4 (7%)	11 (18%)	15 (30%)	10 (20%)
<b>Neue cMRT Aktivität</b>	14 (24%)	21 (35%)	13 (26%)	21 (42%)
<b>Mindestens ein neuer Schub</b>	10 (17%)	18 (30%)	23 (46%)	18 (36%)

Tabelle 4- Zusammenfassung der beiden Kohorten aufgeteilt nach AR

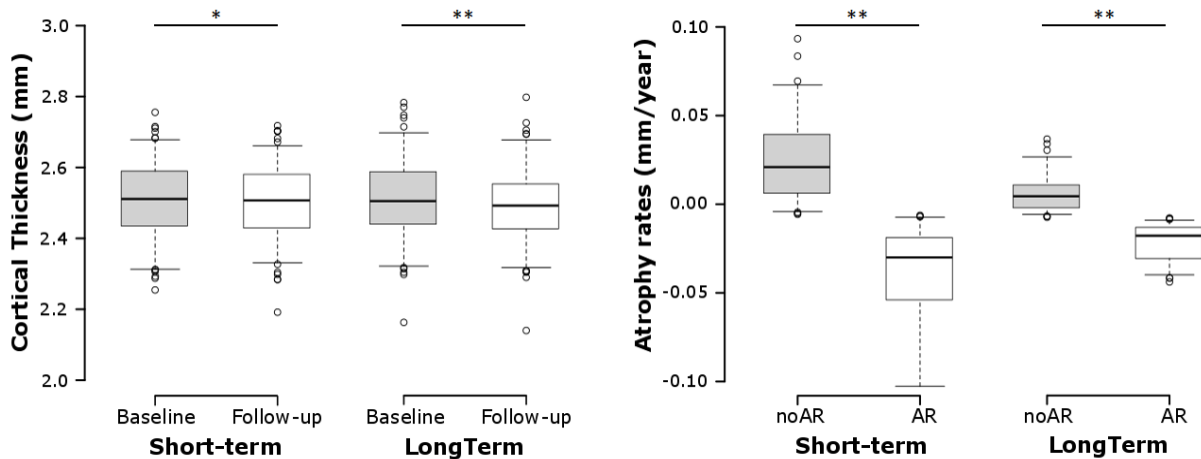
	LowAR	HighAR	p-Wert
<b>Erkrankungsdauer in Monaten</b>	47	36	
<b>EDSS-Verschlechterung</b>	19 (9%)	21(10%)	0,861 <sup>a</sup>
<b>Neue cMRT Aktivität</b>	27 (12%)	42 (19%)	0,042 <sup>a</sup>
<b>Mindestens ein neuer Schub</b>	33 (15%)	36 (16%)	0,771 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Gruppendifferenz mittels exaktem Test nach Fisher

## 4.2. Muster der Atrophie

Die longitudinale Analyse der Unterschiede im Kortex ergab eine Abnahme der durchschnittlichen CT im Vergleich des BL- mit dem FU-Zeitpunkts sowohl in der short-term Gruppe, mit einer jährlichen Rate von 0,3% ( $p = 0,023$ ;  $T = 2,02$ ), sowie einer stärkeren Reduktion in der long-term Gruppe, mit einem Wert von 0,8 % ( $p < 0,001$ ;  $T = 4,73$ ). Mithilfe der CT berechneten wir die globale AR, deren Medianwert als Grundlage diente, um die jeweiligen Gruppen aufzuteilen, nämlich in eine mit Patienten mit niedrigerem Wert für die Atrophie als der Median bzw. einer langsameren Abnahme der AR (lowAR), und in eine andere mit solchen, die eine höhere AR als der Median aufweisen (highAR), d.h. einer ausgeprägteren Verminderung der Kortexdicke. Der Vergleich in der jeweiligen Gruppe erfolgte nun also zwischen einer Kohorte mit unterschiedlicher AR (vgl. rechte Abbildung in Grafik 4) und nicht nach zeitlichem Aspekt wie für die CT (vgl. linke Abbildung in Grafik 4). Der Unterschied zwischen lowAR und highAR betrug bei der hierbei betrachteten durchschnittlichen globalen Atrophie in der short-term-Gruppe 0,07 mm/y ( $p = 1,7 \times 10^{-24}$ ;  $T = 13,2$ ) und 0,03 mm/y für die long-term-Gruppe ( $p = 1,4 \times 10^{-24}$ ;  $T = 13,4$ ). Man hat somit eine deutlichere Differenz bei Separation der Gruppen nach AR erhalten. Zudem ist ersichtlich, dass die Anzahl der Patienten außerhalb des 95% Konfidenzintervalls in der longitudinalen Auswertung größer ist (vgl. Abb. links in Grafik 4) als in den atrophiebasierten Gruppen (vgl. Abb. rechts in Grafik 4), was für eine größere Variabilität der Daten in der Ersteren spricht.

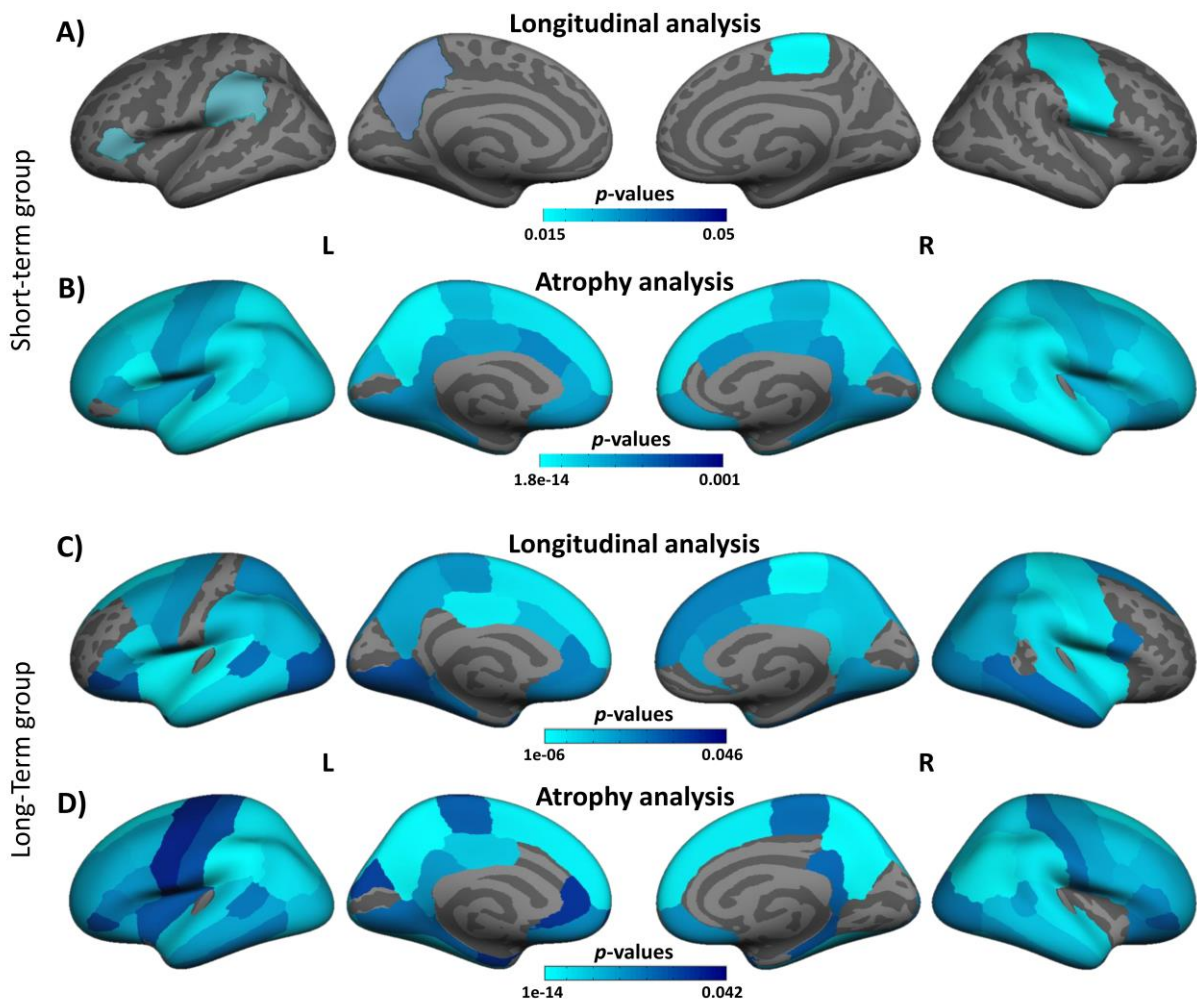
Grafik 4– Vergleich der CT bzw. der AR zwischen den Gruppen<sup>4</sup>



Mithilfe der erstellten Atrophiekarten konnte das Muster der kortikalen Atrophie ermittelt werden. Dabei zeigte sich mittels der ROI-basierten Analyse eine unterschiedliche Verteilung des regionalen Ausprägungsgrads an Atrophie zwischen short- und long-term-Gruppe. Wie vermutet, führte eine längere Zeitspanne zwischen BL und FU zu mehr von Atrophie betroffenen Regionen (vgl. A und C in Grafik 5). In der short-term-Gruppe waren hauptsächlich kortikale Bereiche des Parietallappens ausgedünnt, wohingegen die Schädigungen bei der long-term-Gruppe auf mehrere Gebiete ausgeweitet waren. Beim Vergleich der durchschnittlichen CT in jeder Hemisphäre der short-term Gruppe beobachtete man nur eine signifikante Abnahme in der linken Hirnhälfte (LH) (LH:  $p = 0,03$ ,  $T = 2,14$ , Rechte Hirnhälfte (RH):  $p = 0,08$ ,  $T = 1,77$ ). Dementgegen trat eine Reduktion der kortikalen Dicke in der long-term-Gruppe in beiden Hemisphären auf, als FU und BL gegenübergestellt wurden (LH:  $p = 0,00002$ ,  $T = 5,19$ ; RH:  $p = 0,0007$ ,  $T = 3,89$ ). Insgesamt tendierte eher die linke Hemisphäre zu einer stärker ausgeprägten Verringerung der CT. In den Atrophie-basierten Subgruppen kam es sowohl in der short-term (LH:  $p = 1,9 \times 10^{-19}$ ,  $T = 11,4$ ; RH:  $p = 1,8 \times 10^{-21}$ ,  $T = 12,4$ ), als auch in der long-term-Kohorte zu einer signifikanten durchschnittlichen CT-Abnahme in beiden Hemisphären (LH:  $p = 2,4 \times 10^{-20}$ ,  $T = 12,4$ ; RH:  $p = 5,7 \times 10^{-19}$ ,  $T = 11,7$ ). Die Zahl betroffener Bereiche im Gesamtkortex ähnelte sich in der short-term- mit  $n = 57$  und der long-term-Gruppe mit  $n = 54$  geschädigten Regionen. Über die Zeitspanne betrachtet zeigte sich ein vergleichbares Muster der Atrophie (vgl. B und D in Grafik 5).

<sup>4</sup> In dieser Grafik haben wir die Namen für die lowAR mit noAR und für die highAR mit AR ersetzt.

Grafik 5 – Muster der Atrophie bildlich dargestellt; A und B für short-term; C und D für long-term; jeweils nach longitudinaler und Atrophie-basierter Analyse



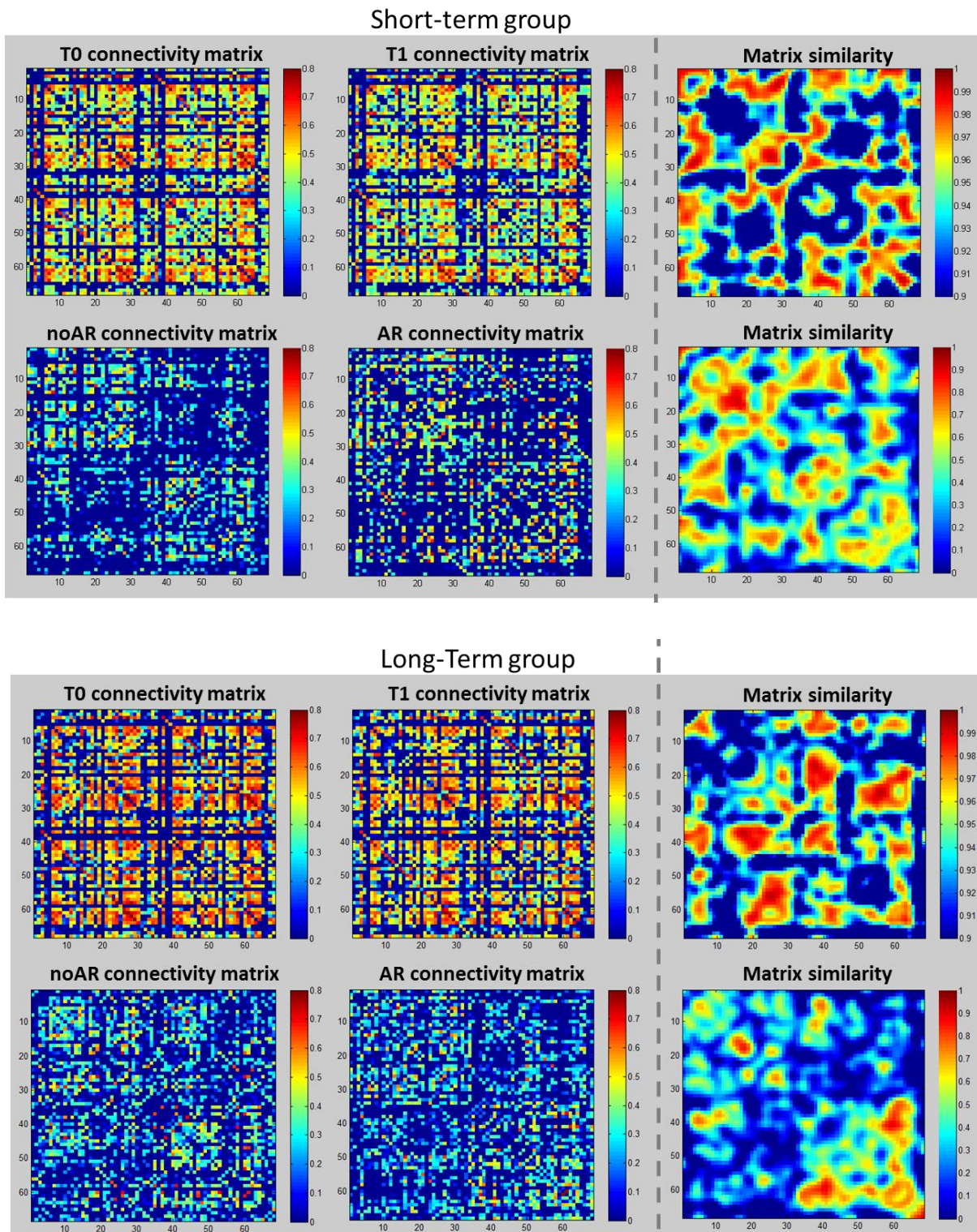
Zudem können durch beide Analysen die regional präferierten vulnerablen Orte klar abgegrenzt werden, wobei Bereiche im parietalen und frontalen Kortex am deutlichsten zu einem Gewebsschwund tendierten. Dies spricht für eine hohe Konsistenz zwischen den Methoden. Jedoch hob sich die short-term-Gruppe in der longitudinalen Analyse am stärksten von den übrigen durch den Mangel an Änderungen im Temporallappen ab.



### 4.3 Atrophie-basierte Netzwerkreorganisation

Die Untersuchung der strukturellen Kovarianz anhand der AR ergab unterschiedliche Muster in den Konnektivitätsmatrizen in der longitudinalen Analyse (vgl. 1. und 3. Zeile in Grafik 6). Jedoch konnte man bei genauerem Vergleich der Kohorten untereinander verwandte Eigenschaften wiedererkennen. Beispielsweise war die Konfiguration von vier sich gut abgrenzbaren „Quadraten“ innerhalb der Matrix auffallend. Generell spiegeln die Farbtöne die Stärke der Verknüpfungen zwischen den einzelnen ROIs wider. Die Matrizen der beiden Zeitpunkte (T0 = BL, T1 = FU) zueinander ähnelten sich mit einer Similarität in der long-term-Gruppe (dritte Reihe in Grafik 6) von einem SSI = 0,92 und einer MSE = 0,01 und in der short-term Gruppe (oberste Reihe in Grafik 6) von einem SSI = 0,92 und einer MSE = 0,008. Bei Trennung der Patienten nach AR resultierten Matrizen mit einem sich von der longitudinalen Betrachtung unterscheidendem Korrelationsmuster. Es existierte bei den Patienten mit längerer Zeitspanne (unterste Reihe in Grafik 6) eine höhere Differenz zwischen den Matrizen (SSI = 0,26; MSE = 0,04) als bei der Kohorte mit kürzerem Intervall (zweite Reihe in Grafik 6) (SSI = 0,4; MSE = 0,03). Eine Struktur war bei dieser Auswertung kaum differenzierbar, jedoch konnte man z.B. eine Anordnung in vier gleich große Abschnitte erahnen, vor allem wenn man die longitudinalen Matrizen zum Vergleich herangezogen hat.

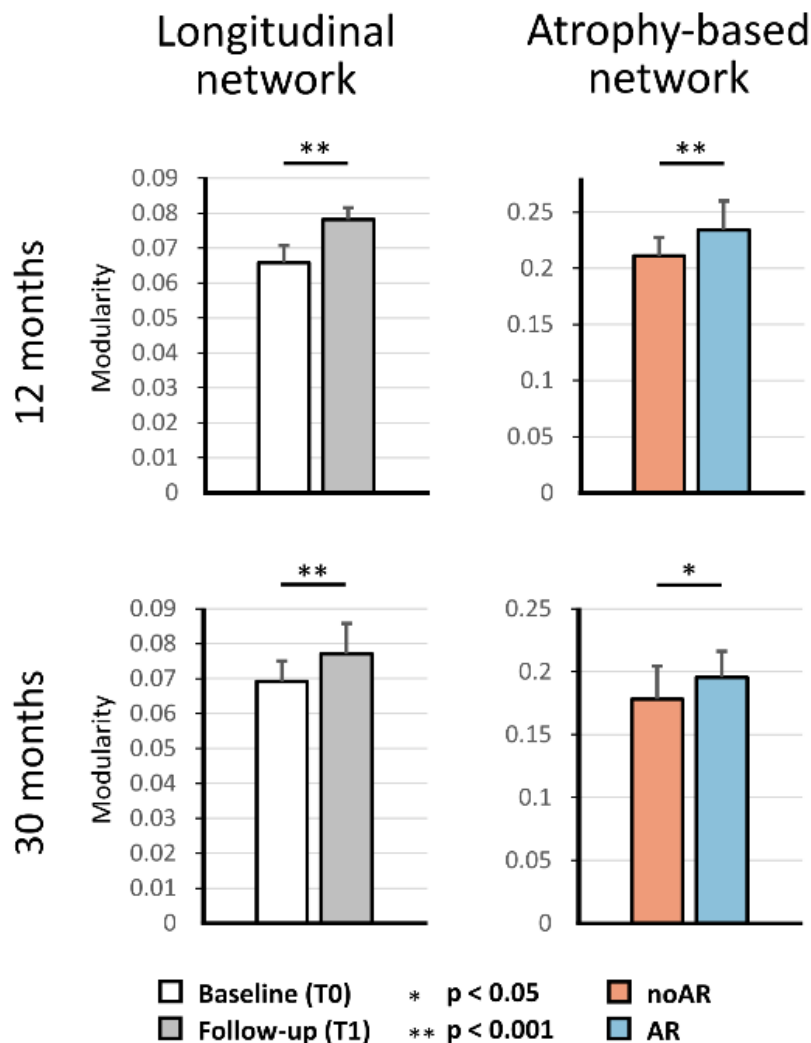
Grafik 6 – Konnektivitätsmatrizen für die short-term (obere Box) und long-term Gruppe (untere Box) jeweils longitudinal und nach AR<sup>5</sup>; jeweilige zugehörige Similaritätsmatrix rechts abgebildet



<sup>5</sup> In dieser Grafik haben wir die Namen für die lowAR mit noAR und für die highAR mit AR ersetzt.

Die Konsistenz unserer Auswertemethoden zeigte sich in der Modularitätsanalyse im Netzwerk jeder Gruppe. Hierbei bildete die short-term Gruppe zunehmend Module, hatte also über die Zeit eine höhere Modularität ( $p = 3,5 \times e^{-17}$ ;  $T = 25,97$ ;  $d' = 5,7$ ), wohingegen dieser Anstieg in der long-term Gruppe schwächer ausgeprägt war ( $p = 2,8 \times e^{-7}$ ;  $T = 3,46$ ;  $d' = 1,65$ ). Die stärkere Zunahme der Modularität spiegelte sich in der Subgruppe der hohen AR wider (vgl. Grafik 7), sowohl in der short-term ( $p = 0,007$ ;  $T = 7,4$ ;  $d' = 1,1$ ) als auch in der long-term Gruppe ( $p = 0,013$ ;  $T = 2,3$ ;  $d' = 0,73$ ), verglichen mit der lowAR.

Grafik 7 – Modularität in den Subgruppen; Balkendiagramm<sup>6</sup>

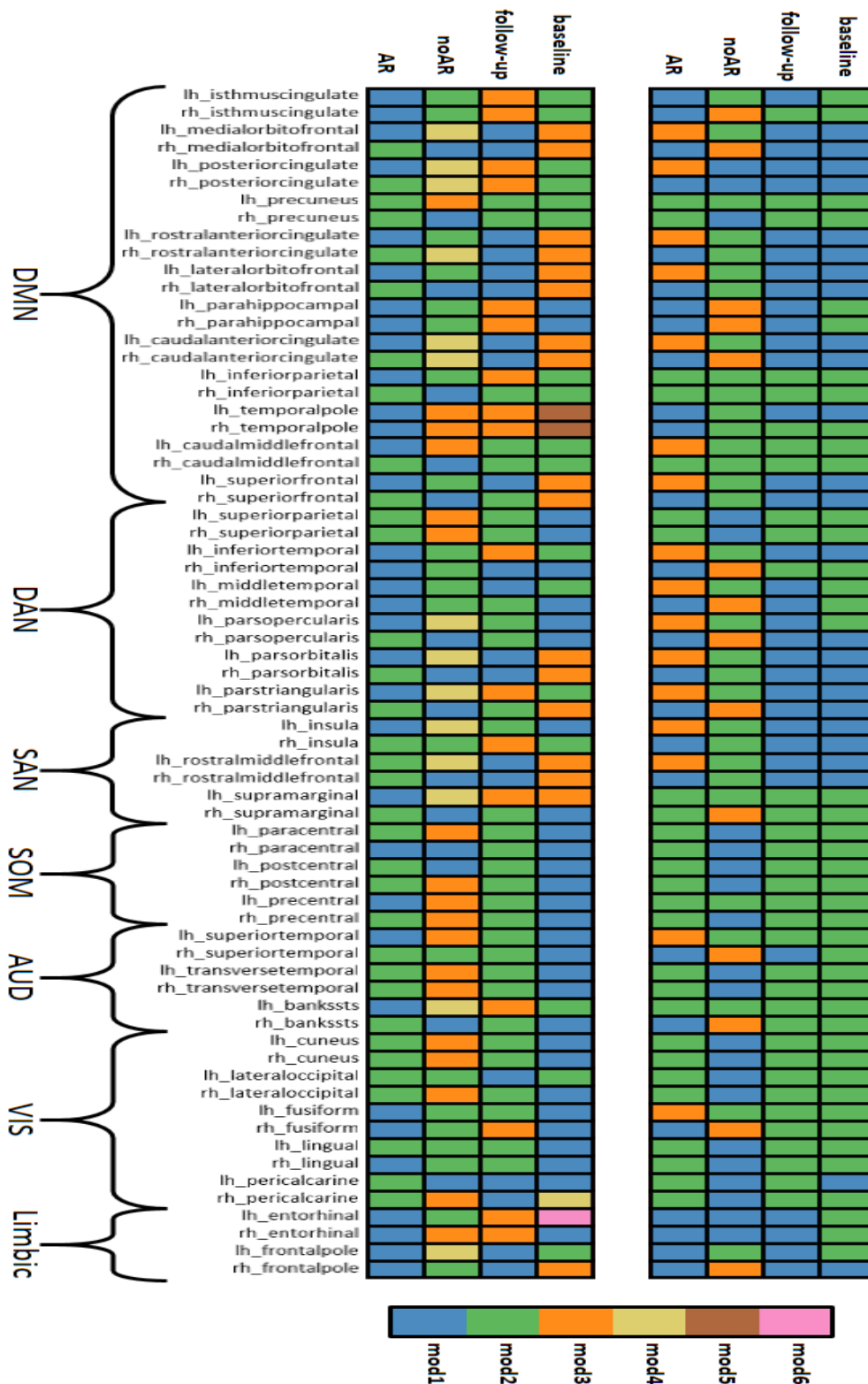


<sup>6</sup> In dieser Grafik haben wir die Namen für die lowAR mit noAR und für die highAR mit AR ersetzt.

Die genauere Analyse der Struktur der Module in den rekonstruierten Netzwerken zeigte teilweise Ähnlichkeiten. Man betrachtete die Zugehörigkeit der jeweiligen Regionen zu einem bestimmten Modul, wobei diese durch die verschiedenen Farben repräsentiert wurden. Im Längsschnitt der short-term Gruppe lagen zwei Module vor, die ein ziemlich gleichartiges Verteilungsmuster der Module auf die jeweiligen Regionen aufwiesen.

In der Subanalyse nach AR lagen drei Module mit etwas diverserem Verteilungsmuster vor (vgl. Abb. oben in Grafik 8). Die longitudinale Analyse der long-term Gruppe ergab zum BL Zeitpunkt sechs Module, wobei drei hiervon weniger als drei Regionen beinhalteten. Zum FU Termin reduzierten sich diese auf drei Module. Es kam also zum Verlust der Module mit den wenigen Bereichen. In der Auswertung nach Atrophie resultierten vier Module in der lowAR und demgegenüber nur zwei in der highAR Gruppe (vgl. Abb. unten in Grafik 8). In der Kohorte mit dem längeren Zeitintervall kam es somit zu einem quantitativen Anstieg der Modularität, jedoch auch zu einer reduzierten Anzahl der ausgebildeten Module.

Grafik 8 – Modulstruktur für die jeweiligen Subgruppen; obere/rechte Abb. für short-term, untere/linke Abb. für long-term; die einzelnen Rechtecke repräsentieren die Region und die Farbe die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Modul<sup>7</sup>



<sup>7</sup> Zudem wurden die jeweiligen Regionen den verschiedenen bekannten Funktionssystemen zugeordnet;

Die Abkürzungen bedeuten nachfolgend: DMN = Default-mode-Netzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeits-Netzwerk, SAN = Salienz-Netzwerk, SOM = Motorisch-sensorisches-Netzwerk, AUD = Auditorisches Netzwerk, VIS = Visuelles Netzwerk, LIMBIC = Limbisches Netzwerk

In der Gesamtübersicht besaßen alle Gruppen eine hohe within-module (z-score > 0) und eine variable between-module Konnektivität. Der z-score wird dabei als Standardabweichung vom Mittelwert angegeben, sodass ein positiver Wert eine hohe Konnektivität zu anderen Knotenpunkten in derselben Gemeinschaft darstellt (Sporns and Betzel, 2016). Dabei war in der short-term Gruppe eine höhere within- und between-module Konnektivität zum FU (z-score = 0,28; Partizipationskoeffizient = 0,48) verglichen zum BL-Zeitpunkt (z-score = 0,26; Partizipationskoeffizient = 0,42) erkennbar. In derselben Gruppe aufgeteilt nach AR wies hingegen die highAR-Gruppe höhere within- (z-score = 0,06) und niedrigere between-module Konnektivität (Partizipationskoeffizient = 0,50) als die lowAR-Gruppe (z-score = 0,04; Partizipationskoeffizient = 0,51) auf. Konträr hierzu verhielt es sich in der long-term-Gruppe. Diese präsentierte sich in der longitudinalen Analyse mit niedrigerer Konnektivität zum FU-Zeitpunkt (z-score = 0,1; Partizipationskoeffizient = 0,56) als zur BL (z-score = 0,22; Partizipationskoeffizient = 0,62). Zudem lag hier in der lowAR eine höhere within- und between-module Konnektivität (z-score = 0,16; Partizipationskoeffizient = 0,64) als in der highAR (z-score = 0,008; Partizipationskoeffizient = 0,4) vor. Der übersichtlichen Darstellung dient Tabelle 5 (s. Tab. 5).

*Tabelle 5 – within- (z-score) und between-(Partizipationskoeffizient) Modul-Konnektivitätswerte der jeweiligen Kohorten*

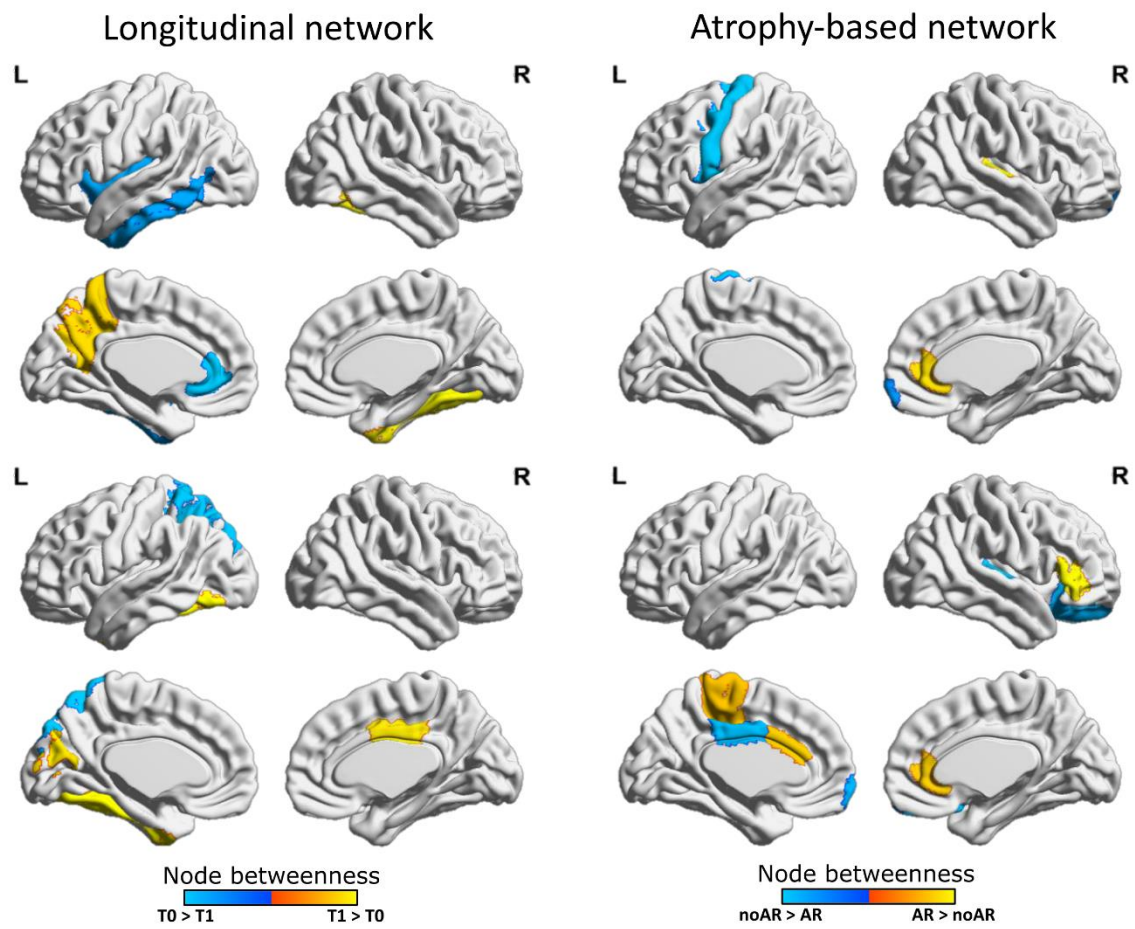
<b>Longitudinale Modul- konnektivität</b>	<b>z-score (=within)</b>	<b>Participation coefficient (=between)</b>	<b>Atrophiebasierte Modul- konnektivität</b>	<b>z-score (=within)</b>	<b>Participation coefficient (=between)</b>
<b>Short-term</b>	BL = 0,26	BL = 0,42	<b>Short-term</b>	lowAR = 0,04	lowAR = 0,51
	FU = 0,28	FU = 0,48		highAR = 0,06	highAR = 0,50
<b>Long-term</b>	BL = 0,22	BL = 0,62	<b>Long-term</b>	lowAR = 0,16	lowAR = 0,64
	FU = 0,10	FU = 0,56		highAR = 0,008	highAR = 0,40

#### 4.4 Atrophie-basierte regionale Reorganisation

Um schließlich noch die regionalen Umstrukturierungen der Konnektivität mithilfe der betweenness-Zentralität zu zeigen, dient Grafik 9. Hier erkennt man die kleine Anzahl von Bereichen in der longitudinalen Analyse, die nach Korrektur für die FDR in der jeweiligen Kohorte übriggeblieben sind. Die hervorgehobenen Regionen repräsentieren diejenigen, die einen relevanten Unterschied zwischen BL und FU aufweisen. Dabei stellt eine rot-gelbe Fläche eine höhere betweenness im FU, umgekehrt eine blaue einen höheren Wert im BL dar. Zwar fanden sich keine Überschneidungen der betroffenen Regionen zwischen short und long-term Gruppe, aber es existierte ein ähnliches Muster der Änderungen in nachbarschaftlichen Bereichen. Beispielsweise zeigte in der short-term Gruppe der linke Precuneus im FU eine höhere betweenness, in der long-term dagegen der hierzu benachbarte linke Cuneus.

Bei der Atrophie-basierten Auswertung spiegelte sich ein etwas anderes Muster wider. Hier wies in der short-term Gruppe der linke Motorkortex eine verminderte Betweenness bei den Patienten mit highAR auf, wohingegen im rechten rostral anterioren cingulären Kortex bei denselben ein erhöhter Betweenness-Wert vorlag. Letzteres offenbarte sich auch in der long-term Gruppe. Zusätzlich gab es eine höhere Betweenness für die high AR links parazentral in der supplementär motorischen Rinde und im anterioren cingulären Kortex. Im posterioren Cingulum links war hingegen ein geringerer Wert im Vergleich zur lowAR-Gruppe zu sehen.

Grafik 9 – Darstellung der relevanten regionalen Unterschiede in der Betweenness-Zentralität zwischen den jeweiligen Gruppen, oben für short-term, unten für long-term





## 5. Diskussion

### 5.1. Atrophierate als früher Krankheitsaktivitätsmarker

Zur besseren Verständlichkeit der nachfolgenden Interpretation soll eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse dienen. Eine Übersicht der klinischen Daten zwischen den Gruppen der short- und long-term bietet Tabelle 3. Die Unterteilung ist zusätzlich zwischen der Kohorte der lowAR und highAR ausgelegt, wobei die Beurteilung der Erkrankungsdauer, des EDSS, der neuen Schübe im Erkrankungsverlauf und der neuen Aktivität in der kranialen Bildgebung erfolgte. Bezüglich einer Krankheitsprogression ergab sich bei Separation nach AR ein signifikanter Unterschied lediglich im Auftreten neuer kranialer Aktivität. Über die Zeit betrachtet kam es global zu einer relevanten Abnahme der CT, durch die Trennung nach AR wird verdeutlicht, dass der Grad der Atrophie initial höher ist (s. rechte Abbildung in Grafik 4), da in der short-term Gruppe eine größere Differenz zwischen low und highAR besteht.

Das regionale Ausmaß der Atrophie umfasste mit einer längeren Zeitspanne mehr Regionen und bevorzugt in der linken Hemisphäre, wobei in der short-term Gruppe keine Änderungen im Temporallappen beobachtet wurden. In der Atrophie-basierten Auswertung konnten die für eine Verminderung der CT anfälligen Regionen abgegrenzt werden, die sich vor allem im frontalen und parietalen Kortex befanden. Das bei uns konstruierte Netzwerk beruht auf der strukturellen Kovarianz, die in Konnektivitätsmatrizen visualisiert werden können. Diese zeigen eine hohe Similarität zwischen short- und long-term-Gruppe, wohingegen zwischen low- und highAR weniger Ähnlichkeiten auffielen. Sowohl bestehen primär eine höhere Modularität als auch eine stärkere Zunahme derselben bei der highAR-Kohorte. In Anbetracht der Modulstruktur nimmt die Anzahl der ausgebildeten Module über die Zeit und trotz des quantitativen Anstiegs der Modularität bei höherer AR ab. Insgesamt zeigte sich eine hohe within-module bei variabler between-module Konnektivität. Die regionale Reorganisation mittels der Betweenness-Zentralität spiegelte je nach Aufteilung die Änderungen in unterschiedlichen Bereichen wider. In der short-term Gruppe besaß der linke Precuneus einen höheren Betweenness-Wert im FU und in der long-term der benachbarte linke Cuneus. Eine Abnahme lag im linken Motorkortex und posteriorem Cingulum, eine Zunahme in der supplementär motorischen Rinde, im anterioren cingulären Kortex und im RACC bei Betrachtung der highAR gegenüber der lowAR.

Anhand der Ergebnisse bemerkt man schnell, welchen Umfang die Analyse der Bildgebung bei der Multiplen Sklerose annehmen kann. Durch die Verknüpfung des neuronalen Netzwerks mit der CT, offenbart sich ein Forschungsgebiet, das noch viele Fragen aufwirft. Die Ergebnisse vorliegender Dissertation leisten diesbezüglich einen wichtigen Beitrag. Denn diese zeigen, dass die Atrophie der GM im frühen Krankheitsverlauf eine relevante Rolle spielt. Durch die Separation unseres Patientenkollektivs von  $n = 219$  Patienten longitudinal und nach AR in low und highAR gelingt die Beurteilung des Einflusses der CT auf die Änderungen des klinischen Verlaufs und den Zusammenhang mit der Netzwerktopologie. Das regionale Verteilungsmuster des Atrophiegrades spiegelte sich in den Netzwerkmaßen wider, sodass Bereiche mit ausgeprägterer Atrophie signifikante Änderungen in der Netzwerktopologie aufwiesen. Die Zunahme der Modularität abhängig vom Ausmaß der AR deutet auf eine gegenseitige Korrelation hin. Ob diese Ursache oder Auswirkung sind, ist unklar. Jedoch handelt es sich bei all den Umwandlungen wohl initial um Kompensationsmechanismen, da sich in der Beobachtungszeitspanne von 12 bzw. 30 Monaten kein wesentlicher Unterschied in der Krankheitsprogression zeigte.

Bei allen Untersuchungen legten wir jeweils eine Aufteilung der Kohorte in short- und long-term ( $n = 119$  bzw.  $n = 100$ ) vor. Die grundlegende Idee erstreckte sich hierbei in der Betrachtung des Unterschieds zeitlicher Änderungen versus den Einfluss des Atrophiegrades. Hierbei muss bedacht werden, dass zum einen sowohl die AR eine zeitliche Komponente aufweist, weil diese als jährliche Abnahme der kortikalen Dicke definiert wird, und zum anderen im Laufe der Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine Zunahme der Atrophie angenommen werden kann, wie bereits mehrfach gezeigt werden konnte (Fisher et al., 2008, Sailer et al., 2003, Salat et al., 2004, Fjell et al., 2009). Daher sollte es zunächst nicht verwunderlich sein, wenn hierdurch bedingt ähnliche Ergebnisse resultieren. Dennoch erlaubt die beschriebene Separation eine Differenzierung, ob die Veränderungen und die Adaptationsvorgänge in der Netzwerkarchitektur mit der AR korrelieren könnten. Dass der Einfluss abhängiger Variablen bei Betrachtung der jeweiligen Kollektive der short- bzw. long-term Gruppe hierbei als gering und vernachlässigbar angenommen werden kann, zeigte der Vergleich klinischer Daten von unter anderem Alter, Erkrankungsalter und Geschlechteranteil, die jeweils gut übereinstimmende Werte aufwiesen (s.Tab. 2). Generell muss angemerkt werden, dass es bei einer solchen

Erkrankung wie der MS schwierig ist, voreilig Folgerungen zu ziehen, ohne die vielen Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Es scheint erforderlich andere Aspekte mit einzubeziehen, wie z.B. die Rolle von Bewegung, der Ernährung, des Bildungsgrades, des sozialen Umfeldes oder der Genetik, um deren Ausmaß an der Verschlechterung oder aber der Besserung des Beschwerdebilds der Patienten beziehungsweise deren Einfluss auf Änderungen in der Bildgebung darzulegen.

Es lässt sich bei alleinigem Betrachten der AR jedoch erkennen, welches Ausmaß an Schädigung im Gehirn bereits in frühen Stadien der Erkrankung auftritt, ohne dass sich hieraus Änderungen in der klinischen Ausprägung ergeben. Hier weisen unsere Kohorten nach Aufteilung in high und lowAR bei kombinierter Betrachtung beider Zeitspannen weder einen Unterschied in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines neuen Schubes noch einen signifikanten Unterschied in der Verschlechterung des EDSS-Wertes auf (s. Tab. 4). Allerdings war in der highAR Gruppe der Anteil der Patienten mit neu aufgetretener Aktivität in der kranialen Bildgebung höher. Das lässt die berechtigte Frage aufkommen, ob ein Zusammenhang zwischen neu aufgetretenen Läsionen und der AR des Kortex bestehe. Der Unterschied war in unserer Kohorte zwar geringfügig, aber es konnte bereits eine Korrelation zwischen der Läsionslast und der AR gezeigt werden (He et al., 2009). Diese sei abhängig von der regionalen Atrophie, sodass höhere AR in den präfrontalen Kortex, zwischen den Insulae, der präzentralen und supramarginalen Gyri, sowie zwischen den mittleren temporalen und lateralen occipitotemporalen Gyri mit einer Zunahme der Läsionen zusammenhängen (He et al., 2009). Ziel dieser Studie an 330 RRMS-Patienten war es festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen der Läsionslast und Änderungen in der Netzwerktopologie möglich seien. Dazu wurden die Probanden anhand ihres Läsionsvolumen in sechs Gruppen separiert. Es zeigte sich hierbei ein stärkerer Verlust der Effizienz eines Netzwerks bei einer Zunahme des totalen Läsionsvolumens (He et al., 2009), was nachfolgend erneut thematisiert werden soll. Bei unserem Kollektiv unterlag die Läsionslast keiner signifikanten Assoziation zum Grad der Atrophie.

## 5.2. Regionales Muster der Atrophie zur Prognose klinischer Präsentation?

Die Beurteilung der regionalen AR erlaubt zudem eine prognostische Aussagekraft auf die Entwicklung des EDSS-Wertes. Neben der Läsionslast konnte beispielsweise die regionale Atrophie des sensomotorischen Kortex bilateral eine körperliche Beeinträchtigung, die sich durch einen hohen EDSS-Wert widerspiegelt, vorhersagen (Steenwijk et al., 2016, Sailer et al., 2003). Es macht dementsprechend einen Unterschied auf die Vorhersage des klinischen Verlaufs, abhängig davon, ob die Atrophie global oder regional betrachtet wird, worauf in den nachfolgenden Abschnitten noch im Detail eingegangen werden soll. In einigen anderen Studien konnte hingegen keine bzw. nur eine milde Korrelation der kortikalen Dicke zum EDSS-Wert gezeigt werden (Calabrese et al., 2007, Narayana et al., 2012).

Die fehlende Korrelation mit der globalen Atrophie ist nicht erstaunlich, zumal dieses Scoresystem nur eine limitierte Aussagekraft in frühen Erkrankungsstadien hat, in denen die Motorik meist noch nicht betroffen ist, da der EDSS sich stark auf die Bewertung der motorischen Funktionen stützt (vgl. hierzu die Bestimmung des EDSS anhand der Skala im Anhang) (Amato et al., 2008, Kurtzke, 1983). Man müsste hierfür eventuell andere Scores wie den Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) (Roxburgh et al., 2005) oder den Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Rudick et al., 2002) heranziehen. Letzterer beinhaltet neben der Bewertung der motorischen Funktionsleistung der oberen und unteren Extremität, die Testung der Kognition mit dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), der vor allem die Konzentration und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit prüft. Dass es bei MS schon frühzeitig zu Einschränkungen der Kognition kommt, ist bereits mehrfach dargelegt worden (Achiron and Barak, 2003, Amato et al., 2008, Glanz et al., 2007, Bermel and Bakshi, 2006, Rocca et al., 2015, Righart et al., 2017).

Beachtenswert ist, dass die Kohorte mit stärkerer Atrophie (highAR) eine kürzere Erkrankungsdauer aufweist (s. Tab. 4). Anders ausgedrückt heißt das, dass, obwohl die MS noch nicht lange aktiv ist, eine ausgeprägte Krankheitsaktivität besteht, derer man sich ohne Bildgebung mit der Bestimmung der CT nicht bewusst geworden wäre. Denn zumindest in der vergleichsweise geringen Beobachtungszeitspanne von den höchstens durchschnittlich ca. 31 Monaten, lässt sich kein Unterschied des EDSS-Wertes darlegen (s. Tab. 4). Interessant wäre es gewesen, wenn wir eine noch längere Zeitspanne hätten, bevorzugt von mindestens zehn Jahren, die zwischen BL und FU liegen, als den gewählten Zeitraum von ca. 31 Monaten in der

long-term Kohorte. Hierbei könnte man eher eine Änderung des klinischen Bildes beim Patienten erwarten, als dies in einem früheren Erkrankungsstadium der Fall ist, denn immerhin handelt es sich bei der MS um eine chronische Erkrankung. Möglicherweise könnte man ein schlechteres Outcome bemerken, wenn man die Kohorte nach einer fortschreitenden Krankheitsprogression rückblickend betrachten würde. Denn wie in der Studie von Pitteri et al. gezeigt werden konnte, hat die kognitive Beeinträchtigung nicht nur prognostische Aussagekraft, sondern korrelierte auch mit der CT im Verlauf der Erkrankung nach acht Jahren (Pitteri et al., 2016). Es zeigte sich umgekehrt betrachtet ebenfalls eine Korrelation der CT zum kognitiven Schädigungsgrad (Calabrese et al., 2010b, Prinster et al., 2009). Was diese Beobachtung diesbezüglich erwähnenswert macht, ist die Tatsache, dass bereits zuvor ein Zusammenhang zwischen Kognition und einem schwerwiegenderen Erkrankungsverlauf nachgewiesen werden konnte, vor allem wenn eine längere Beobachtungszeitspanne gewährleistet ist (Morgen et al., 2006, Chard and Miller, 2009, Filippi et al., 2013a). Allerdings ist bei der Bewertung der Literatur zu beachten, dass in vielen Fällen mit der Atrophie eine Volumenabnahme des Hirngewebes oder der grauen Substanz mittels VBM und nicht die Dicke des Kortex gemeint ist. Es wird die Änderung mittels des Volumens der GM oder der Fraktion der grauen Substanz (GMF) bewertet, die sich aus dem Anteil des Volumens der GM am gesamten Volumen des Hirnvolumens berechnet. Dies erklärt die zum Teil ambivalenten Ergebnisse bezüglich einer Korrelation zwischen Atrophie und klinischer Ausprägung. Leider herrscht in der Literatur keine eindeutige Definition des Begriffs der Atrophie, weshalb man in diesem Fall stattdessen am besten von einer Verringerung der CT sprechen sollte. Es muss jedoch angemerkt werden, dass sich die Messung des Volumens und die CT gegenseitig beeinflussen und sogar mathematisch voneinander abhängen (Lemaitre et al., 2012).

Allerdings ist in dieser Arbeit kaum der Einfluss auf die Kognition oder auf neuropsychologische Defizite analysiert worden, die den Erkrankungsgrad eventuell besser widerspiegeln könnten. Denn der Schwerpunkt dieser Dissertation sollte stattdessen hauptsächlich die weitgehend ungeklärten, jedoch ausgeprägten Umstrukturierungen in der ersten Phase der Erkrankung, durch die in kurzen Abständen gehaltene und frühzeitige Analyse, beleuchten. Es geht dabei vorrangig um den Unterschied zwischen dem Einfluss einer zeitlichen von dem einer pathologischen Komponente. Vor allem hinsichtlich dessen, dass mit einem frühen

sicheren prognostischen Marker schneller die optimale Therapie für den Patienten initiiert werden könnte, zeigt die Relevanz einer solchen Untersuchungsweise. Im Idealfall könnte die AR künftig mithilfe eines Scores auf die Prognose hinweisen und helfen, die Therapie nach Erkrankungsgrad einzustufen. Dass die Zeit bis zum Beginn einer Therapie hierbei eine immense Rolle spielt, wird im Review von Giovannoni et al. zusammenfassend dargelegt (Giovannoni et al., 2016). Beispielsweise verzögert die frühe Gabe einer (DMT) (Erkrankungsmodifizierende Therapie, engl für Disease-modifying-therapy) bei CIS Patienten den nächsten Schub (Miller et al., 2014, Comi et al., 2001, Comi et al., 2009) oder verbessert bei RRMS Patienten den Outcome in Langzeit (PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- $\beta$ -1a in relapsing MS, 2001).

Zum besseren Verständnis sollen grundlegende Ergebnisse im Nachfolgenden erneut wiederholt aufgefasst werden, um sie beurteilen zu können. Zunächst verglichen wir die durchschnittliche Änderungsrate der CT zwischen BL und FU jeweils für die short- und long-term Gruppe, woraus in dieser mit kürzerer Zeitspanne eine Abnahme von 0,3 % und in letzterer eine Reduktion um 0,8 % resultierte. Mithilfe der CT separierten wir die Kohorten nach Ausmaß der AR in low und highAR, die die jährliche Änderung der CT darstellt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl in der short-term-Gruppe mit einer Abnahme von 0,07 mm/y als auch für die long-term-Gruppe mit 0,03 mm/y. Da in der longitudinalen- eine hohe Variabilität der CT besteht, war kein derart großer Unterschied wie in der Atrophie-basierten-Auswertung zu erkennen (s. Grafik 4). Letzteres bietet auch die Grundlage, weshalb man diese Gruppen der low und high AR gut zum Vergleich miteinander heranziehen kann, um den potentiellen Einfluss und die Auswirkungen der Atrophie zu zeigen. Die hohe Variabilität in der longitudinalen Auswertung beruht darauf, dass die CT einen individuellen Wert darstellt. Das bedeutet, dass beispielsweise ein Patient einen relativ gesehen eher niedrigen Durchschnittswert der globalen CT besitzt, wohingegen ein anderer eine vergleichsweise hohe CT aufweist. Zur FU Untersuchung komme es zu einer höchstwahrscheinlich relativen Verringerung der CT im Vergleich zum BL Zeitpunkt. Dieser Wert sei zudem von zahlreichen Faktoren abhängig, wobei sich in Studien unter gesunden Probanden beispielsweise ein direkter Zusammenhang der CT mit dem Geschlecht (Luders et al., 2006, Im et al., 2006, Schoonheim et al., 2012), dem Alter (Narayana et al., 2012, Salat et al., 2004) oder dem Hirnvolumen (Lemaitre et al., 2012) zeigte.

Diese nehme zudem relativ mit der Zeit ab, wie auch in unseren Kohorten verdeutlicht und in der größeren Abweichung in der long-term Gruppe bestätigt wurde (Reduktion von 0,8% vs. 0,3% in short-term), die einen durchschnittlichen Zeitabstand von ca. 30 Monaten zwischen den beiden MRT-Datensätzen aufweisen. Die anschließende Betrachtung der AR ließ einen neuen Einblick gewähren. Denn hiermit wird veranschaulicht, dass die AR vor allem initial eine größere Änderung erfährt, weshalb vermutlich vor allem zu Beginn der Erkrankung eine schnellere Atrophie bestehe. Allerdings ist die short-term Kohorte mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von bereits 35,9 Monaten suboptimal (s.Tab 2). Denn besonders die unmittelbare Zeit nach einem ersten Schub bzw. unmittelbar nach der Diagnose innerhalb der ersten 12 Monate birgt neben der Läsionslast sicherlich viele Umstrukturierungen, die es bedeutsam wäre nachzuweisen. Dennoch konnte man den Trend einer frühzeitigen rapideren Änderung der CT zu Beginn in anderen Studienkohorten nachweisen (Chard and Miller, 2009, De Stefano et al., 2014, De Stefano et al., 2016). Diese Studien wurden teilweise unter Patienten mit einem CIS durchgeführt.

Zudem konnten wir mithilfe der erstellten Atrophiekarten das Muster der CT darstellen (vgl. Grafik 5). In der longitudinalen Auswertung gelang hierbei die Betrachtung der Änderung zwischen BL und FU, also der Bereiche mit signifikanter Abnahme der CT im definierten Zeitraum beim selben Patientenkollektiv. Eine längere Zeitspanne führte zu mehr von Atrophie affizierten Regionen, wie beim Vergleich von short- und long-term Gruppe deutlich wird (vgl. A und C in Grafik 5). Initial waren vor allem Bereiche des Parietallappens respektive des Precuneus betroffen, wo sich in der short-term Gruppe eine signifikante Abnahme nur in der linken Hemisphäre zeigte. Tendenziell waren die Veränderungen allgemein in der linken Gehirnhälfte ausgeprägter, wie die Ergebnisse in der long-term Gruppe zeigten. Dieses Muster spiegelte sich auch in den Ergebnissen anderer Studien wider, wo die präferentielle Atrophie der linken Hemisphäre häufig beschrieben wurde (Prinster et al., 2006, Bermel and Bakshi, 2006). Eine bedeutsame Erklärung hierfür findet sich in der Literatur nicht, Narayana et al. begründen diese mit der Dominanz der linken Hemisphäre (Narayana et al., 2012), die entsprechend auch bei gesunden Probanden eher einer Abnahme der CT unterlag.

Zu weiteren betroffenen Regionen, die nachweislich im frühen Krankheitsverlauf auftreten, zählen der frontotemporale Kortex sowie tiefe Strukturen der GM wie vor

allem der Thalamus, die bereits bei Patienten mit einem CIS beobachtet werden konnten, zum anderen wird eine weit über den Kortex verbreitete Verteilung der Atrophie beschrieben (Calabrese et al., 2010b, Bermel and Bakshi, 2006, Henry et al., 2008, Morgen et al., 2006). Dieser Trend der globalen Ausbreitung der Abnahme der CT entfaltete sich vordergründig bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer wie z.B. bei Calabrese et. al. bei einer Dauer von ca. 6 Jahren oder bei schwerwiegenderem Erkrankungsverlauf (Calabrese et al., 2010b, Sailer et al., 2003). Diese Heterogenität der CT konnte auch in unserer Kohorte reflektiert werden. Viele Studienbemühungen streben danach die befallenen Regionen mit dem klinischen Bild zu korrelieren (Achiron et al., 2013, Calabrese et al., 2007, Sailer et al., 2003). Wie bereits oben beschrieben, waren solche Ergebnisse beim Vergleich mit dem EDSS-Wert sehr ambivalent und nicht eindeutig oder zielführend (Calabrese et al., 2007, Narayana et al., 2012). Dementgegen offenbarte sich wiederholt dasselbe Bild beim Differenzieren zwischen Patienten mit einem stabilen von solchen mit einem progredienten Verlauf, deren Beurteilung bei Chen et. al. beispielsweise auf einer kombinierten Berechnung aus EDSS- und MSFC-Wert beruhte (Chen et al., 2004). Hierbei war die Änderungsrate signifikant am höchsten im parietalen und präzentralen Kortex. In der Literatur hing dieses Muster der CT somit zudem gut mit dem kognitiven Schädigungsgrad zusammen (Calabrese et al., 2010b, Chen et al., 2004, Prinster et al., 2009). Hierbei muss aufgeführt werden, dass die Darlegung der klinischen Beeinträchtigung leider nicht einheitlich ist, sodass in jeder Studie eine andere Definition verwendet wird, die daher eine generell gültige Aussage über Korrelationen oder Prognose erschwert.

Unsere anknüpfende Analyse nach AR erlaubt die Beurteilung von Unterschieden zwischen einer Gruppe mit kaum Atrophie (lowAR) mit einer anderen Kohorte mit einer ausgeprägteren Atrophie (highAR). Damit gelang das Feststellen von vulnerableren Regionen, also denjenigen Regionen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit stärker von einer Verringerung der CT betroffen sind. Hier resultierte sowohl in der short-term als auch in der long-term Gruppe eine weit über den gesamten Kortex verteilte signifikante Abnahme der CT in beiden Hemisphären. Auffallend war die Betroffenheit der prä- und postzentralen Gyri.

Eine Limitation der vorliegenden Studie war der fehlende Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Denn die reduzierte CT könnte schließlich im Alterungsprozess begründet liegen. Hierfür gibt es Studien, die sich mitunter auf der



Beobachtung der lokalen und globalen Änderung der kortikalen Dicke bei gesunden Probanden widmen (Fjell et al., 2009, Lemaitre et al., 2012, Righart et al., 2017). Diesbezüglich stellte sich heraus, dass es zu einer signifikanten Abnahme der CT des präfrontalen Kortex komme (Salat et al., 2004). Daneben waren andere Bereiche frontal oder in der primär motorischen Rinde betroffen, allerdings zeigte sich hierbei keine Konsistenz zwischen den einzelnen Studien (Fjell et al., 2009, Lemaitre et al., 2012, Salat et al., 2004), vor allem hinsichtlich von Veränderungen im Temporallappen (Santhanam et al., 2019). Der Vergleich zwischen den Studien bei MS-Patienten lässt sich oft schwer realisieren, denn einerseits kommen unterschiedliche Methoden zum Einsatz, andererseits sind die Kohorten mit kleiner Fallzahl und sehr heterogen bezüglich Erkrankungsdauer sowie -stadium. Zudem müssen auch die Differenzen der verwendeten Bildverarbeitungstools berücksichtigt werden (Bendfeldt et al., 2012, Anderson et al., 2006). Die regionale Dicke steht unter Einfluss vieler Faktoren, wobei ein wesentlicher in der Erkrankung selbst liegt. Kortikale Läsionen treten auf, die die Messung der CT beeinträchtigen, denn die definierende Grenzfläche zwischen GM und WM wird durch die fälschliche Zuordnung von Läsionsvoxeln zu der jeweils anderen Substanz leicht verzerrt (Gaser, 2005). Dass die unterschiedlich auftretenden Pathologien beim Versuch dieselben zu quantifizieren bzw. zu messen interferieren, wurde bereits früh beschrieben, wie beispielsweise ein Effekt der Läsionen auf die Atrophie gezeigt werden konnte (Anderson et al., 2006).

### 5.3. Konnektivitätsverhalten mittels struktureller Kovarianz im Vergleich mit anderen neurologischen Erkrankungen

Mit unserem neuen Ansatz der Konstruktion des Netzwerks basierend auf der regionalen AR können dennoch die Änderungen der strukturellen Konnektivität dargelegt werden. Hiermit wird der Zusammenhang zwischen AR und Vernetzung deutlich. Die Konnektivitätsmatrizen stellen die strukturelle Kovarianz bildlich dar, die mittels CT bestimmt und die sich gegenseitig beeinflussenden Regionen, die so als eine Gemeinschaft angesehen werden können, aufzeigt. Das sich widerspiegelnde Muster hatte in der longitudinalen Auswertung sowohl für short- als auch für die long-term Kohorte eine höhere Similarität als in der Gruppe mit Aufteilung der Probanden in niedrige und hohe AR. Eine sich selbsterklärende Begründung liegt darin, dass man in letzterer nicht dasselbe Patientenkollektiv miteinander vergleicht. Es handelt sich um interregionale Korrelationen, die auf den Bildern mehrerer Subjekte

innerhalb einer Gruppe basieren. Sie stellen somit keine Korrelationen für ein Individuum dar, wie dies mittels funktionaler Bildgebung (fMRT) oder diffusionsgewichteten Aufnahmen bewertet werden kann (Bullmore and Sporns, 2009). Nicht nur das ist ein Grund für den schwierig zu tätigendem Vergleich zwischen funktionalen und strukturellen Netzwerken, sondern auch die Tatsache, dass unterschiedliche Parzellierungen angewendet werden. Denn zur Beschreibung des Netzwerks bei MS existieren viele Studien, in denen die Parameter mittels funktionaler Bildgebung gewonnen wurden (Liu et al., 2017, Louapre et al., 2014, Meijer et al., 2017). Letztendlich dient die Matrix lediglich einer Visualisierung des Netzwerks, die Berechnung der Netzwerkmaße erfolgt auf Grundlage der Verbindungen zwischen den Knoten, die vom gewählten Grenzwert abhängig sind. Generell sollte nicht davon ausgegangen werden, dass die Verbindung, die auf Kovarianz der CT beruht, auf eine synaptische Konnektivität hindeutet. Denn eine Kovarianz muss nicht zwangsläufig eine anatomisch vorhandene bzw. repräsentative Verknüpfung zwischen zwei Hirnarealen darstellen (Alexander-Bloch et al., 2013). Anatomisch gesehen verbindet die WM die einzelnen Regionen untereinander, aber dass eine solche anatomisch vorhandene Verbindung, also die axonale Verknüpfung (Zamora-López et al., 2011), letztendlich genutzt wird, lässt sich hieraus nicht erschließen. Daher scheint die funktionelle Bildgebung, die die verbundenen Nervenbahnen anhand ihrer Blutoxygenierung aufzeigt, eine bessere Beurteilung zu ermöglichen (Bullmore and Sporns, 2012, Fornito and Bullmore, 2015). Im Vergleich zwischen funktionaler und struktureller Bildgebung zeigten die Netzwerkanalysen allerdings Ähnlichkeiten, sodass bei letzterer mittels der Kovarianz durchaus auf die tatsächlich genutzte Verknüpfung von Regionen hingedeutet werden kann (Alexander-Bloch et al., 2013). Ferner sollte man bedenken, dass die funktionale Bildgebung eher einen minutiösen Ausschnitt eines sehr dynamischen Bildes darstellt, wohingegen die strukturelle Bildgebung mit Bestimmung der Kovarianz anhand der CT eher konsistent ist (Liao et al., 2017).

Als ein relativ junges Forschungsgebiet mittels Graphentheorie die Netzwerkorganisation darzustellen, untersucht man das Netzwerkverhalten nicht nur bei der MS, sondern bei unterschiedlichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungsbildern wie beispielsweise der Alzheimer Demenz oder der Schizophrenie. Unter diesen bemerkte man eine veränderte Netzwerkstruktur im Vergleich zu Gesunden (Bullmore and Sporns, 2009, Alexander-Bloch et al., 2012).

Hierbei ähneln sich die Parameter bei den verschiedenen Erkrankungen und es treten nicht für eine Erkrankung spezifische Änderungen im Netzwerk auf. So zeigt sich als Gemeinsamkeit ein Verlust an Eigenschaften eines small-world Netzwerkes. Bei M. Alzheimer bewegen sich diese in Richtung einer mehr geordneten Konfiguration desselben im Sinne einer Zunahme der Clusterbildung bei einer Abnahme der Pfadlängen (He et al., 2009). Das Gehirn wird angelehnt an das Modell von Watts und Strogatz als small-world Netzwerk angesehen (Watts and Strogatz, 1998). Das bedeutet, dass optimalerweise weder eine Übervernetzung noch eine rein zufällige Vernetzung besteht. Ein solches small-world Netzwerk zeichnet sich somit durch eine hohe Clusterbildung bei kurzen Pfadlängen aus. Bei MS beobachtete man in der Studie von He et al. ein von dem bei M. Alzheimer sich unterscheidendes Muster der Netzwerkreorganisation. Hier tendierte dieses zu einer zufälligen Anordnung mit Abnahme der Clusterbildung und leichter Pfadlängenzunahme, allerdings bei gleichzeitiger Zunahme der Läsionslast (He et al., 2009). Es kam daher zu einem weniger effektiven Netzwerk, sowohl lokal als auch global betrachtet. Denn umso mehr Eigenschaften denen eines small-world-Netzwerkes entsprechen, desto höher ist die Effizienz der Informationsweitergabe und -verarbeitung (Liao et al., 2017, Bassett and Bullmore, 2006).

In frühen Phasen der Erkrankung zeichnete sich das Netzwerk unter MS-Patienten als ein „diskonnektiertes System“ aus, nämlich mit den Merkmalen von einem Anstieg der Cluster- und Modularitätskonnektivität bei Abnahme der Langstreckenpfade (Muthuraman et al., 2016, Rocca et al., 2015). Dieses sogenannte Diskonnektionssyndrom konnte man auch bei Patienten mit Demenz oder Schizophrenie nachweisen (Filippi et al., 2013b). In einer jüngst veröffentlichten Studie konnten wir in einer anderen Studienkohorte mit 138 RRMS Patienten dasselbe Muster der Reorganisation mit erhöhter Cluster- und Modulbildung beobachten, nämlich vor allem in frühen Phasen der Erkrankung, und zwar nach 6 und 12 Monaten nach dem ersten Schubereignis. Zwischenzeitlich zeigte sich keine signifikante Änderung des Läsions- oder Hirnvolumens (Fleischer et al., 2016a, Fleischer et al., 2017), sodass die Beeinflussung durch letztere als ausgeschlossen annehmbar ist. Dies impliziert eine Netzwerkarchitektur, die bevorzugt lokal in Clustern organisiert ist.

Eine lokale Gliederung ließ sich in Studien beobachten, die altersabhängige Änderungen unter Gesunden untersuchten. Mit zunehmendem Alter ereignete sich

eine Abnahme in der modularen Struktur (Fleischer et al., 2017, Meunier et al., 2009, Meunier et al., 2014, Song et al., 2014). Bei neurologischen Erkrankungen wie der MS liegt dieser Zustand allerdings bereits vor, ohne dass es sich durch den Alterungsprozess erklären ließe, sondern vermutlich auf die pathologischen Umstände zurückzuführen ist. Denn MS Patienten haben schließlich ein im Vergleich zu Demenzerkrankten um Jahrzehnte niedrigeres durchschnittliches Erkrankungsalter (Berlit, 2020).

#### 5.4. Zunahme der Modularität als Kompensationsmechanismus bei MS

Wie sich die pathologischen Veränderungen im Gehirn und vor allem bei der MS nun im Genauen auswirken, ist nicht im Detail zu beantworten. Jedoch hängen diese wohl davon ab, welche Rolle die beschädigten Regionen im Gesamtsystem hatten. Eine Pathologie in einem Provinzialknoten, also einem Knoten mit vielen Verknüpfungen zu anderen Knotenpunkten, lässt spezifische Defizite erwarten, während der Schaden eines Knotenpunktes mit hauptsächlichlicher Verknüpfungsfunktion mehrere Domänen beeinflussen kann (Fornito et al., 2015).

Generell sind Störungen von Provinzialknoten oder -kanten mit multiplen Manifestationen von Hirndysfunktionen assoziiert (Rubinov and Sporns, 2010, van den Heuvel and Sporns, 2013, Bullmore and Sporns, 2012). Die Effizienz bzw. Stabilität eines Netzwerks lassen sich daran festmachen, dass ein ausgewogenes Maß bzw. eine Balance zwischen Zentralität und Dezentralität herrscht. Dabei existieren Provinzialknotenpunkte (engl. provincial hubs), die die Hauptsammelstelle innerhalb eines Moduls widerspiegeln, da hierüber die meisten Verbindungen laufen und Verbindungsknotenpunkte (engl. connector hubs), über die der Großteil der Impulse zwischen den verschiedenen Gemeinschaften (engl. communities) geleitet wird. Dies ermöglicht eine schnelle ökonomisierte und effiziente Informationsweitergabe sowie -speicherung und gleichzeitig eine Untergliederung in Teilautonomien (Bullmore and Sporns, 2012, Sporns et al., 2005). Somit ist das System vor sogenannten zufälligen Attacken geschützt (Bullmore and Sporns, 2012). Dass es bei Verletzung wichtiger Knotenpunkte daher zu größeren Umstrukturierungen kommt, die sich in der Änderung der Modularitätsparameter zeigt, ist offensichtlich.

Als Antwort auf den Ort der Schädigung zeigen sich also jeweilige Umstrukturierungen abhängig von den Funktionen der darin befindlichen Knoten und

Kanten. Und dass diese Änderungen umso wahrscheinlicher sind, je größer das Ausmaß der Beeinträchtigung ist, zeigt die Zunahme der Modularität in der Gruppe höherer Atrophie sowohl im kurzen als auch im langen Zeitintervall (s. Grafik 7). Da die short-term Gruppe eine ausgeprägtere Differenz aufwies, besteht initial eine stärkere Zunahme der Modularität. Zwar beobachtet man einen Anstieg der Modularität auch bei der longitudinalen Betrachtung, wobei dieser wiederum in der short-term Gruppe größer ist, dieser fällt jedoch geringer aus als bei der Gliederung der Kohorte nach AR. Allerdings bedeutet dies gleichzeitig, dass es neben der zeitlichen Komponente wohl einen stärkeren Einfluss gibt, der zu einer Reorganisation des Netzwerks führt. Diese ist in dem Fall unserer Untersuchung die AR, die mitunter als Ausmaß pathologischer Vorgänge bei MS angesehen werden kann. Denn die Patienten mit höherer Atrophierate haben in unserer Kohorte zwar eine geringere Erkrankungsdauer (s. Tab. 4), aber dennoch zeigt sich diese Differenz der Modularitätszunahme beim Vergleich der beiden Gruppen unterschiedlicher AR.

Eine Tendenz zur verstärkten Bildung eines eher segregierten Systems ist hierbei bereits häufiger bei MS beobachtet worden (Fleischer et al., 2016a, Schoonheim et al., 2015, Kocevar et al., 2016). Das bedeutet, dass ein Netzwerk verstärkt zur Bildung von Modulen neigt, während die Integrität reproduziert durch Verknüpfung langstreckiger Pfade darunter leidet. Das mindert die globale Effizienz des Systems, die sich in einer Studie von Shu et al. in der Bewertung der Konnektivität innerhalb der WM mittels diffusionsgewichteter Bildgebung als korrelierend mit dem EDSS, der Läsionslast sowie der Erkrankungsdauer zeigte (Kocevar et al., 2016, Shu et al., 2011). Es wird angenommen, dass ein Netzwerk mit hoher Modularität zwar robuster gegen zufällige äußere Attacken bzw. Verletzungen sei, jedoch anfälliger gegenüber gezielten Attacken auf diese hoch vernetzten Regionen sei. Die Auswirkungen seien bei dem Netzwerk im Gehirn aber geringer ausgeprägt, als wenn man ein hypothetisches skalenfreies Modell untersucht (Achard et al., 2006, Rubinov and Sporns, 2010).

Einerseits sieht man diese Veränderungen als Kompensationsmechanismen an, denn diese erscheinen bereits früh im Krankheitsverlauf, ohne die klinische Präsentation zu beeinflussen (Schoonheim et al., 2015, Fleischer et al., 2016a, Fleischer et al., 2017). Man erklärt sich somit die Umstrukturierungen im Netzwerk als Antwort auf die pathologischen Prozesse im Gehirn, die von Entzündung bis hin zum Gewebeverlust reichen können. Andererseits könnte man die neue Organisation

im Netzwerk selbst als Pathologie ansehen. Denn dass die kortikale Atrophie nicht willkürlich abläuft, sondern bestimmten Mustern folgt, könnte man damit begründen, dass erst durch den Schaden an einem wichtigen Knotenpunkt, einem hub, damit strukturell verbundene Bereiche mit in Leidenschaft gezogen werden. Denn als Konsequenz auf eine Pathologie, kommt es zur Beeinträchtigung der Kommunikation zwischen Modulen, was zu einem Rearrangement und letztendlich zu einem segregierten System führt, was sich in einer Modularitätszunahme äußert. So stellen Netzwerk-hubs einen besonders verletzlichen und sensitiven Bereich dar, deren Betroffenheit sich letztendlich in typischen Atrophiemustern widerspiegeln kann (Alstott et al., 2009, Steenwijk et al., 2016, van den Heuvel and Sporns, 2013).

Dabei diene die folgende Untersuchung der Modulstruktur zur Beurteilung der Qualität der Modulbildung. Die Verringerung der Modulanzahl bei gleichzeitiger Modularitätszunahme repräsentiert möglicherweise eine Reorganisation im Sinne einer Konzentrierung auf einzelne besser funktionierende Module, die wichtigere Funktionen aufrechterhalten und im Gegenzug einen Verzicht auf die Kommunikation zwischen den Bereichen. Denn die within-module Konnektivität mit einem z-score  $> 0$  impliziert eine hohe Konnektivität eines Knotens zu anderen Knoten in derselben Gemeinschaft. Der PC variierte, zeigte jedoch eine Abnahme in den long-term Gruppen, die wieder die Tendenz zur Segregation des Netzwerks widerspiegelt. Das bedeutet, dass das System anfälliger auf Verletzungen reagiere, die gezielt gegen die Regionen gerichtet sind, die einen Unterschied in der betweenness Zentralität aufweisen. In der regionalen Betrachtungsweise waren vor allem die Bereiche mit hoher Atrophie diejenigen, die zugleich eine signifikante Änderung der Betweenness erfahren haben. Besonders deutlich zeigte sich dies beim linken primär motorischen Kortex oder im linken Parazentrallappen, jedoch weniger im kaudal anterioren Cingulum links oder im posterioren Cingulum links.

## 5.5. Auswirkung regionaler Änderungen der Konnektivität auf die Gesamtfunktion des Netzwerks und der Klinik

Zudem differieren in der Betrachtung der nach Atrophie separierten Gruppen Bereiche, die zu dem sogenannten Default-Mode-Netzwerk (DMN) angehören. Dieses Netzwerk beschreibt die Konnektivität von Hirnregionen, die aktiviert sind, solange sich das Gehirn in einem Ruhezustand befindet (Bonavita et al., 2011), d.h. wenn keine expliziten Aufgaben ausgeführt werden und die Person beim Gedankenwandern ist (Mason et al., 2007, Tomasi and Volkow, 2011). Beispielsweise liegen eine Zunahme der betweenness im rechten rostral anterioren cingulären Kortex (RACC) oder eine Abnahme im linken posterioren cingulären Kortex (PCC) und rechten lateral orbitofrontalen Kortex in der highAR Gruppe vor. Einen Einfluss auf das DMN bei MS wurde in der Literatur bereits beschrieben, und zwar als eine Diskonnektion in diesem Netzwerk, die sich im fortgeschritteneren Krankheitsverlauf zeigte und mit der kognitiven Beeinträchtigung korrelierte (Bonavita et al., 2011, Gamboa et al., 2014, Roosendaal et al., 2010). Bei Patienten mit einem CIS verzeichnete man allerdings noch einen Anstieg der Konnektivität im DMN und den Rückgang zu normalen Leveln während der Remissionsphase nach einem stattgehabten Schub (Bonavita et al., 2011, Roosendaal et al., 2010). Daher spekuliert man, ob die zeitlichen Änderungen im DMN als Adaptationsmechanismen gesehen werden und den Patienten bei Intaktheit der Verbindungen vor kognitiver Verschlechterung bewahren könnten. Allerdings könnte es sich generell auch um Kompensationen als Antwort auf die strukturellen Schäden im Gehirn handeln, die sich klinisch nicht unbedingt in der Kognition widerspiegeln müssen, sondern unabhängig davon vorkommen können (Louapre et al., 2014, Steenwijk et al., 2016, Bonavita et al., 2011). Zumindest wurde in der Arbeit von Louapre und seinen Kollegen die Dysfunktion im DMN mit der kognitiven Beeinträchtigung korreliert. Hier sei als stärkster Prädiktor für eine Diskonnektion im DMN die Atrophie des PCC auffällig (Louapre et al., 2014, Rocca et al., 2010, Steenwijk et al., 2016). Die Betrachtung eines Netzwerks wie des DMN ist daher relevant und interessant, da den Knotenpunkten innerhalb desselben eine besondere Rolle bei der Stabilität und Balance in der Gesamtfunktion des Netzwerks zugeschrieben wird (van den Heuvel and Sporns, 2013). Dass es somit generell durch eine Beeinträchtigung solcher Knotenpunkte zu weitreichenden klinischen Folgen kommen kann, ist daher sehr naheliegend. Ein anderer betroffener Bereich, der eine Korrelation zwischen Atrophie und Konnektivität zeigt, ist der primär somatomotorische und -sensorische Kortex.

Diese Tatsache stellte sich bereits in der Literatur heraus und spiegelt sich in unseren Ergebnissen wider. Der primär motorische Kortex zeigte in der AR-basierten nicht jedoch in der longitudinalen Auswertung nach 12 Monaten eine reduzierte Konnektivität bei der Gruppe mit der höheren AR. Dies ist nicht erstaunlich, zumal bereits häufig eine Assoziation zwischen körperlicher Einschränkung und Atrophie des sensomotorischen Kortex bestätigt werden konnte (Bodini et al., 2009, Prinster et al., 2009). In der Studie von Steenwijk et al. wurde die Atrophie im sensomotorischen Kortex sogar als stärkster Prädiktor der motorischen Verschlechterung beschrieben (Steenwijk et al., 2016).

Ein anderer Vorteil, den die Bestimmung der AR erbringen könnte, ist derjenige, dass mithilfe der strukturellen Kovarianz eine Klassifizierung in Subtypen bei MS möglich sei. So wiesen wir in einem anderen Patientenkollektiv nach, dass eine Unterscheidung eines CIS von einem RRMS allein anhand der Netzwerkparameter möglich sei (Muthuraman et al., 2016). Dass mittels der Konstruktion des Netzwerks eine sichere Vorhersage auf den Krankheitsverlauf gelingen könnte, steht im Interesse vieler anderer Autoren. Kocevar et al. beschreiben eine mögliche Einordnung von MS-Patienten in vier Gruppen allein anhand der Werte, die man mittels Graphentheorie gewinnen kann (Kocevar et al., 2016). Sicherlich ist es keine zweckmäßige Methode die Erkrankten mit solch einer aufwendigen Vorgehensweise erst in die Klassifikationen zu differenzieren. Es könnte jedoch künftig bei einem komplizierteren Fall die Entscheidung zu einer bestimmten Therapie womöglich erleichtern.



## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit bewirken eine neue bedeutungsvolle Betrachtungsweise und Interpretation der Bildgebung bei Multipler Sklerose. Damit wird ein genaueres Verständnis der pathologischen frühen Vorgänge im Gehirn, der an einer so komplexen Erkrankung leidenden Patienten, ermöglicht. Durch die Separation der Kohorte nach Atrophierate gelingt die Differenzierung, inwiefern manche Änderungen durch die Verringerung der kortikalen Dicke bedingt sind und welche Folgen dies mit sich bringen könnte. Dass die kortikale Dicke ein interessanter Ansatzpunkt ist, zeigen die starken Zusammenhänge zwischen der Grauen Substanz und dem klinischen Verlauf. Zudem tritt eine Abnahme der Atrophierate im frühen Erkrankungsprozess auf, die bei ausgeprägterem Auftreten mit der körperlichen Beeinträchtigung bei Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung steht, vor allem wenn man die regionalen Veränderungen mit der klinischen Ausprägung assoziiert. Als möglicher früher Indikator für die Prognose, scheint die Atrophierate daher ein besonderes Augenmerk zu verdienen. Dies bestätigt sich durch die Rekonstruktion des Netzwerks anhand der kortikalen Dicke. Hier präsentierte sich eine auffällige Zunahme der Modularität in der Gruppe mit höherer Atrophierate. Die Umbauvorgänge im Netzwerk könnten somit als Antwort auf den pathologischen Prozess der Verringerung der kortikalen Dicke auftreten und als initial erfolgreicher Versuch zur Kompensation angesehen werden. Allerdings könnte auch die Diskonnektion von Nervenbahnen der Grund für eine stärkere Atrophie der Grauen Substanz sein. Zum Untersuchungszeitpunkt stehen die meisten Probanden jedoch, zumindest in dieser Kohorte mit einem Anteil von knapp 75% der Studienteilnehmer, bereits unter medikamentöser immunmodulatorischer Therapie, sodass Aussagen zu Pathomechanismen vorsichtig getroffen werden sollten.

Auch wenn sich die hier vorliegenden Ergebnisse nicht direkt mit anderen Studien vergleichen lassen, da es keine standardisierten Verfahren zur Messung der kortikalen Dicke oder der strukturellen Kovarianz gibt, wird in der Literatur bereits häufiger von einem Diskonnektionssyndrom bei Multipler Sklerose berichtet. Dieses beschreibt ein System mit einer Konzentrierung der Kommunikation innerhalb von Modulen bei einem Verzicht auf die Kommunikation zwischen den jeweiligen Bereichen, also einer Zunahme der Segregation bei Verlust der Integrität, die sich in der betweenness-Modularität widerspiegelt. Das hierbei resultierende Muster

erinnerte an das der von Atrophie betroffenen Regionen, sodass ein Zusammenhang vermutet werden kann, wobei Ursache und Wirkung nicht eindeutig voneinander abgrenzbar sind. Umstrukturierungsvorgänge in bestimmten Funktionssystemen wie z. B. nachweislich im Default-Mode-Netzwerk, der in gewisser Hinsicht der Stabilität des gesamten Systems dient, verdeutlichen, dass viele Beeinträchtigungen erst durch die Lokalisation der Schädigung und das Muster der kortikale Dicke schließlich von der Konnektivität derselben determiniert sind. Zumal in unserer Kohorte kein signifikanter Unterschied in der Läsionslast lag, jedoch im Auftreten neuer MRT-Aktivität zwischen den Kohorten der Atrophierate, liegt es nahe anzunehmen, dass solche neuen Herde diese dynamischen Reorganisationen anstoßen. Um diese Lücke zu schließen, wäre die exakte Kenntnis und Rekonstruktion der Lokalisation und des Ausmaßes der Läsionen im Bezug zur Netzwerkorganisation und Konnektivität wichtig. Eine jüngst veröffentlichte Studie unserer Arbeitsgruppe widmete sich genau dieser Thematik, in der die Verteilung der Läsionen der Weißen Substanz denselben Mustern wie die der Atrophierate folgte (Muthuraman et al., 2020). Das schließt nicht aus, dass künftig viele weitere größer angelegte Analysen erforderlich sind, die einer derart komplexen Erkrankung wie der Multiplen Sklerose gerecht werden.

## 7. Summary

The results of this work provide a new relevant perspective and interpretation of imaging in multiple sclerosis. This will enable a more precise understanding of the pathological early processes in the brain of patients suffering from such a complex disease. By separating the cohort by atrophy rate, we can differentiate the extent to which some changes are due to a reduction in cortical thickness and what consequences this might have. That cortical thickness is an interesting approach is shown by the strong correlation between gray matter and clinical course. In addition, there is a decrease in atrophy rate in the early stages of the disease, which, if more pronounced, is associated with physical impairment as the disease progresses, especially if regional changes are associated with clinical expression. As a possible early indicator for prognosis, the rate of atrophy seems to be of particular interest. This is confirmed by the reconstruction of the network based on cortical thickness. A striking increase in modularity was observed in the group with higher atrophy rate. The remodelling processes in the network could thus occur in response to the pathological process of cortical thickness reduction and could be regarded as an initially successful attempt of compensation. However, the disconnection of neuronal tracts could also be the reason for a stronger atrophy of the gray matter. However, at the time of the study, most of the volunteers, at least in this cohort with a part of nearly 75% of the study participants, are already under immunomodulatory therapy, so that statements on pathomechanisms should be made with some caution.

Although the results presented here cannot be directly compared to other studies because there are no standardized procedures for measuring cortical thickness or structural covariance, there are a number of reports in the literature concerning a disconnection syndrome in multiple sclerosis. It describes a system with a concentration of communication within modules with a loss of communication between the respective areas, i.e. an increase in segregation with loss of integrity, which is reflected in the betweenness modularity. The resulting pattern is similar to that of the regions affected by atrophy, so that a relationship can be assumed, although there is no clear distinction between cause and effect. Reorganization processes in certain functional systems, e.g. in the default-mode network, which in some ways provides stability for the entire system, illustrate that many impairments are only determined by the localization of the damage and the pattern of cortical thickness finally by the connectivity of the latter. Especially as there was no

significant difference in lesion load in our cohort, but in the development of new MRI activity between atrophy rate cohorts, it is reasonable to assume that such new foci trigger these dynamic reorganizations. To close this gap, the exact knowledge and reconstruction of the localization and extent of the lesions in relation to network organization and connectivity is crucial. A recently published study of our group was dedicated to exactly this topic, in which the distribution of white matter lesions followed the same patterns as the atrophy rate (Muthuraman et al., 2020). This does not imply that many more large-scale analyses are needed in the future to address a disease as complex as multiple sclerosis.

# Literaturverzeichnis

2001. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon- $\beta$ -1a in relapsing MS. *Neurology*, 56, 1628-1636.
- ACHARD, S., SALVADOR, R., WHITCHER, B., SUCKLING, J. & BULLMORE, E. 2006. A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. *The Journal of Neuroscience*, 26, 63-72.
- ACHIRON, A. & BARAK, Y. 2003. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74, 443-446.
- ACHIRON, A., CHAPMAN, J., TAL, S., BERCOVICH, E., GIL, H. & ACHIRON, A. 2013. Superior temporal gyrus thickness correlates with cognitive performance in multiple sclerosis. *Brain structure & function*, 218, 943-950.
- ALEXANDER-BLOCH, A., GIEDD, J. N. & BULLMORE, E. 2013. Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, 14, 322-36.
- ALEXANDER-BLOCH, A., LAMBIOTTE, R., ROBERTS, B., GIEDD, J., GOGTAY, N. & BULLMORE, E. 2012. The discovery of population differences in network community structure: New methods and applications to brain functional networks in schizophrenia. *NeuroImage*, 59, 3889-3900.
- ALSTOTT, J., BREAKSPEAR, M., HAGMANN, P., CAMMOUN, L. & SPORNS, O. 2009. Modeling the Impact of Lesions in the Human Brain. *PLOS Computational Biology*, 5, e1000408.
- AMATO, M. P., ZIPOLI, V. & PORTACCIO, E. 2008. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 1585-1596.
- ANDERSON, V. M., FOX, N. C. & MILLER, D. H. 2006. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23, 605-618.
- ASHBURNER, J. & FRISTON, K. J. 2000. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11, 805-821.
- BARABÁSI, A.-L. & ALBERT, R. 1999. Emergence of Scaling in Random Networks. *Science*, 286, 509.
- BARKHOF, F. 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current opinion in neurology*, 15, 239-245
- BASSETT, D. S. & BULLMORE, E. 2006. Small-World Brain Networks. *The Neuroscientist*, 12, 512-523.
- BENDFELDT, K., HOFSTETTER, L., KUSTER, P., TRAUD, S., MUELLER-LENKE, N., NAEGELIN, Y., KAPPOS, L., GASS, A., NICHOLS, T. E., BARKHOF, F., VRENKEN, H., ROOSEDAAL, S. D., GEURTS, J. J. G., RADUE, E.-W. & BORGWARDT, S. J. 2012. Longitudinal gray matter changes in multiple sclerosis—Differential scanner and overall disease-related effects. *Human Brain Mapping*, 33, 1225-1245.
- BENDFELDT, K., KUSTER, P., TRAUD, S., EGGER, H., WINKLHOFER, S., MUELLER-LENKE, N., NAEGELIN, Y., GASS, A., KAPPOS, L., MATTHEWS, P. M., NICHOLS, T. E., RADUE, E.-W. & BORGWARDT, S. J. 2009. Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis — A longitudinal voxel-based morphometry study. *NeuroImage*, 45, 60-67.
- BERLIT, P. 2020. *Klinische Neurologie*, Berlin Heidelberg, Springer Verlag.
- BERMEL, R. A. & BAKSHI, R. 2006. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 5, 158-170.
- BEVAN, C. J. & CREE, B. A. C. 2014. Disease Activity Free Status: A New End Point for a New Era in Multiple Sclerosis Clinical Research? *JAMA Neurology*, 71, 269-270.
- BODINI, B., KHALEELI, Z., CERCIGNANI, M., MILLER, D. H., THOMPSON, A. J. & CICCARELLI, O. 2009. Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Human brain mapping*, 30, 2852-2861.

- BONAVITA, S., GALLO, A., SACCO, R., CORTE, M. D., BISECCO, A., DOCIMO, R., LAVORGNA, L., CORBO, D., COSTANZO, A. D., TORTORA, F., CIRILLO, M., ESPOSITO, F. & TEDESCHI, G. 2011. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17, 411-422.
- BROWNE, P., CHANDRARATNA, D., ANGOOD, C., TREMLETT, H., BAKER, C., TAYLOR, B. V. & THOMPSON, A. J. 2014. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83, 1022-4.
- BULLMORE, E. & SPORNS, O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186-198.
- BULLMORE, E. & SPORNS, O. 2012. The economy of brain network organization. *Nature reviews. Neuroscience*, 13, 336-349.
- CALABRESE, M., AGOSTA, F., RINALDI, F., MATTISI, I., GROSSI, P., FAVARETTO, A., ATZORI, M., BERNARDI, V., BARACHINO, L., RINALDI, L., PERINI, P., GALLO, P. & FILIPPI, M. 2009a. Cortical Lesions and Atrophy Associated With Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66, 1144-1150.
- CALABRESE, M., ATZORI, M., BERNARDI, V., MORRA, A., ROMUALDI, C., RINALDI, L., MCAULIFFE, M. J. M., BARACHINO, L., PERINI, P., FISCHL, B., BATTISTIN, L. & GALLO, P. 2007. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *Journal of Neurology*, 254, 1212-1220.
- CALABRESE, M., FILIPPI, M. & GALLO, P. 2010a. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 6, 438-444.
- CALABRESE, M., FILIPPI, M., ROVARIS, M., BERNARDI, V., ATZORI, M., MATTISI, I., FAVARETTO, A., GROSSI, P., BARACHINO, L., RINALDI, L., ROMUALDI, C., PERINI, P. & GALLO, P. 2009b. Evidence for relative cortical sparing in benign multiple sclerosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15, 36-41.
- CALABRESE, M., RINALDI, F., MATTISI, I., GROSSI, P., FAVARETTO, A., ATZORI, M., BERNARDI, V., BARACHINO, L., ROMUALDI, C., RINALDI, L., PERINI, P. & GALLO, P. 2010b. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 74, 321-328.
- CHAMPS, S. G. 2001. Interferon  $\beta$ -1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *American Journal of Ophthalmology*, 132, 463-471.
- CHARD, D. & MILLER, D. 2009. Grey matter pathology in clinically early multiple sclerosis: Evidence from magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 282, 5-11.
- CHARD, D. T., JACKSON, J. S., MILLER, D. H. & WHEELER-KINGSHOTT, C. A. 2010. Reducing the impact of white matter lesions on automated measures of brain gray and white matter volumes. *J Magn Reson Imaging*, 32, 223-228.
- CHARIL, A., ZIJDENBOS, A. P., TAYLOR, J., BOELMAN, C., WORSLEY, K. J., EVANS, A. C. & DAGHER, A. 2003. Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *NeuroImage*, 19, 532-544.
- CHEN, J. T., NARAYANAN, S., COLLINS, D. L., SMITH, S. M., MATTHEWS, P. M. & ARNOLD, D. L. 2004. Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *NeuroImage*, 23, 1168-1175.
- COMI, G., FILIPPI, M., BARKHOF, F., DURELLI, L., EDAN, G., FERNÁNDEZ, O., HARTUNG, H.-P., SEELDRAYERS, P., SØRENSEN, P. S., ROVARIS, M., MARTINELLI, V. & HOMMES, O. R. 2001. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *The Lancet*, 357, 1576-1582.
- COMI, G., MARTINELLI, V., RODEGHER, M., MOIOLA, L., BAJENARU, O., CARRA, A., ELOVAARA, I., FAZEKAS, F., HARTUNG, H. P., HILLERT, J., KING, J., KOMOLY, S., LUBETZKI, C., MONTALBAN, X., MYHR, K. M., RAVNBORG, M., RIECKMANN, P., WYNN, D., YOUNG, C. & FILIPPI, M. 2009. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 374, 1503-1511.
- COMPSTON, A. & COLES, A. 2008. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372, 1502-1517.
- DALE, A. M., FISCHL, B. & SERENO, M. I. 1999. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*, 9, 179-194.

- DALTON, C. M., CHARD DT FAU - DAVIES, G. R., DAVIES GR FAU - MISZKIEL, K. A., MISZKIEL KA FAU - ALTMANN, D. R., ALTMANN DR FAU - FERNANDO, K., FERNANDO K FAU - PLANT, G. T., PLANT GT FAU - THOMPSON, A. J., THOMPSON AJ FAU - MILLER, D. H. & MILLER, D. H. 2004. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. 1101-1107.
- DE STEFANO, N., AIRAS, L., GRIGORIADIS, N., MATTLE, H. P., O'RIORDAN, J., OREJA-GUEVARA, C., SELLEBJERG, F., STANKOFF, B., WALCZAK, A. & WIENDL, H. 2014. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 28, 147-156.
- DE STEFANO, N., STROMILLO, M. L., GIORGIO, A., BARTOLOZZI, M. L., BATTAGLINI, M., BALDINI, M., PORTACCIO, E., AMATO, M. P. & SORMANI, M. P. 2016. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87, 93-99.
- DESIKAN, R. S., SÉGONNE, F., FISCHL, B., QUINN, B. T., DICKERSON, B. C., BLACKER, D., BUCKNER, R. L., DALE, A. M., MAGUIRE, R. P., HYMAN, B. T., ALBERT, M. S. & KILLIANY, R. J. 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31, 968-980.
- DROBY, A., FLEISCHER, V., CARNINI, M., ZIMMERMANN, H., SIFFRIN, V., GAWEHN, J., ERB, M., HILDEBRANDT, A., BAIER, B. & ZIPP, F. 2015. The impact of isolated lesions on white-matter fiber tracts in multiple sclerosis patients. *Neuroimage Clin*, 8, 110-116.
- ELLISON, G. W., MYERS LW FAU - LEAKE, B. D., LEAKE BD FAU - MICKEY, M. R., MICKEY MR FAU - KE, D., KE D FAU - SYNDULKO, K., SYNDULKO K FAU - TOURTELLOTTE, W. W. & TOURTELLOTTE, W. W. 1994. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple Sclerosis Study Group. 108-112.
- FILIPPI, M., CHARIL, A., ROVARIS, M., ABSINTA, M. & ROCCA, M. A. 2014. Chapter 6 - Insights from magnetic resonance imaging. In: GOODIN, D. S. (ed.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- FILIPPI, M., HORSFIELD, M. A., ADÈR, H. J., BARKHOF, F., BRUZZI, P., EVANS, A., FRANK, J. A., GROSSMAN, R. I., MCFARLAND, H. F., MOLYNEUX, P., PATY, D. W., SIMON, J., TOFTS, P. S., WOLINSKY, J. S. & MILLER, D. H. 1998. Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 43, 499-506.
- FILIPPI, M., PREZIOSA, P., COPETTI, M., RICCITELLI, G., HORSFIELD, M. A., MARTINELLI, V., COMI, G. & ROCCA, M. A. 2013a. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*, 81, 1759-1767.
- FILIPPI, M., ROCCA, M. A., CALABRESE, M., SORMANI, M. P., RINALDI, F., PERINI, P., COMI, G. & GALLO, P. 2010. Intracortical lesions. *Neurology*, 75, 1988-1994.
- FILIPPI, M., ROCCA, M. A., CICCARELLI, O., DE STEFANO, N., EVANGELOU, N., KAPPOS, L., ROVIRA, A., SASTRE-GARRIGA, J., TINTORE, M., FREDERIKSEN, J. L., GASPERINI, C., PALACE, J., REICH, D. S., BANWELL, B., MONTALBAN, X. & BARKHOF, F. 2016. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. 292-303.
- FILIPPI, M., VAN DEN HEUVEL, M. P., FORNITO, A., HE, Y., HULSHOFF POL, H. E., AGOSTA, F., COMI, G. & ROCCA, M. A. 2013b. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *The Lancet Neurology*, 12, 1189-1199.
- FISCHL, B. 2012. FreeSurfer. *NeuroImage*, 62, 774-781.
- FISCHL, B. & DALE, A. M. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 11050-11055.
- FISCHL, B., SALAT, D. H., BUSA, E., ALBERT, M., DIETERICH, M., HASELGROVE, C., VAN DER KOUWE, A., KILLIANY, R., KENNEDY, D., KLAVENESS, S., MONTILLO, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. & DALE, A. M. 2002. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33, 341-355.
- FISCHL, B., SERENO, M. I. & DALE, A. M. 1999. Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage*, 9, 195-207.
- FISHER, E. 2011. Measurement of CNS atrophy. In: COHEN, J. A. & RUDICK, R. A. (eds.) *Multiple Sclerosis Therapeutics*. New York: Cambridge University Press.

- FISHER, E., LEE, J.-C., NAKAMURA, K. & RUDICK, R. A. 2008. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Annals of neurology*, 64, 255-265.
- FISNIKU, L. K., BREX, P. A., ALTMANN, D. R., MISZKIEL, K. A., BENTON, C. E., LANYON, R., THOMPSON, A. J. & MILLER, D. H. 2008. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131, 808-817.
- FJELL, A. M., WESTLYE, L. T., AMLIEN, I., ESPESETH, T., REINVANG, I., RAZ, N., AGARTZ, I., SALAT, D. H., GREVE, D. N., FISCHL, B., DALE, A. M. & WALHOVD, K. B. 2009. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19, 2001-2012.
- FLEISCHER, V., GRÖGER, A., KOIRALA, N., DROBY, A., MUTHURAMAN, M., KOLBER, P., REUTER, E., MEUTH, S. G., ZIPP, F. & GROPPA, S. 2016a. Increased structural white and grey matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 432-441.
- FLEISCHER, V., GROPPA, S. & ZIPP, F. 2016b. Neue Wege in der Bildgebung der Multiplen Sklerose. *Neuro Aktuell*, 3344, 3-6.
- FLEISCHER, V., RADETZ, A., CIOLAC, D., MUTHURAMAN, M., GONZALEZ-ESCAMILLA, G., ZIPP, F. & GROPPA, S. 2017. Graph theoretical framework of brain networks in multiple sclerosis: A review of concepts. *Neuroscience*, 403, 35-53.
- FORNITO, A. & BULLMORE, E. T. 2015. Connectomics: A new paradigm for understanding brain disease. *European Neuropsychopharmacology*, 25, 733-748.
- FORNITO, A., ZALESKY, A. & BREAKSPEAR, M. 2015. The connectomics of brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 159.
- FREESURFER. 2013. *FreeSurfer* [Online]. [Accessed 18.10.2018].
- GAMBOA, O. L., TAGLIAZUCCHI, E., VON WEGNER, F., JURCOANE, A., WAHL, M., LAUFS, H. & ZIEMANN, U. 2014. Working memory performance of early MS patients correlates inversely with modularity increases in resting state functional connectivity networks. *NeuroImage*, 94, 385-395.
- GASER, C. *Structural Brain Mapping Group VBM* [Online]. Available: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/wordpress/vbm/> [Accessed 19.10.2018].
- GASER, C. 2005. Morphometrie. In: WALTER, H. & BARTH, M. (eds.) *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen ; mit 11 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer.
- GIOVANNONI, G., BUTZKUEVEN, H., DHIB-JALBUT, S., HOBART, J., KOBELT, G., PEPPER, G., SORMANI, M. P., THALHEIM, C., TRABOULSEE, A. & VOLLMER, T. 2016. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, S5-S48.
- GIOVANNONI, G., COOK, S., RAMMOHAN, K., RIECKMANN, P., SØRENSEN, P. S., VERMERSCH, P., HAMLETT, A., VIGLIETTA, V. & GREENBERG, S. 2011. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *The Lancet Neurology*, 10, 329-337.
- GIRVAN, M. & NEWMAN, M. E. J. 2002. Community structure in social and biological networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 7821.
- GLANZ, B. I., HOLLAND, C. M., GAUTHIER, S. A., AMUNWA, E. L., LIPTAK, Z., HOUTCHENS, M. K., SPERLING, R. A., KHOURY, S. J., GUTTMANN, C. R. G. & WEINER, H. L. 2007. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13, 1004-1010.
- GOLD, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 5, 430-475.
- GOLD, R., STADELMANN, C., LINKER, R., DIEM, R., BÄHR, M. & BRÜCK, W. 2005. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der multiplen Sklerose: Potenzial für die Erweiterung der therapeutischen Optionen. *Dtsch Arztebl International*, 102, 1204-1210.
- GRAETZ, C., GROPPA, S., ZIPP, F. & SILLER, N. 2018. Preservation of neuronal function as measured by clinical and MRI endpoints in relapsing-remitting multiple sclerosis: how effective are current treatment strategies? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18, 203-219.



- GUIMERA, R. & NUNES AMARAL, L. A. 2005. Functional cartography of complex metabolic networks. 895-900.
- HAVRDOVA, E., GALETTA S FAU - HUTCHINSON, M., HUTCHINSON M FAU - STEFOSKI, D., STEFOSKI D FAU - BATES, D., BATES D FAU - POLMAN, C. H., POLMAN CH FAU - O'CONNOR, P. W., O'CONNOR PW FAU - GIOVANNONI, G., GIOVANNONI G FAU - PHILLIPS, J. T., PHILLIPS JT FAU - LUBLIN, F. D., LUBLIN FD FAU - PACE, A., PACE A FAU - KIM, R., KIM R FAU - HYDE, R. & HYDE, R. 2009. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study.
- HE, Y., DAGHER, A., CHEN, Z., CHARIL, A., ZIJDENBOS, A., WORSLEY, K. & EVANS, A. 2009. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, 132, 3366-3379.
- HENRY, R. G., SHIEH, M., OKUDA, D. T., EVANGELISTA, A., GORNO-TEMPINI, M. L. & PELLETIER, D. 2008. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79, 1236-1244.
- HOSSEINI, S. M. H., HOEFT, F. & KESLER, S. R. 2012. GAT: A Graph-Theoretical Analysis Toolbox for Analyzing Between-Group Differences in Large-Scale Structural and Functional Brain Networks. *PLOS ONE*, 7, e40709.
- IM, K., LEE, J.-M., LEE, J., SHIN, Y.-W., KIM, I. Y., KWON, J. S. & KIM, S. I. 2006. Gender difference analysis of cortical thickness in healthy young adults with surface-based methods. *NeuroImage*, 31, 31-38.
- KAPPOS, L., DE STEFANO, N., FREEDMAN, M. S., CREE, B. A. C., RADUE, E.-W., SPRENGER, T., SORMANI, M. P., SMITH, T., HÄRING, D. A., PIANI MEIER, D. & TOMIC, D. 2016. 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)*, 22, 1297-1305.
- KOCEVAR, G., STAMILE, C., HANNOUN, S., COTTON, F., VUKUSIC, S., DURAND-DUBIEF, F. & SAPPEY-MARINIER, D. 2016. Graph Theory-Based Brain Connectivity for Automatic Classification of Multiple Sclerosis Clinical Courses. *Frontiers in neuroscience*, 10, 478-478.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 33, 1444-1452.
- LEMAITRE, H., GOLDMAN, A. L., SAMBATARO, F., VERCHINSKI, B. A., MEYER-LINDENBERG, A., WEINBERGER, D. R. & MATTAY, V. S. 2012. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of Aging*, 33, 617.e1-617.e9.
- LIAO, X., VASILAKOS, A. V. & HE, Y. 2017. Small-world human brain networks: Perspectives and challenges. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 286-300.
- LIU, Y., WANG, H., DUAN, Y., HUANG, J., REN, Z., YE, J., DONG, H., SHI, F., LI, K. & WANG, J. 2017. Functional Brain Network Alterations in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis: A Graph-based Connectome Study. *Radiology*, 282, 534-541.
- LOUAPRE, C., PERLBARG, V., GARCÍA-LORENZO, D., URBANSKI, M., BENALI, H., ASSOUD, R., GALANAUD, D., FREEMAN, L., BODINI, B., PAPEIX, C., TOURBAH, A., LUBETZKI, C., LEHÉRICY, S. & STANKOFF, B. 2014. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: an anatomofunctional study. *Human brain mapping*, 35, 4706-4717.
- LUDERS, E., NARR, K. L., THOMPSON, P. M., REX, D. E., WOODS, R. P., DELUCA, H., JANCKE, L. & TOGA, A. W. 2006. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Human Brain Mapping*, 27, 314-324.
- MARKS, D. 2008. Multiple Sklerose Schweregrad bestimmen. *physiopraxis*, 09, 38-39.
- MASON, M. F., NORTON, M. I., VAN HORN, J. D., WEGNER, D. M., GRAFTON, S. T. & MACRAE, C. N. 2007. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science (New York, N.Y.)*, 315, 393-395.
- MATHWORKS. 1994-2021. *Matlab* [Online]. Natick. Available: <https://de.mathworks.com/products/matlab.html> [Accessed 18.10.2018].
- MEIJER, K. A., EIJLERS, A. J. C., GEURTS, J. J. G. & SCHOONHEIM, M. M. 2017. Staging of cortical and deep grey matter functional connectivity changes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1-6.

- MEUNIER, D., ACHARD, S., MORCOM, A. & BULLMORE, E. 2009. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, 44, 715-723.
- MEUNIER, D., STAMATAKIS, E. A. & TYLER, L. K. 2014. Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiology of Aging*, 35, 42-54.
- MILLER, A. E., WOLINSKY, J. S., KAPPOS, L., COMI, G., FREEDMAN, M. S., OLSSON, T. P., BAUER, D., BENAMOR, M., TRUFFINET, P. & O'CONNOR, P. W. 2014. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 13, 977-986.
- MILLER, D. H., BARKHOF, F., FRANK, J. A., PARKER, G. J. M. & THOMPSON, A. J. 2002. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*, 125, 1676-1695.
- MONTALBAN, X., GOLD, R., THOMPSON, A. J., OTERO-ROMERO, S., AMATO, M. P., CHANDRANATHA, D., CLANET, M., COMI, G., DERFUSS, T., FAZEKAS, F., HARTUNG, H. P., HAVRDOVA, E., HEMMER, B., KAPPOS, L., LIBLAU, R., LUBETZKI, C., MARCUS, E., MILLER, D. H., OLSSON, T., PILLING, S., SELMAJ, K., SIVA, A., SORESENSEN, P. S., SORMANI, M. P., THALHEIM, C., WIENDL, H. & ZIPP, F. 2018.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25, 215-237.
- MORGEN, K., SAMMER, G., COURTNEY, S. M., WOLTERS, T., MELCHIOR, H., BLECKER, C. R., OSCHMANN, P., KAPS, M. & VAITL, D. 2006. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *NeuroImage*, 30, 891-898.
- MUTHURAMAN, M., FLEISCHER, V., KOLBER, P., LUESSI, F., ZIPP, F. & GROPPA, S. 2016. Structural Brain Network Characteristics Can Differentiate CIS from Early RRMS. *Front Neurosci*, 10:14, 1-12.
- MUTHURAMAN, M., FLEISCHER, V., KROTH, J., CIOLAC, D., RADEZ, A., KOIRALA, N., GONZALEZ-ESCAMILLA, G., WIENDL, H., MEUTH, S. G., ZIPP, F. & GROPPA, S. 2020. Covarying patterns of white matter lesions and cortical atrophy predict progression in early MS. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7, e681.
- NARAYANA, P. A., GOVINDARAJAN, K. A., GOEL, P., DATTA, S., LINCOLN, J. A., COFIELD, S. S., CUTTER, G. R., LUBLIN, F. D., WOLINSKY, J. S., HOUSTON, M. R. I. A. C. A. & THE COMBIRX INVESTIGATORS, G. 2012. Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *NeuroImage. Clinical*, 2, 120-131.
- NEUROIMAGING, T. W. C. F. H. 2009. *SPM8* [Online]. Available: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/> [Accessed 01-01-2020].
- NEWMAN, M. E. J. 2006. Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 8577-8582.
- PABST, C. 2013. Magnetresonanztomographie - Lernskript für Mediziner Grundlagen der Magnetresonanztomographie.
- PETERSEN, G., WITTMANN, R., ARNDT, V. & GÖPPFARTH, D. 2014. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 85, 990-998
- PITTERI, M., ROMUALDI, C., MAGLIOZZI, R., MONACO, S. & CALABRESE, M. 2016. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 848-854.
- POLMAN, C. H., REINGOLD SC FAU - BANWELL, B., BANWELL B FAU - CLANET, M., CLANET M FAU - COHEN, J. A., COHEN JA FAU - FILIPPI, M., FILIPPI M FAU - FUJIHARA, K., FUJIHARA K FAU - HAVRDOVA, E., HAVRDOVA E FAU - HUTCHINSON, M., HUTCHINSON M FAU - KAPPOS, L., KAPPOS L FAU - LUBLIN, F. D., LUBLIN FD FAU - MONTALBAN, X., MONTALBAN X FAU - O'CONNOR, P., O'CONNOR P FAU - SANDBERG-WOLLHEIM, M., SANDBERG-WOLLHEIM M FAU - THOMPSON, A. J., THOMPSON AJ FAU - WAUBANT, E., WAUBANT E FAU - WEINSHENKER, B., WEINSHENKER B FAU - WOLINSKY, J. S. & WOLINSKY, J. S. 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. 292-302.
- POPESCU, V., SCHOONHEIM, M. M., VERSTEEG, A., CHATURVEDI, N., JONKER, M., XAVIER DE MENEZES, R., GALLINDO GARRE, F., UITDEHAAG, B. M. J., BARKHOF, F. & VRENKEN, H. 2016. Grey Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Interpretation Depends on Choice of Analysis Method. *PLOS ONE*, 11, e0143942.

- PRINSTER, A., QUARANTELLI, M., LANZILLO, R., OREFICE, G., VACCA, G., CAROTENUTO, B., ALFANO, B., BRUNETTI, A., BRESCIA MORRA, V. & SALVATORE, M. 2009. A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing— remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16, 45-54.
- PRINSTER, A., QUARANTELLI, M., OREFICE, G., LANZILLO, R., BRUNETTI, A., MOLLICA, C., SALVATORE, E., MORRA, V. B., COPPOLA, G., VACCA, G., ALFANO, B. & SALVATORE, M. 2006. Grey matter loss in relapsing—remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. *NeuroImage*, 29, 859-867.
- REUTER, M. & FISCHL, B. 2011. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *NeuroImage*, 57, 19-21.
- REUTER, M., ROSAS, H. D. & FISCHL, B. 2010. Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. *NeuroImage*, 53, 1181-1196.
- REUTER, M., SCHMANSKY, N. J., ROSAS, H. D. & FISCHL, B. 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61, 1402-1418.
- RIGHART, R., SCHMIDT, P., DAHNKE, R., BIBERACHER, V., BEER, A., BUCK, D., HEMMER, B., KIRSCHKE, J. S., ZIMMER, C., GASER, C. & MÜHLAU, M. 2017. Volume versus surface-based cortical thickness measurements: A comparative study with healthy controls and multiple sclerosis patients. *PLOS ONE*, 12, e0179590.
- ROCCA, M. A., AMATO, M. P., DE STEFANO, N., ENZINGER, C., GEURTS, J. J., PENNER, I.-K., ROVIRA, A., SUMOWSKI, J. F., VALSASINA, P. & FILIPPI, M. 2015. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14, 302-317.
- ROCCA, M. A., VALSASINA, P., ABSINTA, M., RICCITELLI, G., RODEGHER, M. E., MISCI, P., ROSSI, P., FALINI, A., COMI, G. & FILIPPI, M. 2010. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*, 74, 1252-1259.
- ROOSENDAL, S. D., SCHOONHEIM, M. M., HULST, H. E., SANZ-ARIGITA, E. J., SMITH, S. M., GEURTS, J. J. G. & BARKHOF, F. 2010. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain : a journal of neurology*, 133, 1612-1621.
- ROVARIS, M. & FILIPPI, M. 1999. Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 12, 337-344.
- ROXBURGH, R. H. S. R., SEAMAN, S. R., MASTERMAN, T., HENSIEK, A. E., SAWCER, S. J., VUKUSIC, S., ACHITI, I., CONFAVREUX, C., COUSTANS, M., LE PAGE, E., EDAN, G., MCDONNELL, G. V., HAWKINS, S., TROJANO, M., LIGUORI, M., COCCO, E., MARROSU, M. G., TESSER, F., LEONE, M. A., WEBER, A., ZIPP, F., MITERSKI, B., EPPLER, J. T., OTURAI, A., SØRENSEN, P. S., CELIUS, E. G., LARA, N. T., MONTALBAN, X., VILLOSLADA, P., SILVA, A. M., MARTA, M., LEITE, I., DUBOIS, B., RUBIO, J., BUTZKUEVEN, H., KILPATRICK, T., MYCKO, M. P., SELMAJ, K. W., RIO, M. E., SÁ, M., SALEMI, G., SAVETTIERI, G., HILLERT, J. & COMPSTON, D. A. S. 2005. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*, 64, 1144-1151.
- RUBINOV, M. & SPORNS, O. 2010. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52, 1059-1069.
- RUDICK, R. A., CUTTER, G. & REINGOLD, S. 2002. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8, 359-365.
- S2K-LEITLINIE 2020. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen
- SAILER, M., FISCHL, B., SALAT, D., TEMPELMANN, C., SCHÖNFELD, M. A., BUSA, E., BODAMMER, N., HEINZE, H.-J. & DALE, A. 2003. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 126, 1734-1744.
- SAILER, M., KÖHLER, W. & HOFFMANN, F. 2018. Magnetresonanztomografie. In: SCHMIDT, R. M., HOFFMANN, F., FAISS, J. H. & KÖHLER, W. (eds.) *Multiple Sklerose*. 7. Auflage ed. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- SALAT, D. H., BUCKNER, R. L., SNYDER, A. Z., GREVE, D. N., DESIKAN, R. S. R., BUSA, E., MORRIS, J. C., DALE, A. M. & FISCHL, B. 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 14, 721-730.
- SANTHANAM, P., WILSON, S. H., OAKES, T. R. & WEAVER, L. K. 2019. Accelerated age-related cortical thinning in mild traumatic brain injury. *Brain and Behavior*, 9, e01161.

- SCHMIDT, P. 2015. *LST A lesion segmentation tool for SPM* [Online]. Berlin. Available: <https://www.applied-statistics.de/lst.html> [Accessed 18.10.2018].
- SCHMIDT, P., GASER, C., ARSIC, M., BUCK, D., FORSCHLER, A., BERTHELE, A., HOSHI, M., ILG, R., SCHMID, V. J., ZIMMER, C., HEMMER, B. & MUHLAU, M. 2012. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*, 59, 3774-3783.
- SCHMIDT, R. M., HOFFMANN, F., FAISS, J. H. & KÖHLER, W. 2015. *Multiple Sklerose*, München, Elsevier, Urban & Fischer.
- SCHMIDT, R. M., HOFFMANN, F., FAISS, J. H., KÖHLER, W. & ZETTL, U. K. 2017. *Multiple Sklerose*, München, Elsevier, Urban & Fisher.
- SCHOLTENS LIANNE, H., DE REUS MARCEL, A. & VAN DEN HEUVEL MARTIJN, P. 2015. Linking contemporary high resolution magnetic resonance imaging to the von economo legacy: A study on the comparison of MRI cortical thickness and histological measurements of cortical structure. *Human Brain Mapping*, 36, 3038-3046.
- SCHOONHEIM, M. M., MEIJER, K. A. & GEURTS, J. J. G. 2015. Network Collapse and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 6, 1-5.
- SCHOONHEIM, M. M., POPESCU, V., RUEDA LOPES, F. C., WIEBENGA, O. T., VRENKEN, H., DOUW, L., POLMAN, C. H., GEURTS, J. J. G. & BARKHOF, F. 2012. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 79, 1754-1761.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. 2012. *Kopf, Hals und Neuroanatomie - PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- SHU, N., LIU Y FAU - LI, K., LI K FAU - DUAN, Y., DUAN Y FAU - WANG, J., WANG J FAU - YU, C., YU C FAU - DONG, H., DONG H FAU - YE, J., YE J FAU - HE, Y. & HE, Y. 2011. Diffusion tensor tractography reveals disrupted topological efficiency in white matter structural networks in multiple sclerosis. 2565-2577.
- SIFFRIN, V., VOGT, J., RADBRUCH, H., NITSCH, R. & ZIPP, F. 2010. Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends in Neurosciences*, 33, 202-210.
- SIMON, J. H. 2014. Chapter 18 - MRI outcomes in the diagnosis and disease course of multiple sclerosis. In: GOODIN, D. S. (ed.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- SONG, J., BIRN, R. M., BOLY, M., MEIER, T. B., NAIR, V. A., MEYERAND, M. E. & PRABHAKARAN, V. 2014. Age-related reorganizational changes in modularity and functional connectivity of human brain networks. *Brain connectivity*, 4, 662-676.
- SPORNS, O. & BETZEL, R. F. 2016. Modular Brain Networks. *Annual review of psychology*, 67, 613-640.
- SPORNS, O., HONEY, C. J. & KÖTTER, R. 2007. Identification and Classification of Hubs in Brain Networks. *PLOS ONE*, 2, e1049.
- SPORNS, O., TONONI, G. & KÖTTER, R. 2005. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Computational Biology*, 1, e42.
- STEENWIJK, M. D., GEURTS, J. J. G., DAAMS, M., TIJMS, B. M., WINK, A. M., BALK, L. J., TEWARIE, P. K., UITDEHAAG, B. M. J., BARKHOF, F., VRENKEN, H. & POUWELS, P. J. W. 2016. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*, 139, 115-126.
- SWANTON, J. K., ROVIRA, A., TINTORE, M., ALTMANN, D. R., BARKHOF, F., FILIPPI, M., HUERGA, E., MISZKIEL, K. A., PLANT, G. T., POLMAN, C., ROVARIS, M., THOMPSON, A. J., MONTALBAN, X. & MILLER, D. H. 2007. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet Neurology*, 6, 677-686.
- THOMPSON, A. J., BANWELL, B. L., BARKHOF, F., CARROLL, W. M., COETZEE, T., COMI, G., CORREALE, J., FAZEKAS, F., FILIPPI, M., FREEDMAN, M. S., FUJIHARA, K., GALETTA, S. L., HARTUNG, H. P., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MARRIE, R. A., MILLER, A. E., MILLER, D. H., MONTALBAN, X., MOWRY, E. M., SORENSEN, P. S., TINTORE, M., TRABOULSEE, A. L., TROJANO, M., UITDEHAAG, B. M. J., VUKUSIC, S., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B. G., REINGOLD, S. C. & COHEN, J. A. 2017. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.

- TOMASI, D. & VOLKOW, N. D. 2011. Association between functional connectivity hubs and brain networks. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 21, 2003-2013.
- TREPEL, M. 2012. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*, München, Elsevier, Urban & Fischer.
- VALVERDE, S., OLIVER, A., ROURA, E., PARETO, D., VILANOVA, J. C., RAMIO-TORRENTA, L., SASTRE-GARRIGA, J., MONTALBAN, X., ROVIRA, A. & LLADO, X. 2015. Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling. *Neuroimage Clin*, 9, 640-647.
- VAN DEN HEUVEL, M. P. & SPORNS, O. 2013. Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 17, 683-696.
- VAN WIJK, B. C. M., STAM, C. J. & DAFFERTSHOFER, A. 2010. Comparing Brain Networks of Different Size and Connectivity Density Using Graph Theory. *PLOS ONE*, 5, e13701.
- WATTS, D. J. & STROGATZ, S. H. 1998. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393, 440-442.
- WHITFIELD-GABRIELI, S. *Neuroimaging Software* [Online]. Cambridge, MA: McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology (MIT). Available: <http://web.mit.edu/swg/software.htm> [Accessed 18.10.2018].
- ZAMORA-LÓPEZ, G., ZHOU, C. & KURTHS, J. 2011. Exploring brain function from anatomical connectivity. *Frontiers in neuroscience*, 5, 83-83.

## Anhang

### I. Die Kurtzke EDSS-Skala <sup>8</sup>

0.0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen Funktionssystemen (FS))
1.0	Keine Behinderung, minimale Abnormalität in einem FS (d.h. Grad I)
1.5	Keine Behinderung, minimale Abnormalität in mehr als einem FS (mehr als einmal Grad 1)
2.0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1)
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1)
3.0	Mäßiggradige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere FS Grad 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS mit Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1), aber voll gehfähig.
3.5	Voll gehfähig, aber mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS im Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere FS Grad 0 oder 1)
4.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein FS Grad 4, übrigen FS Grad 0 oder 1)
4.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrigen FS Grad 0 oder 1)
5.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrigen FS Grad 0 oder 1; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen)
5.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen (FS Äquivalente wie Stufe 5.0)
6.0	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, benötigt Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS Äquivalente: Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 3 plus)
6.5	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen (FS Äquivalente wie 6.0)
7.0	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe

<sup>8</sup> Angelehnt an MARKS, D. 2008. Multiple Sklerose Schweregrad bestimmen. *physiopraxis*, 09, 38-39.; ursprünglich aus dem Englischen: Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis." *Neurology* **33**(11): 1444.

	(FS Äquivalente Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein)
7.5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber kann nicht den ganzen Tag im Rollstuhl verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl (FS Äquivalente wie 7.0)
8.0	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen)
8.5	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich (FS Äquivalente wie 8.0)
9.0	Hilfloser Patient im Bett, kann essen und kommunizieren (FS Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus)
9.5	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS Äquivalente sind Kombinationen von fast lauter Grad 4 plus)
10	Tod infolge MS

## II. Funktionssysteme für die EDSS-Skala<sup>9</sup>

<b>Funktionssystem</b>	<b>Beurteilung von</b>
<b>Pyramidenbahn</b>	Motorik und Willkürbewegungen
<b>Kleinhirn</b>	Bewegungskoordination und Gleichgewicht
<b>Hirnstamm</b>	Funktionen wie Augenbewegungen, Gefühl und Motorik des Gesichts, Schlucken, Sprechen
<b>Sensibilität</b>	Tast- und Vibrationsempfinden
<b>Blasen- und Mastdarmfunktionen</b>	Blasen- und Mastdarmtöhrungsstörungen
<b>Sehfunktion</b>	Sehempfinden
<b>zerebrale Funktionen</b>	Gedächtnis, Konzentration, Stimmung, Kognition
<b>andere Funktionen</b>	Bisher nicht genannter Befunde, die mit der MS zusammenhängen, zum Beispiel Schmerzen oder Einschränkungen des kardiovaskulären Systems

<sup>9</sup> Modifiziert aus [https://igptr.ch/wp-content/uploads/2019/03/pp908\\_Assessment\\_neuro-EDSS\\_v2.pdf](https://igptr.ch/wp-content/uploads/2019/03/pp908_Assessment_neuro-EDSS_v2.pdf); zuletzt aufgerufen am 20.02.2020

<b>Grad 0</b>	normal
<b>Grad 1</b>	abnorme Zeichen ohne Behinderung
<b>Grad 2</b>	leichte Behinderung
<b>Grad 3</b>	mäßige Beeinträchtigungen
<b>Grad 4</b>	ausgeprägte Beeinträchtigungen
<b>Grad 5</b>	völliger Funktionsverlust



## Danksagung

Im Folgenden möchte ich einigen Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei dem Durchführen und Fertigstellen der vorliegenden Dissertation unterstützt haben.

Mein außerordentlicher Dank geht an [REDACTED] für die Möglichkeit der Ausführung dieser Dissertation und für die Überlassung des Themas.

Insbesondere möchte ich mich bei [REDACTED] herzlichst für die stetige und umfassende Betreuung, sehr guten Einweisung und der Hilfe bei der Vorbereitung, Umsetzung und Realisierung, sowie für die Korrektur der vorliegenden Arbeit bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich für die angenehme Zusammenarbeit bei der ganzen Arbeitsgruppe, die mich bei dem Gewinnen der Daten und bei der Auswertung derselben unterstützt haben, insbesondere an [REDACTED] für das Korrekturlesen, an [REDACTED] und an [REDACTED] [REDACTED] für die Unterstützung bei der methodischen Analyse.

Zudem danke ich [REDACTED] für die hervorragende und ausführliche Anweisung und Einarbeitung in die Methodik.

Zu guter Letzt geht ein herzliches Dankeschön an alle Freunde, die mich in vielerlei Hinsicht unterstützt und motiviert haben, insbesondere an [REDACTED] für die grafische Mitwirkung, und ganz besonders an meine wunderbare Familie für ihre Impulse, die Geduld, die Kraft und ihre Aufmerksamkeit bei jeglichen Hürden.