

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

Analyse der Reorganisation von Hirnnetzwerken als Antwort auf repetitive transkranielle  
Magnetstimulation bei Patienten mit Multipler Sklerose

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

Vorgelegt von

Marie Martschenko  
aus Hamburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 10. Februar 2025

gewidmet

meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	i
1. Einleitung .....	1
2. Stand der aktuellen Forschung.....	3
2.1. Multiple Sklerose.....	3
2.1.1 Ätiologie und Epidemiologie .....	3
2.1.2 Pathologie.....	4
2.1.3 klinische Symptomatik und Diagnostik.....	5
2.1.4 Verlaufsformen .....	6
2.1.5 Therapie .....	8
2.2. Bildgebende Verfahren .....	9
2.2.1 Magnetresonanztomographie .....	9
2.2.1.1 Technische Grundlagen .....	9
2.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) .....	10
2.2.3 Bedeutung der MRT für die Multiple Sklerose.....	11
2.2.4 Diffusionsbildgebung („diffusion weighted imaging“).....	14
2.3. Konnektivitätsanalysen in der funktionellen Bildgebung .....	14
2.3.1. Strukturelle Konnektivität.....	14
2.3.1.1 Strukturelle Konnektivität in MS .....	15
2.3.2.Funktionelle Konnektivität.....	15
2.3.2.1. Funktionelle Konnektivität bei MS .....	15
2.3.3. Modularität.....	16
2.3.3.1.Modularität bei MS .....	16
2.3.4. Edge Konnektivität.....	16
2.4. Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	17
2.4.1 technische Grundlagen.....	17
2.4.2 Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Magnetresonanztomographie.....	20
2.4.3 TMS und MS – aktuelle Kenntnisse .....	20
3. Methoden .....	22
3.1 Probanden .....	22
3.2 Ablauf Studienprotokoll .....	23
3.3 Transkranielle Magnetstimulation.....	24
3.4 Datenerfassung MRT .....	25
3.4.1 Preprocessing .....	25
3.5 Funktionelle Konnektivität .....	25
3.6 Edge-time-Series .....	26
3.7 edge Konnektivität (eFC) .....	27
3.8 Modularität.....	28

3.9 Normalized Entropie .....	30
3.10 statistische Analyse .....	31
4. Ergebnisse .....	32
4.1 Funktionelle Konnektivität .....	33
4.2 Edge connectivity .....	35
4.3 Modularität .....	37
4.4 FMRT Aktivität (avgSignals) .....	38
4.5 Normalized Entropie .....	39
4.6 RSS .....	40
5. Diskussion .....	43
5.1 Unterschiede im resting state – pre zustand .....	43
5.2 adaptive oder maladaptive Anpassung? .....	47
5.3 TMS – positive Beeinflussung der Netzwerkeffizienz? .....	48
6. Fazit .....	51
7. Zukünftige Perspektiven .....	52
8. Zusammenfassung .....	54
9. Abstract .....	56
10. Literaturverzeichnis .....	58
11. Abbildungsverzeichnis .....	63
12. Tabellenverzeichnis .....	64
12. Anhang .....	65
13. Danksagung .....	70
14. Lebenslauf .....	71

# Abkürzungsverzeichnis

## B

BOLD-Signals *Blood-Oxygen-Level-Dependent-Signal*

## C

CIS *klinisch isoliertes Syndrom*

## D

DWI *Diffusionsbildgebung*

## E

eFC *edge functional connectivity -  
Kantenkonnektivität*

EMG *Elektromyographie Elektroden*

## F

FA *fraktionale Anisotropie*

FC *funktionelle Konnektivität*

fMRT *funktionelle Magnetresonanztomographie*

## H

HA *high amplitude*

HC *gesunde Kontrollgruppe*

HF *high frequency*

## L

LA *low amplitude*

LF *low frequency*

LTD *Langzeitdepression*

LTP *Langzeitpotenzierung*

## M

MEP *motorisch evozierte Potentiale*

MRT *Magnetresonanztomographie*

MS *Multiple Sklerose*

## P

PC *Partizipationskoeffizient*

PCnorm *normalisierter Partizipationskoeffizient*

PPMS *primär progressive Multiple Sklerose*

## R

RRMS *schubförmig remittierende Multiple Sklerose*

rsFC *funktionelle Konnektivität im Ruhezustand*

RSS *root sum square*

rTMS *repetitive transkranielle Magnetstimulation*

## S

SPM *statistical parametric mapping*

SPMS *sekundär progressive Multiple Sklerose*

## T

TE *Echozeit*

TMS *transkranielle Magnetstimulation*

TR *Repetitionszeit*

## Z

ZNS *zentrales Nervensystem*

# 1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS{ XE "MS" \t "*Multiple Sklerose*" }) ist eine immunvermittelte, entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems. Diese stellt die häufigste neuroinflammatorische Erkrankung bei jungen Erwachsenen dar und befindet sich seit Jahren auf dem Vormarsch (Chard, Alahmadi et al. 2021).

MS ist gekennzeichnet durch die Demyelinisierung von Nervenfasern, die Hirnregionen verbinden, und die Bildung von Läsionen im zentralen Nervensystem. Diese Störungen stehen in Zusammenhang mit einer Vielzahl von körperlichen und kognitiven Symptomen. Die Erforschung der Konnektivität des Gehirns bei MS zielt daher auf, kritische Fragen darüber zu beantworten, wie Veränderungen der neuralen Verbindungen zum Fortschreiten der Krankheit und ihren verschiedenen klinischen und kognitiven Erscheinungsformen beitragen. (Groppa, Gonzalez-Escamilla 2021) Die Bewertung der MS-bedingten Veränderungen in der Kommunikation der Hirnregionen kann den Weg zur Entwicklung personalisierter, gezielterer Interventionsstrategien und Therapien ebnen, um die Lebensqualität von Menschen mit MS zu verbessern.

Die axonale Demyelinisierung bei MS macht die Nervenzellen anfälliger für spontane Zündungen, was zu einer Hyperexzitabilität führt. Dank moderner bildgebender Verfahren wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT{ XE "fMRT" \t "*funktionelle Magnetresonanztomographie*" }) und transkranielle Magnetstimulation (TMS) konnten die Forscher diese Übererregbarkeitsmuster genauer untersuchen. Leider, ob die im Krankheitsverlauf zu beobachtende Umstrukturierung der Netzwerkbeziehungen durch eine nicht-invasive Neuromodulation, wie z.B. TMS, beeinflusst werden kann, die dazu beitragen könnte, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, ist noch unbekannt. (Groppa, Gonzalez-Escamilla 2021) Ebenso, ob sich die Beziehungen zwischen den verschiedenen Regionen verstärken oder vermindern und ob sich darauf Einfluss nehmen lässt, um so den Krankheitsverlauf zu verlangsamen (Lashkari, Davoodi-Bojd et al. 2021).

Mithilfe der Magnetresonanztomographie lassen sich die anatomischen und strukturellen Veränderungen im Gehirn bei MS Erkrankten seit jeher gut darstellen und so stets neue Erkenntnisse gewinnen. Seit Jahren hat die fMRT{ XE "fMRT" \t "*funktionelle Magnetresonanztomographie*" } hierbei immer mehr an Bedeutung gewonnen. Das fMRT bietet die Möglichkeit, die Aktivität des Gehirns mittels Veränderungen des Blood-Oxygen-Level-Dependent-Signals (BOLD-Signals{ XE "BOLD-Signals" \t "*Blood-Oxygen-Level-Dependent-Signal*" }) mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu bewerten (Wang, Zuo et al. 2010) (soares et al 2016). Die aktuelle Forschung an MS versucht das Wissen um dieses Phänomen nun zu nutzen, um die Netzwerkveränderungen des Gehirns im Vergleich mit Gesunden zu

untersuchen. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse in den Unterschieden zwischen Gesunden und Erkrankten können zum weiteren Verständnis des Krankheitsbildes sowie des Verlaufes der MS beitragen und damit auch die Entwicklung neuer Therapieoptionen möglich machen. Ein Fokus der aktuellen Forschung liegt hier vor allem auf der funktionellen Konnektivität (FC{ XE "FC" \t "*funktionelle Konnektivität*" }) und ihrer Veränderungen und/oder Anpassungen bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden, sowie ihre stetige Entwicklung im Krankheitsverlauf. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Konnektivität, die Modularität (beschreibt die Fähigkeit eines Netzwerkes sich in Gemeinschaften zu organisieren (Newman 2006), wird im folgenden Kapitel noch genauer erläutert) sowie die Aktivität zwischen Patienten und Gesunden Unterschiede aufzeigt. Genauer gesagt kam es zu einer Zunahme der lokalen Konnektivität und einer Verminderung der weitreichenden Verbindungen sowie zu einer dadurch bedingten Zunahme der Modularität, welche sich als Stärkung der lokalen Verbindungen durch die Abnahme der weitreichenden Pfade erklären lassen könnte (Fleischer, Gröger et al. 2017, Fleischer, Radetz et al. 2019). Auch die Aktivität von Neuronen, besonders um Läsionsorte gelegen, zeigt sich in fMRT Studien erhöht. Dies interpretiert man als eine der Demyelinisierung geschuldete Anpassung an die verminderten Nervenleitungs Kapazitäten (Chiaravalloti, Genova et al. 2015). Ebenfalls wurde angenommen, dass die Veränderungen der Konnektivität bei Patienten mit der Hirnatrophie, der Verschlechterung von Nervenleitungen der weißen Substanz und der Läsionslast zusammenhängen (Lashkari, Davoodi-Bojd et al. 2021).

Ein neuer Ansatz beschäftigt sich mit der sog. Edge functional Connectivity, in welcher Hirnnetzwerke nicht als Knoten, sondern als Kanten angesehen werden. Edge Connectivity ermöglicht eine Moment-zu-Moment-Bewertung wie stark zwei Knoten miteinander kommunizieren und ob sie Kofluktuationen aufzeigen (Faskowitz, Esfahlani et al. 2020). Dieser Ansatz steht noch ganz am Anfang der jetzigen Forschung wurde jedoch noch nicht auf die MS angewendet.

In der in dieser Arbeit beschriebenen Studie gilt es die Forschung an TMS, MS und Konnektivität zu kombinieren. Darüberhinaus sollen die Unterschiede in den Hirnnetzwerkstrukturen zwischen an Multipler Sklerose Erkrankten und einer gesunden Kontrollgruppe (HC{ XE "HC" \t "*gesunde Kontrollgruppe*" }) mit Hilfe des fMRTs im Hinblick auf Konnektivität, Aktivität und Modularität untersucht werden. In einem zweiten Schritt gilt es die Veränderungen in diesen Netzwerken nach der Behandlung mit der repetitiven TMS rTMS{ XE "rTMS" \t "*repetitive transkranielle Magnetstimulation*" } (wird im Kapitel 2.4.1 genauer erläutert) jeweils für zwei Stufen der Stimulation (erregende Stimulation mit 5Hz und hemmende Stimulation mit 1Hz), jeweils innerhalb der Gruppen sowie untereinander zu untersuchen.

Ziel ist es dabei herauszufinden, ob sich mithilfe der TMS Modulationen in der MS bedingten FC, Modularität und Aktivität der Netzwerke bewirken lassen und ob sich diese mit Hilfe weiterer Forschung als Behandlungsmöglichkeit der MS etablieren lässt.

## 2. Stand der aktuellen Forschung

Im folgenden Abschnitt soll der aktuelle Forschungsstand für diese Studie vorgestellt werden. Hier gilt es zunächst auf die Erkrankung Multiple Sklerose einzugehen und anschließend die Magnetresonanztomographie, die transkranielle Magnetstimulation sowie den derzeitigen Kenntnisstand in den Netzwerkwissenschaften vorzustellen.

### 2.1. Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS), auch Encephalitis disseminata genannt, ist die am häufigsten auftretende immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS{ XE "ZNS" \t "zentrales Nervensystem" }) bei jungen Erwachsenen (Hemmer 2021). Beschrieben wurde sie erstmals im 19. Jahrhundert von dem französischen Neurologen Charcot. Im anschließenden Abschnitt soll ein kurzer Überblick über die Epidemiologie, Ätiologie, Symptomatik, Diagnostik sowie Therapie der Multiplen Sklerose gegeben werden.

#### 2.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose ist die am häufigsten auftretende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems und wird mit einer Inzidenz von 16-18 / 100.000 Einwohner in Deutschland angegeben (Holstiege, Steffen et al. 2017, Dobson and Giovannoni 2019, Hemmer 2021). Im Jahre 2015 litten in Deutschland ca. 220.000 bis 230.000 Menschen an MS. Im Vergleich zum Jahre 1997 mit ca. 120.000 Erkrankten stellt dies einen deutlichen Anstieg dar (Hemmer 2021). Das Prädilektionsalter der MS liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei Frauen zwei- bis dreimal häufiger erkranken als Männer (Hacke 2016).

Die MS ist zunehmend eine globale Erkrankung. Hierbei ist zu beobachten, dass ihre Prävalenz auf der nördlichen Halbkugel mit steigendem Breitengrad zunimmt und ihre Häufigkeit in den westlichen Ländern am größten ist. (Agüera, Caballero-Villarraso et al. 2020) Die zugrundeliegende Ursache der MS ist bisher ungeklärt. Es wird eine Verbindung mit dem Epstein-Barr-Virus, Rauchen (Hacke 2016) und Vitamin D, sowie ein genetischer

Zusammenhang angenommen (Dobson and Giovannoni 2019).

### 2.1.2 Pathologie

Trotz intensiver Forschung ist der Pathomechanismus der MS noch nicht vollständig geklärt. Charakterisiert ist die Erkrankung durch Demyelinisierung, Gliosis, neuro-axonale Schädigung und diffuse Entzündung. Man geht bis heute von einem autoimmunen Geschehen aus unter hauptsächlichlicher Beteiligung autoreaktiver T-Zellen sowie B- und myeloischer Zellen (Stampanoni Bassi, Buttari et al. 2020).

Obwohl die Pathologie der MS noch nicht abschließend geklärt ist sind charakteristische pathologische Merkmale periventrikuläre entzündliche Läsionen, die zu demyelinisierenden Plaques führen (Dobson and Giovannoni 2019). In diesen entzündlichen Infiltraten findet man T-Lymphozyten, welche vor allem MHC-Klasse-1 gebundene CD8+ T-Zellen sind. Ebenfalls liegen B-Zellen und Plasmazellen vor, jedoch in geringerer Zahl. Als Folge dieser entzündlichen Läsionen kommt es zu Oligodendrozytenschäden und damit verbundener Demyelinisierung (Dobson and Giovannoni 2019). Im Verlauf der Erkrankung kommt es dann zu strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen in der weißen sowie grauen Hirnsubstanz (Lashkari, Davoodi-Bojd et al. 2021), wobei die Entmarkungen der Neurone vor allem in der weißen Substanz auftreten (Hacke 2016). Durch den Verlust der Markscheiden ist die Nervenleitung über die Axone erschwert oder nahezu unmöglich. Entzündliche Läsionen oder auch Plaques die diffus im Hirn auftreten können, zeigen sich vor allem um die Ventrikel gelegen. Je größer die Läsion desto wahrscheinlicher kommt es zu Funktionsstörungen. Dementsprechend können kleine Läsionen auch stumm verlaufen und nur im MRT entdeckt werden (Hacke 2016).

Bei allen Erkrankten lässt sich im Laufe der Zeit eine Atrophie der weißen sowie der grauen Substanz nachweisen. Sie tritt früh im Krankheitsverlauf auf und übersteigt deutlich die altersgerechte Atrophie mit 0,5-1,35% pro Jahr (Andravizou, Dardiotis et al. 2019).

Aktuelle Studien zeigen einen Anstieg der Aktivität sowie funktioneller Konnektivität von Neuronen, vor allem um die Region der Läsionen auftretend. Dies wird als eine Anpassung der Netzwerke an die Verluste der Nervenleitung gesehen (Chiaravalloti, Genova et al. 2015). Hierunter fällt auch die Rekrutierung weiterer Regionen. Diese Anpassung kann jedoch als adaptiv oder maladaptiv angesehen werden, je nach Progression der Erkrankung. Es ist davon auszugehen, dass zu Beginn der Erkrankung eine Erhöhung der Konnektivität als Kompensation der degenerativen Veränderungen zu betrachten ist, bis der Grad der Erkrankung soweit fortgeschritten ist, dass diese Kompensation nicht mehr aufrechtzuerhalten

ist und es zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommt (Nasios, Messinis et al. 2018). Auch bei der Modularität kommt es zu einer Erhöhung. Hier bewiesen Fleischer et. Al 2017 einen Anstieg der Modularität innerhalb eines Jahres bei Patienten. Dies deutet auf eine kortikale Reorganisation in Richtung einer Struktur mit stärkeren intramodularen Verbindungen und erhöhter lokaler Homogenität hin (Fleischer, Koirala et al. 2019, Welton, Constantinescu et al. 2020).

### 2.1.3 klinische Symptomatik und Diagnostik

Die Symptomatik der MS zeigt sich in einer vielseitigen Klinik. Dies lässt sich zurückführen auf die multifokalen ZNS-Läsionen (Hemmer 2021), gekennzeichnet durch Entzündung, Entmarkung, axonale Schädigung und reaktive Gliose (Stadelmann-Nessler, van der Meer et al. 2022). Als typische Symptome gelten mit einer Häufigkeit von bis zu 70% der Betroffenen besonders kognitive Defizite und unter anderem spastische Paresen, Doppelbilder, Parästhesien und Gangataxien (Köhler and Hoffmann 2022).

Die Diagnose der MS stützt sich auf diese klinischen Symptome und den Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination von Läsionen im ZNS. Hierbei ist die MS eine Ausschlussdiagnose. Voraussetzung ist also, dass Differentialdiagnosen wie z.B. vaskuläre Erkrankungen, systemische Erkrankungen oder auch Infektionen ausgeschlossen werden können (Dobson and Giovannoni 2019).

Seit 2001 basiert die Diagnose auf den McDonald Kriterien, welche es erlauben die MS rein klinisch oder mithilfe von paraklinischen Befunden zu diagnostizieren (s. Abbildung 1). Hierbei steht die Magnetresonanztomographie im Vordergrund. Seit der Überarbeitung der Kriterien 2017 kann der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden den MRT-basierten Nachweis der zeitlichen Dissemination ersetzen.

Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS:

Zahl der Schübe	objektive Läsionen	zusätzlich erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine
2 oder mehr	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion oder DIS-MRT*
1	2 oder mehr	DIT: weiterer Schub oder DIT-MRT** oder OKB
1	1	DIS und DIT

DIS: räumliche Dissemination („dissemination in space“)

DIT: zeitliche Dissemination („dissemination in time“)

OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden

\*DIS-MRT: mind. eine T2-hyperintense Läsion<sup>#</sup> in mind. 2 von 4 Arealen<sup>##</sup>:  
periventrikulär, kortikal/juxtakortikal<sup>###</sup>, infratentoriell, spinal

\*\*DIT-MRT: simultaner Nachweis KM-aufnehmender und nicht KM-aufnehmender Läsionen<sup>#</sup>  
oder eine neue T2-hyperintense Läsion<sup>#</sup> in einem Folge-MRT

<sup>#</sup>symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen  
<sup>##</sup>sogenannte Swanton-Kriterien (verwendet seit McDonald-Kriterien 2010)  
<sup>###</sup>juxtakortikal: Läsion im Marklager, die den Kortex erreicht/berührt

Kriterien für die Diagnose einer primär progredienten MS:

Klinische Progression über *mindestens 1 Jahr* (prospektiv oder retrospektiv)  
und zwei der folgenden Kriterien:

- mind. eine T2-hyperintense Läsion<sup>#</sup> in mindestens einem der Areale periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell
- mind. zwei T2-hyperintense Läsionen<sup>#</sup> spinal
- Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden

<sup>#</sup>symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen

Abbildung 1: McDonald Kriterien aus Thompson et al. 2018

## 2.1.4 Verlaufsformen

Die MS lässt sich je nach klinischem Muster in drei grobe Verlaufsformen unterteilen (Lublin, Reingold et al. 2014, Flachenecker and Zettl 2022):

- Schubförmig remittierende MS (RRMS{ XE "RRMS" \t "schubförmig remittierende Multiple Sklerose" })  
definiert als klare Krankheitsschübe mit vollständiger Remission oder mit Restdefiziten nach der Genesung, wobei zwischen den Schüben keine Krankheitsprogression zu verzeichnen ist (s. Abbildung 2).
- Primär progressive MS (PPMS{ XE "PPMS" \t "primär progressive Multiple Sklerose" })  
definiert durch eine progrediente Verschlechterung der Krankheit von Beginn an, wobei gelegentliche Plateaus und vorübergehende geringfügige Verbesserungen möglich sind (s. Abbildung 3).
- Sekundär progressive MS (SPMS{ XE "SPMS" \t "sekundär progressive Multiple Sklerose" })  
definiert durch einen anfänglichen schubförmigen Verlauf mit anschließender

progressiver Verschlechterung der Krankheit (s. Abbildung 4).

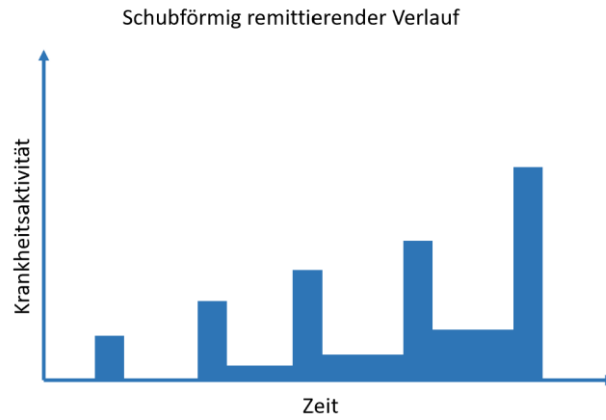


Abbildung 2: schubförmig remittierender Verlauf

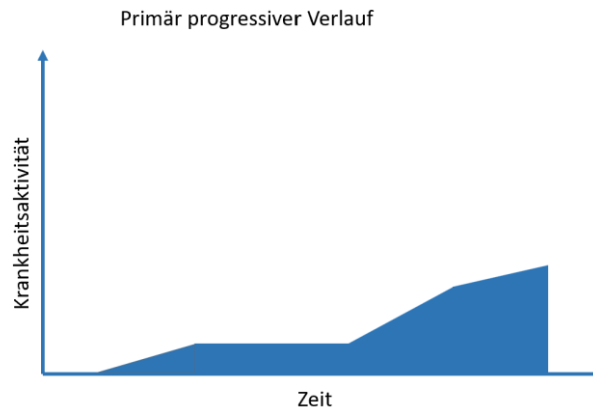


Abbildung 3: primär progressiver Verlauf

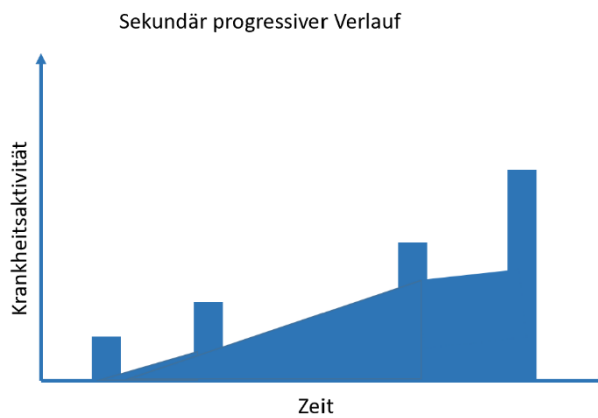


Abbildung 4: sekundär progressiver Verlauf

Diese Klassifikation wurde 2013 überarbeitet und um das klinisch isolierte Syndrom (CIS{ XE "CIS" \t "klinisch isoliertes Syndrom" }) erweitert. Dieses gilt als erste klinische Präsentation einer

Krankheit, die Merkmale einer entzündlichen Demyelinisierung aufweist, jedoch noch nicht die Kriterien für die Diagnose einer MS erfüllt (Lublin, Reingold et al. 2014).

Eine weitere Ergänzung liegt in der zusätzlichen Differenzierung der „Aktivität“ und „Progression“ der oben genannten Verlaufsformen. Auf diese Weise können diese zusätzlich in „aktiv/nicht aktiv“ und „progredient/nicht progredient“ eingeteilt werden. Dabei versteht man unter „Aktivität“ das Auftreten von Schüben und/oder MRT Aktivität und unter „Progression“ eine schubunabhängige objektive Verschlechterung des Krankheitsverlaufes (Hemmer 2021).

### 2.1.5 Therapie

Eine kurative Therapie der MS ist zum derzeitigen Forschungsstand nicht möglich. So ist das Ziel der Therapie das Erreichen „keiner erkennbaren Krankheitsaktivität“ (NEDA) und eine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz (Dobson and Giovannoni 2019).

Man unterscheidet die kurzzeitige Therapie eines akuten Schubes von der vorbeugenden Therapie, im Sinne einer Dauertherapie.

#### Schubtherapie

Zur Therapie eines akuten Schubes gilt als Standard die mehrtägige hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden (Methylprednisolon) (Hemmer 2021). Dies beschleunigt die Rückbildung der Symptome und verkürzt die Dauer der Schübe (Hacke 2016).

Sollte die Glukokortikoidgabe nicht den gewünschten Effekt erzielen, so lässt sich die Therapie auf die Plasmapherese bzw. Immunadsorption eskalieren.

#### Dauertherapie

Die dauerhafte Therapie der MS hat in den letzten Jahren einen stetigen Fortschritt erfahren, vor allem durch die ständige Weiterentwicklung von Immunmodulatoren und Immunsuppressiva.

Eines der ersten zugelassenen Medikamente in den 90er Jahren waren die Beta-Interferone, die erstmals einen positiven Effekt auf den Verlauf bewirkten.

Seitdem sind in den letzten Jahren viele neue Medikamente auf den Markt gebracht worden, welche an verschiedenen Punkten der Pathogenese der MS ansetzen. Zu den am häufigsten verwendeten Immuntherapeutika gehören hierbei Dimethylfumarat, Natalizumab (ein monoklonaler Antikörper) und auch weiterhin die Betainterferone (Hemmer 2021).

Angeschlossen an diese beiden Therapien ist die symptomatische Therapie. Das Ziel dieser ist es, die bestmögliche Lebensqualität zu erreichen und dem Patienten den höchstmöglichen Grad an Selbstständigkeit zu ermöglichen.

Desweiteren dient sie dazu, Komplikationen, unerwünschte Nebenwirkungen und

Langzeitwirkungen zu vermeiden.

Hierzu gehören unter anderem Ergo-, Physio-, Psycho-, oder auch Sprechtherapie.

## 2.2. Bildgebende Verfahren

### 2.2.1 Magnetresonanztomographie

#### 2.2.1.1 Technische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT{ XE "MRT" \t "Magnetresonanztomographie" }) ist ein bildgebendes Verfahren, welches es ermöglicht, ohne ionisierende Strahlung Schnittbilder in verschiedenen Raumebenen (transversal, sagittal, koronar) anzufertigen (Zechmann, Biedenstein et al. 2019). Sie beruht auf dem physikalischen Prinzip des Kernspins. Das Prinzip besagt, dass Atomkerne, welche eine ungerade Anzahl von Protonen oder Neutronen enthalten, einen eigenen Drehimpuls (oder Kernspin) besitzen (Vogl, Reith et al. 2011, Weishaupt, Köchli et al. 2014). Im klinischen Zusammenhang spielt hierbei das Wasserstoffatom eine bedeutende Rolle, da es nur ein Proton und eine große Häufigkeit im menschlichen Gewebe besitzt (Schick 2007, Schneider and Fink 2013, Weishaupt, Köchli et al. 2014). Der Kernspin der einzelnen Wasserstoffatome führt zu jeweils einem schwachen Magnetfeld. Diese liegen dann ungeordnet im menschlichen Körper vor. Setzt man den menschlichen Körper nun einem starken externen Magnetfeld aus, wie es in der MRT der Fall ist, so richten sich die magnetischen Dipole entlang der Feldlinien dieses Magnetfeldes aus - in paralleler oder antiparalleler Richtung (Bartenstein 2017, Zechmann, Biedenstein et al. 2019). Diese Bewegung entlang des äußeren Magnetfeldes nennt man Präzessionsbewegung, die Frequenz dieser Bewegung nennt man die Larmorfrequenz, welche proportional zur Stärke des Magnetfeldes ist (Weishaupt, Köchli et al. 2014, Bartenstein 2017). In einem klinischen MRT liegt die Stärke des Magnetfeldes zwischen 1,5 und 3 Tesla, wobei 1T in etwa der 20.000fachen Feldstärke des Erdmagnetfeldes entspricht (Schick 2007).

Um ein Bild im MRT zu erzeugen müssen die Protonen erst noch angeregt werden. Dies erfolgt mittels Hochfrequenzimpuls. Dieser synchronisiert die Präzessionsbewegung der Protonen. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses kehren die Protonen wieder in ihren Grundzustand zurück. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Hierbei findet zeitgleich eine Rückkehr in die Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) unter Abgabe der zuvor aufgenommenen Energie statt, sowie eine Dephasierung der Präzessionsbewegung (Querrelaxation) ohne Energieabgabe (Bartenstein 2017).

Die Längsrelaxation wird mittels der Zeitkonstante T1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit) und die Querrelaxation mittels der Zeitkonstante T2 (Spin-Spin-Relaxationszeit) angegeben. Man spricht hier von T1- oder T2-gewichteten Bildern (Zechmann, Biedenstein et al. 2019). Ein Gewebe mit kurzer T1 Relaxationszeit ist Fett; Wasser hingegen hat eine lange T1-

Relaxationszeit, in der T2 Relaxationszeit verhält es sich genau andersherum (Kahl-Scholz and Vockelmann 2017).

Die Zeit zwischen zwei Anregungen bezeichnet man als Repetitionszeit ( $TR$  { XE "TR" \t "Repetitionszeit" } ), die Zeit zwischen Anregung und Signalecho als Echozeit ( $TE$  { XE "TE" \t "Echozeit" } ). Diese beiden bestimmen zusammen mit den Gewebeparametern (Protonendichte, T1, T2) die Signalintensität und damit den Bildkontrast. In einem wie oben erwähnten T1-gewichteten (T1w) Bild wird eine kurze Repetitionszeit und Echozeit gewählt, wobei ein T2 gewichtetes (T2w) Bild durch eine längere TR und TE charakterisiert ist. T1w Bilder dienen der Darstellung der Hirnstruktur. Mit dieser lässt sich unter anderem die Hirnatrophie und Integrität gut messen. T2w Bilder dienen vor allem der Darstellung von Ödemen und Ergussbildungen oder auch der Läsionen bei MS erkranktem Hirngewebe. Weitere Formen sind die Fast-Spin-Echo-Sequenz und die FLAIR-Sequenz (Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery). Anhand dieser lassen sich Läsionsorte, welche sich signalreich also hyperintens im Hirngewebe darstellen, am sensitivsten nachweisen.

### 2.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Seit ca. 20 Jahren werden Forschungen am Gehirn mittels fMRT durchgeführt. Dieses Verfahren hat dazu beigetragen ein detailliertes Verständnis der kortikalen und subkortikalen zerebralen Netzwerke bei neurologisch defizienten Patienten zu erlangen (Schneider and Fink 2013). Hierbei wird versucht, Hirnregionen zu identifizieren, welche auf einen äußeren Stimulus, wie z.B. visuelle oder auditorische Reize reagieren.

Das Verfahren des fMRT macht sich den sogenannten BOLD-Effekt zunutze. Diesem liegt zugrunde, dass eine erhöhte neuronale Aktivität mit einem erhöhten lokalen zerebralen Blutfluss und Veränderungen der Sauerstoffkonzentration zusammenhängt. Der BOLD Kontrast ergibt sich aus der Veränderung des die Erythrozyten umgebenden Magnetfeldes, in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt des Hämoglobins. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und lässt sich somit nicht vom Hirngewebe unterscheiden. Liegt es jedoch desoxygeniert vor, so hat es vier ungepaarte Elektronen und wird stark paramagnetisch. Dieser Paramagnetismus führt zu lokalen Gradienten im Magnetfeld und zu einer Verminderung des MR-Signals (Glover 2011, Weishaupt, Köchli et al. 2014). Im endgültigen MRT Bild wird eine neuronale Aktivität jedoch mit einer Erhöhung des MR-Signals detektiert. Dies ergibt sich dadurch, dass wie oben beschrieben eine Aktivierung der Neurone zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf führt und somit zu einem reaktiven erhöhten regionalen Blutfluss, um den Sauerstoffverbrauch zu kompensieren. Am deutlichsten sieht man diesen Effekt in einer T2-gewichteten Aufnahme. Diese Signaländerung benötigt in etwa einen Zeitrahmen von mehreren Sekunden, sodass die fMRT eine hohe räumliche Auflösung, jedoch nur eine

begrenzte zeitliche Auflösung bietet (Filippi and Rocca 2013, Farahani, Karwowski et al. 2019). Das fMRT wird vor allem aufgabenverknüpft angewendet.

Ein neuerer Ansatz in der fMRT ist die Messung des BOLD Effektes im sogenannten „resting-state“, sprich Ruhezustand des Gehirns. Diese Messung wird in Abwesenheit von äußeren Reizen und ohne explizite Aufgaben durchgeführt und soll regionale Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnregionen, die auf einer Korrelation niederfrequenter BOLD-Schwankungen beruht erfassen.

### 2.2.3 Bedeutung der MRT für die Multiple Sklerose

Die Magnetresonanztomographie hat sich seit ihrer Entdeckung als wesentliches Instrument zur Unterstützung der Diagnosefindung, der Langzeitüberwachung, der Bewertung des Ansprechens auf Therapie und der wissenschaftlichen Forschungen bei Multiple Sklerose etabliert.

Die T2-FLAIR Sequenz ermöglicht die Identifizierung von MS Läsionen im Sinne eines hyperintensiven Erscheinungsbildes (Abbildung 5d). Zu den am häufigsten verwendeten Sequenzen gehören hierbei die stark gewichtete T2 Fast-Spin-Echo-Sequenz und die FLAIR-Sequenz, da sie am empfindlichsten für die Erkennung von Läsionen im Hirngewebe sind.

Gesund

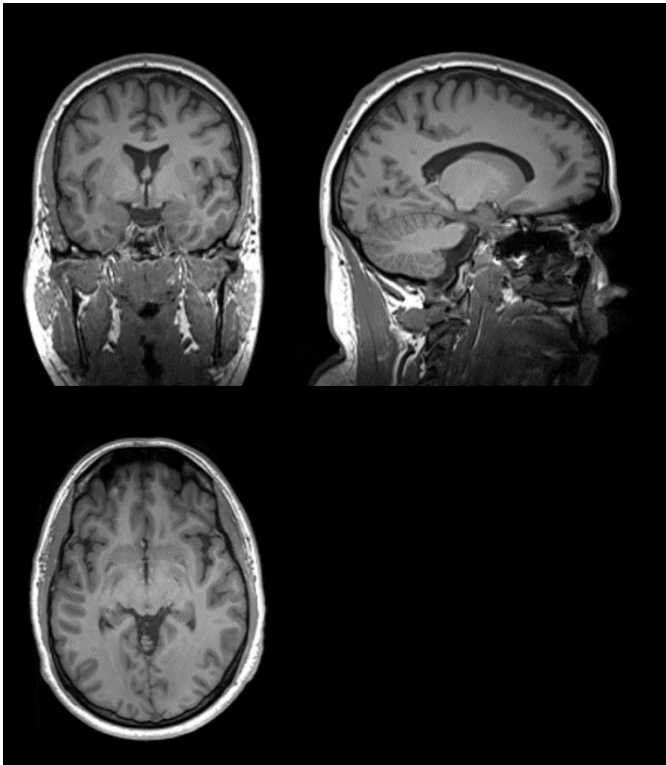


Abbildung 5a: T1 Messung

MS Patient

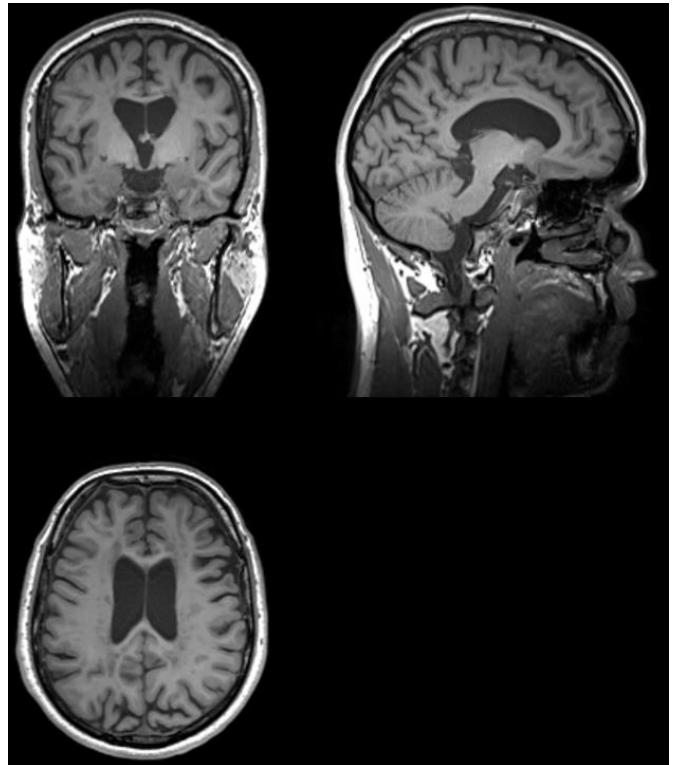


Abbildung 5b: T1 Messung beim MS Patienten

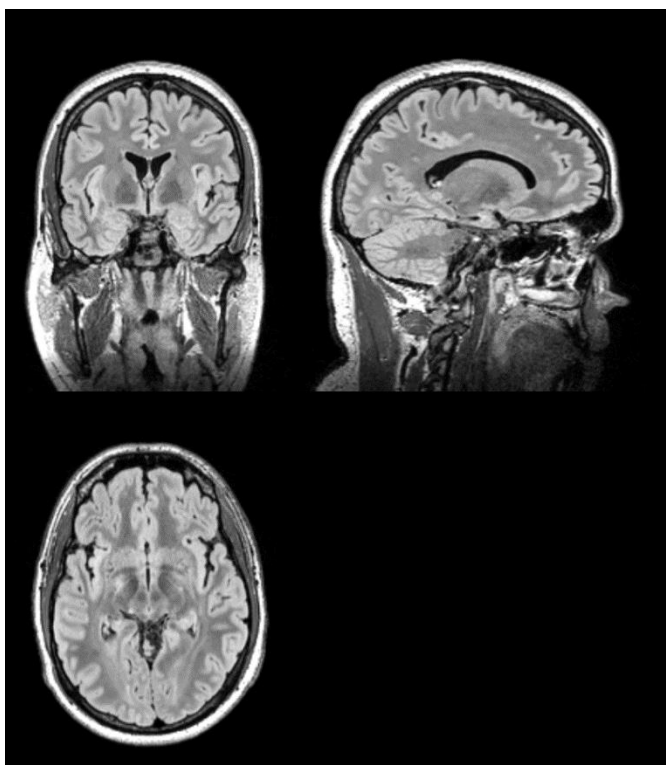


Abbildung 5c: T2-FLAIR Messung

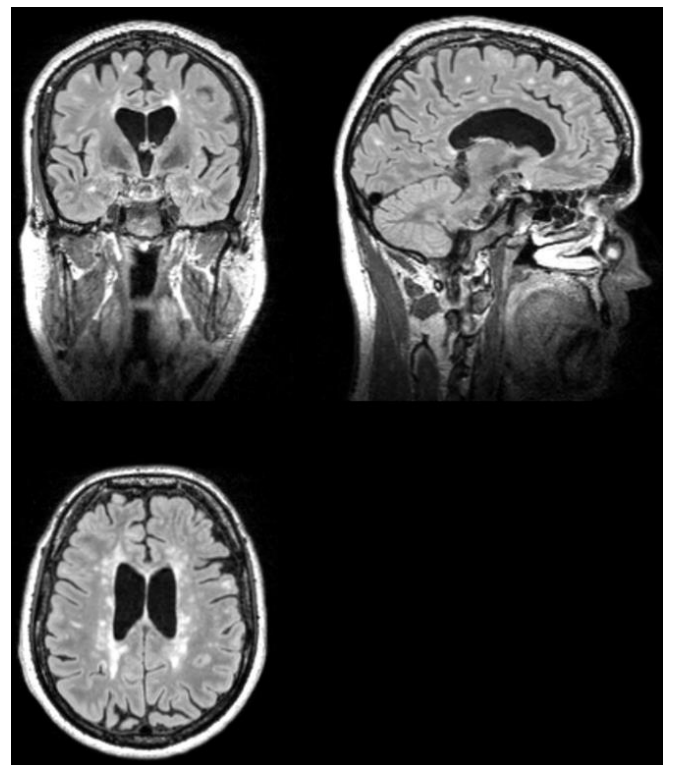
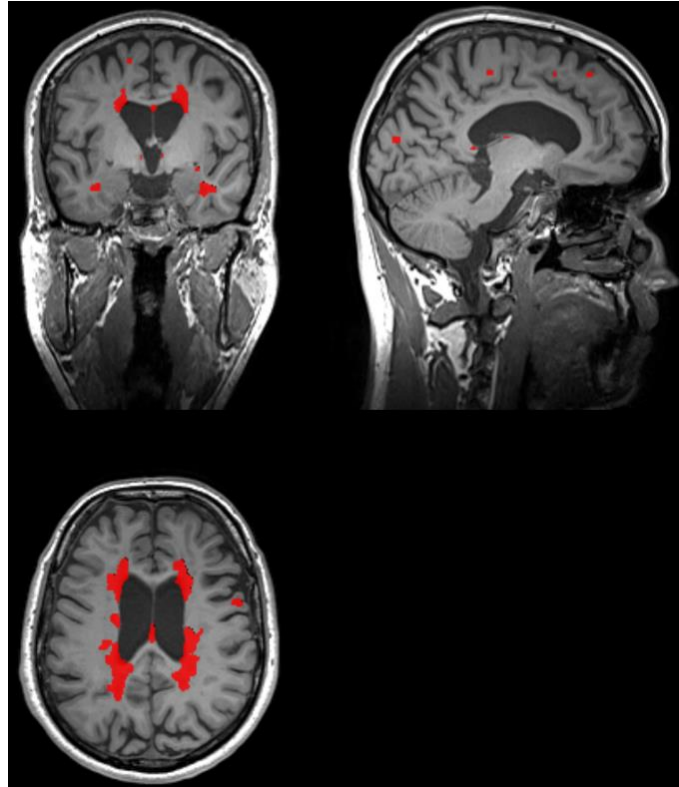


Abbildung 5d: T2-FLAIR Messung beim MS Patienten



*Abbildung 5e: Läsionen Darstellung: durch übereinanderlegen der Bilder lassen sich Abweichungen genau darstellen und farblich hervorheben*

T1w Sequenzen hingegen werden im klinischen Alltag genutzt um pathologische Prozesse wie Demyelinisierung und Axonverlust darzustellen (Abbildung 5b). Dies zeigt sich im entstandenen MR-Bild als hypointenser Bereich. Abbildung 5a-e zeigt die Gegenüberstellung der Sequenzen bei einem Gesunden und einen MS Erkrankten. Abbildung 5e verdeutlicht dann die Läsionen durch farbliche Hervorhebung eben jener.

Mit diesen beiden herkömmlichen MRT Sequenzen (T1w, T2-FLAIR) ergibt sich also eine hohe Sensitivität bei der Identifizierung von MS Läsionen, jedoch eine geringe Spezifität um die genaue Pathologie dahinter zu bestimmen.

In verschiedenen Studien zeigte sich ebenfalls, dass die Anzahl und Größe der Läsionen nur schwach mit dem aktuellen klinischen Status korrelierte (Hemond and Bakshi 2018).

Mit der ständigen Weiterentwicklung des MRTs und der Entdeckung des fMRTs zeigten sich in diversen Studien durchweg funktionelle kortikale Veränderungen, wie eine veränderte Rekrutierung von Regionen für bestimmte Aufgaben, welche normalerweise nicht für die Ausführung dieser nötig wären. Desweiteren zeigte sich auch eine zusätzliche Rekrutierung von Bereichen sowie eine veränderte Konnektivität (Filippi and Rocca 2013).

Mit der fMRT ergab sich also die Möglichkeit, neben strukturellen und pathologischen Veränderungen auch funktionelle Veränderungen des Gehirns nachzuweisen sowie einen

Einblick in die Korrelation klinischer Metriken mit Reorganisation, Plastizität und funktioneller Reserve in MS-Patienten zu bekommen (Mahajan and Ontaneda 2017).

#### 2.2.4 Diffusionsbildgebung („diffusion weighted imaging“)

Eine Weiterentwicklung des klassischen MRTs liegt in der Diffusionsbildgebung (DWI{ XE "DWI" \t "Diffusionsbildgebung" }).

Mithilfe der DWI wird versucht speziell den Faserverlauf der weißen Substanz des Gehirns und damit die Interaktion zwischen verschiedenen Hirnregionen abzubilden. Kurz gesagt die Traktographie der weißen Hirnsubstanz. Hierfür macht sich die DWI die Ausbreitungseigenschaften von Wassermolekülen im Hirngewebe zunutze. Bei intakten Nervenfasern lässt sich die in eine bestimmte Richtung eingeschränkte Bewegung von Wassermolekülen in Form von Signalunterschieden gegenüber dem umliegenden Hirngewebe darstellen (Schneider and Fink 2013).

Dieses Bildgebungsverfahren macht man sich vor allem in der Darstellung für die strukturelle Konnektivität zunutze (Weishaupt, Köchli et al. 2014). Dies ist besonders bei neurologischen Erkrankungen von Interesse, um ein umfassenderes und detaillierteres Verständnis funktioneller zerebraler Systeme und ihrer Rollen bei der Entstehung, Symptomatologie und Verlauf der Erkrankungen zu gewinnen (Schneider and Fink 2013).

### 2.3. Konnektivitätsanalysen in der funktionellen Bildgebung

Das menschliche Gehirn stellt sich als ein komplexes Netzwerk aus miteinander verknüpften und interagierenden Regionen dar. Die Netzwerkwissenschaft beschäftigt sich mit genau diesen Verknüpfungen und ermöglicht es, diese im Hinblick auf nicht pathologische und pathologische Veränderungen bei Gesunden und Erkrankten zu untersuchen.

Die ständige Weiterentwicklung der funktionellen Bildgebung ermöglicht es, die Veränderungen der Konnektivität im Gehirn zu untersuchen.

Dabei unterscheidet man verschiedene Arten der Konnektivität: strukturelle, funktionelle, effektive und in neuesten Forschungsansätzen auch die Kantenkonnektivität (edge connectivity).

#### 2.3.1. Strukturelle Konnektivität

Die strukturelle Konnektivität beschreibt die anatomische neuronale Verknüpfung verschiedener Hirnregionen. Sie kann mittels Traktographie von DWI Daten gemessen werden.

Die DWI misst die zufällige Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe und rekonstruiert so

die Fasergeometrie der weißen Substanz im Gehirn durch die Bewegung der Wassermoleküle entlang der Axone. Unter der Annahme, dass die Richtungsabhängigkeit der Wasserdiffusion die zugrunde liegende Organisation der weißen Substanz widerspiegelt, können diese Stromlinien zwischen zwei Bereichen als diffusionsbasierte strukturelle Konnektivität angesehen werden (Straathof, Sinke et al. 2019).

#### 2.3.1.1 Strukturelle Konnektivität in MS

Aufgrund der früh im Krankheitsverlauf auftretenden weißen Hirnläsionen kommt es bei der MS direkt zu Beeinträchtigungen in der strukturellen Konnektivität. Durch die Demyelinisierung und die inflammatorischen Prozesse lässt sich dies mittels DTI nachweisen, da die Diffusion der Wassermoleküle nicht mehr definiert entlang der Nervenfasern stattfindet, sondern diffuser wird und sich so das Signal in der Bildgebung verschlechtert.

#### 2.3.2. Funktionelle Konnektivität

Die funktionelle Konnektivität (FC) ist die zeitlich gemittelte Korrelation zwischen zwei neurophysiologischen Prozessen. Sie basiert auf der Annahme, dass Gehirnregionen, die eine ähnliche zeitliche Entwicklung der Aktivität aufweisen, funktionell miteinander verbunden sind und Informationen austauschen (Tahedi, Levine et al. 2018). Verschiedene Studien zeigen, dass die FC eine Dynamik besitzt und sich im Laufe der Zeit, ob physiologisch (im Alter) oder pathologisch (durch z.B. neurodegenerative Erkrankungen), ändern oder anpassen kann (Betzel, Byrge et al. 2014, Tian, Li et al. 2018, Esfahlani, Jo et al. 2020). Der diesen Veränderungen der FC zugrundeliegende Mechanismus und dessen Bedeutung im Hinblick auf kognitive und motorische Funktionen ist ein zentraler Untersuchungsgegenstand der aktuellen Neurowissenschaften (Tahedi, Levine et al. 2018).

Trotz der vermehrten Erforschung der FC ist ihr Ursprung nach wie vor schwer zu ergründen (Esfahlani, Jo et al. 2020). Eine weit verbreitete Hypothese besagt, dass die FC durch sogenannte „bursts“ von hochamplitudigen BOLD-Signalen angetrieben wird, welche im Ruhezustand des Gehirns auftreten (Betzel, Cutts et al. 2022).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Berechnung der FC. Dabei unterscheidet man grob in einen modellbasierten Ansatz und modellfreie Methoden (Farahani, Karwowski et al. 2019).

Seit einigen Jahren liegt das Hauptaugenmerk in der Forschung der FC auf der sogenannten resting-state functional connectivity (rsFC { XE "rsFC" \t "funktionelle Konnektivität im Ruhezustand" }), welche die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns untersucht (Hohenfeld, Werner et al. 2018).

##### 2.3.2.1. Funktionelle Konnektivität bei MS

Verschiedene Studien konnten bereits eine Veränderung der funktionellen Konnektivität bei Multiple Sklerose Erkrankten aufzeigen. Unterscheiden tun sich diese Studien in ihren

Ergebnissen bezüglich eines höheren oder geringeren Wertes der funktionellen Konnektivität im Vergleich zu Gesunden. Allgemeiner Konsens besteht darin, dass sich im Frühstadium der Erkrankung eine Erhöhung der FC zeigt, was als ein kompensatorischer Mechanismus zur Aufrechterhaltung der normalen Kognition interpretiert wird. Desweiteren wurde in mehreren Studien gezeigt, dass diese Erhöhung im Laufe der Erkrankung wieder abnimmt, was für einen Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen sprechen könnte. Uneinig ist man sich darüber, ob diese Veränderungen in der FC adaptiv oder maladaptiv sein könnten (Fleischer, Gröger et al. 2017, Tahedl, Levine et al. 2018, Valsasina, Hidalgo de la Cruz et al. 2019).

### 2.3.3. Modularität

Eine weitere Modalität in der Beschreibung von Hirnnetzwerken ist die sogenannte Modularität. Sie ist definiert als das Verhältnis zwischen Intra- und Intermodulverbindungen (Fleischer, Gröger et al. 2017). Die Modularität wird mittels Graphentheorie beschrieben und veranschaulicht die Fähigkeit eines Netzwerkes, sich in Gemeinschaften aufzuteilen. Module sind also dicht miteinander verbundene Regionen, die wiederum nur spärliche Verbindungen zu anderen Regionen haben (Newman 2006, Fleischer, Koirala et al. 2019). Hierbei sind Knoten bestimmte Regionen und Kanten die Verbindungen zwischen diesen (Wang, Zuo et al. 2010, Fleischer, Radetz et al. 2019). Durch die Graphentheorie ist es möglich, verschiedene graphentheoretische Metriken, wie zum Beispiel die hier genannte Modularität auf das Gehirn anzuwenden (Farahani, Karwowski et al. 2019). Im Abschnitt Methodik wird die Graphentheorie noch einmal genauer erläutert.

#### 2.3.3.1. Modularität bei MS

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass es bei MS-Patienten zu einer Veränderung der Modularität kommt. Fleischer et. al konnten 2017 zeigen, dass es zu Beginn der Erkrankung zu einer Zunahme der Modularität kam, was man als Anpassung der Netzwerke an die entstehenden Schäden zwecks Aufrechterhaltung der Funktion interpretiert hat. Die Modularität ist eine gute Metrik, um in der aktuellen Forschung die Netzwerkreorganisation, nämlich die Anpassung der Hirnnetzwerke an die entstehenden Schäden bedingt durch MS, konkret zu beschreiben (Fleischer, Gröger et al. 2017). Die Frage welche es zu klären gilt ist, ob die Modularität normalerweise höher oder geringer als bei Gesunden vorliegt und ob dies immer der Fall bleibt oder sich im Zeitverlauf der Erkrankung verändert.

### 2.3.4. Edge Konnektivität

Kurz angerissen sei die Edge Konnektivität. Diese ist ein ganz neuer Ansatz in den Netzwerkwissenschaften. Hierbei liegt der Fokus im graphentheoretischen Ansatz nicht auf

den Knoten (also Regionen) selbst, sondern auf den die Knoten verbindenden Kanten (edges). Dieser Blickwinkel ermöglicht die Betrachtung der Entwicklung von Kommunikationsmustern im Laufe der Zeit (Uddin 2020).

Aufgrund der Aktualität dieser Forschung sind bisher erst wenige Erkenntnisse über die edge Konnektivität und ihre Veränderungen bei MS erlangt.

Im folgenden Kapitel möchte ich nun auf die Transkranielle Magnetstimulation eingehen. Die TMS ist, wie oben schon kurz erläutert eine neue Möglichkeit in der Behandlung der MS.

Eingeführt wurde das erste TMS Gerät von Barker et. al 1985, als eine schmerzlose Alternative zur transkraniellen elektrischen Stimulation (Barker, Jalinous et al. 1985).

## 2.4. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

### 2.4.1 technische Grundlagen

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine nichtinvasive neurostimulatorische sowie neuromodulatorische Technik. Sie beruht auf dem 1831 von Faraday entdeckten Prinzip der elektromagnetischen Induktion eines elektrischen Feldes (Nasios, Messinis et al. 2018, Lefaucheur 2019). Bei der TMS wird über eine auf dem Kopf angelegte Spule kurzzeitig ein Strom mit einer Intensität von mehreren Tausend Ampere erzeugt, der wiederum zu einem Magnetfeld führt. Dieser Magnetfeldimpuls ist in der Lage den Schädelknochen zu durchdringen und beim Eintritt ins Hirngewebe ein elektrisches Feld zu erzeugen. Die Intensität dieses elektrischen Feldes reicht aus um Aktionspotentiale zu generieren und Neurone schmerzlos zu aktivieren (Lefaucheur 2019).

Diese Interaktion zwischen TMS und den Neuronen kann vielfältige Veränderungen hervorrufen, wie zum Beispiel elektrophysiologische (Membranpotentiale), biochemische und molekulare (Neurotransmitter etc.) sowie zelluläre Veränderungen wie Wachstum und Differenzierung. Desweiteren ist es möglich mittels TMS das Verhalten, die Stimmung oder auch die Neuroplastizität zu beeinflussen (León Ruiz, Sospedra et al. 2020).

Mittels verschiedener Parameter lässt sich das induzierte elektrische Feld modulieren. Hierzu gehören zum einen die Ausrichtung und Art der verwendeten TMS-Spule, welche einmalig (kreisförmig) oder doppelt (Doppelkegel, Achter) sein kann und zum anderen die Wellenform des magnetischen Impulses, welche monophasisch oder biphasisch ist.

Der Nachteil von kreisförmigen Spulen ist, dass sie relativ große Bereiche des Cortex stimulieren. Um eine möglichst fokale Aktivierung des Gehirns zu erreichen wurden Doppelspulen mit kleinen Durchmessern entwickelt. Die fokale Aktivierung kommt dadurch zustande, dass bei der Doppelspule der Strom zuerst die erste Teilspule in die eine Richtung und dann die zweite Teilspule in entgegengesetzter Richtung durchläuft. Durch diese Gegenläufigkeit addieren sich die induzierten elektrischen Felder am Berührungspunkt der beiden Teilspulen und ergeben dort ein klar definiertes kleines Maximum. So entsteht nur

genau unter diesem Maximum eine fokale Nervenreizung (Siebner and Ziemann 2007, Klomjai, Katz et al. 2015).

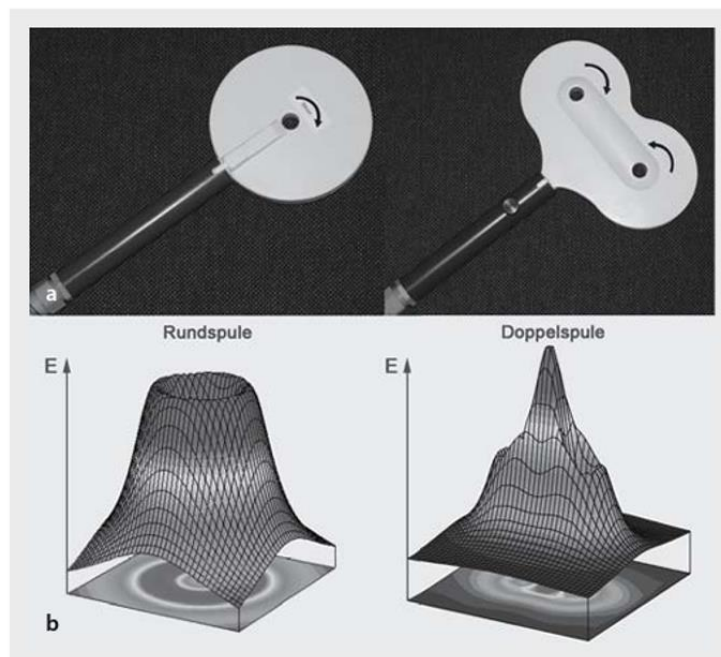


Abbildung 6: a) Rund- und Doppelspule b) Unter den Spulen ist das jeweilige induzierte elektrische Feld dargestellt {Siebner, 2007 #94}

Seit 1980 ist die TMS auch im klinischen Gebrauch eingesetzt. Hier kann sie für verschiedene Zwecke verwendet werden. Zum einen bei der Diagnose von Erkrankungen (mittels Aufzeichnung von motorisch evozierten Potentialen (MEP{ XE "MEP" \t "motorisch evozierte Potentiale" })), zum anderen aber auch zur Behandlung neurologischer Krankheiten (Lefaucheur 2019).

In der Anwendung der TMS unterscheidet man zwischen Online und Offline Methoden. Bei der Online Methode führt der Proband/die Probandin eine Aufgabe aus während er/sie mittels TMS stimuliert wird. Bei der Offline Methode hingegen wird der/die Proband/in erst für eine gewisse Zeit stimuliert und führt im Anschluss daran eine Aufgabe aus. Da für diese Studie die Offline Methode gewählt wurde, wird sich in allen weiteren Erläuterungen auf diese Methode bezogen (Siebner and Ziemann 2007).

In den letzten zwei bis drei Jahrzehnten hat sich die TMS zu der Methode der Wahl für die nichtinvasive Stimulation des Gehirns entwickelt. Seit 2008 ist die TMS als Therapie unter anderem für Depression zugelassen. Ihre Anwendung bei Morbus Parkinson, Chorea Huntington und Morbus Alzheimer zeigen ebenfalls eine Verbesserung der Symptomatik, sodass aufgrund der ätiologischen und pathogonomischen Ähnlichkeiten ein positiver Effekt auf die Erkrankung der MS angenommen werden kann (Agüera, Caballero-Villarraso et al. 2020).

Das Augenmerk der Forschung liegt immer mehr auf der Erregbarkeit verschiedener kortikaler Bereiche und der Konnektivität zwischen verschiedenen Netzwerken.

Repetitive (r)TMS ist in der Lage, die Gehirnaktivität zu verändern und zu modulieren, auch über den Stimulationszeitraum hinaus. Man geht davon aus, dass die Auswirkungen der rTMS auf das Gehirn einer Langzeitdepression (LTD{ XE "LTD" \t "Langzeitdepression" }) oder Langzeitpotenzierung (LTP{ XE "LTP" \t "Langzeitpotenzierung" }) ähneln (Hoogendam, Ramakers et al. 2010).

Man unterscheidet zwischen niederfrequenter (1Hz) und hochfrequenter (5Hz) Stimulation. Wird eine niederfrequente Stimulation verabreicht so reduziert sich die kortikospinale Erregbarkeit, während die hochfrequente Stimulation eine Bahnung bewirkt (Siebner and Ziemann 2007, Klomjai, Katz et al. 2015, Nasios, Messinis et al. 2018).

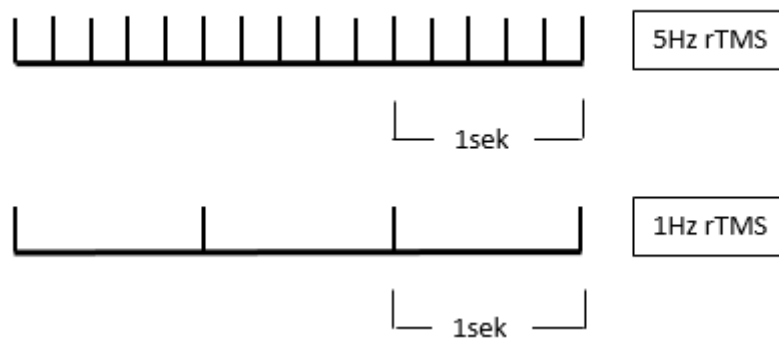


Abbildung 7: rTMS Stimulationsmuster

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt sein, dass es auch gemusterte rTMS-Protokolle gibt, zum Beispiel die Theta-Burst-Stimulation, welche auf dem natürlich vorkommenden Theta-Rhythmus des Hippocampus beruht oder auch die Quadripuls-Stimulation, bei der es alle 5 Sekunden vier magnetische Impulse im Abstand von 1,5 Millisekunden gibt.

Da wir in unserer Stimulation jedoch nur zwischen niederfrequenter und hochfrequenter Stimulation unterschieden seien diese Methoden vernachlässigt.

Die Wirkung der rTMS lässt sich über verschiedene Variablen beeinflussen. Dazu gehören unter anderem die Stimulusfrequenz, die Stimulusintensität, die Form des magnetischen Impulses, die Dauer der Anwendungsperiode und die Gesamtzahl der Stimuli.

Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die Dauer des Nacheffektes proportional zur Länge der Stimulation ist, sprich je länger die Stimulationsdauer, desto länger die Dauer des Effektes (Hoogendam, Ramakers et al. 2010).

Mittels dieses Wissens versucht man, den Einfluss unterschiedlicher Stimulationen auf die verschiedenen Netzwerke zu beobachten und Wechselwirkungen zu entdecken. Dies gelingt am besten durch Kombination der TMS mit der funktionellen Magnetresonanztomographie.

#### 2.4.2 Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Magnetresonanztomographie

Aus der immer breiter werdenden Anwendung der TMS in den Neurowissenschaften ist ein unvollständiges Bild über die genauen Wirkungsmechanismen der TMS entstanden.

Diesem versucht man seit einigen Jahren entgegenzuwirken, indem man die TMS mit der anschließenden fMRT kombiniert, um ein direkteres Maß der neurophysiologischen Effekte der TMS zu gewinnen. Die Kombination dieser beiden Untersuchungen ermöglicht die Untersuchung kausaler Interaktionen zwischen Hirnschaltkreisen, Messung plastischer Kommunikationsveränderungen in gezielten Schaltkreisen und die Quantifizierung, wie die TMS das Gehirn mechanistisch verändert (Oathes, Balderston et al. 2021). Mit diesem Ansatz wird also vor allem die Reorganisation funktioneller Netzwerke untersucht. Dabei ist es wichtig, dass der Proband möglichst schnell nach der rTMS in den Tomographen gebracht wird um transiente rTMS Effekte zu erfassen. Diese können innerhalb der ersten Minuten nach rTMS abklingen oder sogar ganz verschwinden. Vergleicht man die Aktivierungsmuster vor und nach der rTMS, so lässt sich ein genaues Bild darüber erstellen welchen Effekt die rTMS auf die Hirnnetzwerke hat (Siebner and Ziemann 2007).

Es konnte in einigen Studien bereits gezeigt werden, dass es durch die TMS nicht nur zu lokalen Hirnreaktionen kommt, sondern auch weit entfernte Netzwerkreaktionen auftreten (Siebner and Ziemann 2007, Beynel, Powers et al. 2020).

#### 2.4.3 TMS und MS – aktuelle Kenntnisse

Wie im Verlaufe dieser Arbeit bereits beschrieben ist die TMS seit 2008 für die Therapie der Depression offiziell zugelassen und auch für andere neurologische Erkrankungen hat sich die TMS zu einer immer mehr etablierten Therapieoption entwickelt. So konnte in den letzten Jahren in verschiedenen Studien eine Verbesserung der Symptomatik beim Parkinsonsyndrom in verschiedener Hinsicht bewirkt werden, wie zum Beispiel die Abnahme des Ruhetremors, der spastischen Steifheit und der Bradykinesie (González-García, Armony et al. 2011, Wagle Shukla, Shuster et al. 2016). Gleiches gilt bei der Alzheimer Krankheit, wo die Verbesserung der psychomotorischen Fähigkeiten und des Gedächtnisses nachgewiesen werden konnten (Hsu, Ku et al. 2015, Lee, Choi et al. 2016, León Ruiz, Sospedra et al. 2020). Ebenso wird derzeit die Zulassung für Krankheiten wie Schizophrenie, neuropathische Schmerzen und amyotrophe Lateralsklerose geprüft (Agüera, Caballero-Villarraso et al. 2020). Die oben genannten Krankheiten haben auf der symptomatologischen und semiologischen Ebene Analogien zu anderen neurodegenerativen Krankheiten wie z.B. der Multiplen Sklerose. So überrascht es nicht, dass sich auch hier immer mehr Neurowissenschaftler mit den Effekten der TMS auf die MS auseinandersetzen.

In einer 2016 durchgeführten Studie von Hulst et. al zur Auswirkung einer einmaligen kortikalen rTMS auf die aufgabenbezogene Hirnaktivierung und Hirnkonnektivität bei MS Patienten konnte gezeigt werden, dass in der Ausgangssituation ein Unterschied lediglich darin bestand,

dass die Patienten eine höhere frontale Hirnaktivierung im Vergleich zu Gesunden bei der Aufgabenbearbeitung aufwiesen. Nach der rTMS stellte sich hingegen heraus, dass diese bei den MS Patienten verschwand und zu ähnlichen Hirnaktivierungsmustern wie bei Gesunden führte. Ebenso konnte eine erhöhte funktionelle Konnektivität nachgewiesen werden. Dies lässt darauf schließen, dass sich mittels rTMS eine Veränderung der Netzwerkeffizienz induzieren lässt (Hulst, Goldschmidt et al. 2017). Diese Schlussfolgerung lässt sich durch weitere Studien, wenn auch nur durchgeführt an gesunden Probanden, stützen welche zeigten, dass die rTMS zuverlässige Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand hervorruft. Innerhalb dieser Studien zeigte sich jedoch, dass die allgemeine Annahme der inhibitorischen (1Hz) und exzitatorischen (5Hz) Stimulation nicht immer zutreffend war, sondern auch der gegenteilige Effekt in der funktionellen Konnektivität oder Aktivität beobachtet werden konnte (Beynel, Powers et al. 2020).

Die vorliegende Arbeit soll sich vor allem auf die Veränderungen in der funktionellen Konnektivität, der Modularität und der Aktivität in den neuronalen Netzwerken konzentrieren. Wie im obigen Absatz erläutert, konnten bisherige Studien signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und MS Patienten in diesen drei Modalitäten aufzeigen, sodass sich unsere Studie diesen vorangegangenen anschließt um herauszufinden inwieweit man diese Unterschiede mittels TMS wieder relativieren kann umso eine mögliche klinische Verbesserung der Patienten zu erreichen.

### 3. Methoden

Der in dieser Studie verwendete Arbeitsablauf und die Methoden werden in Abbildung 12 als Übersicht dargestellt. Die Einzelheiten zu den jeweiligen Schritten sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

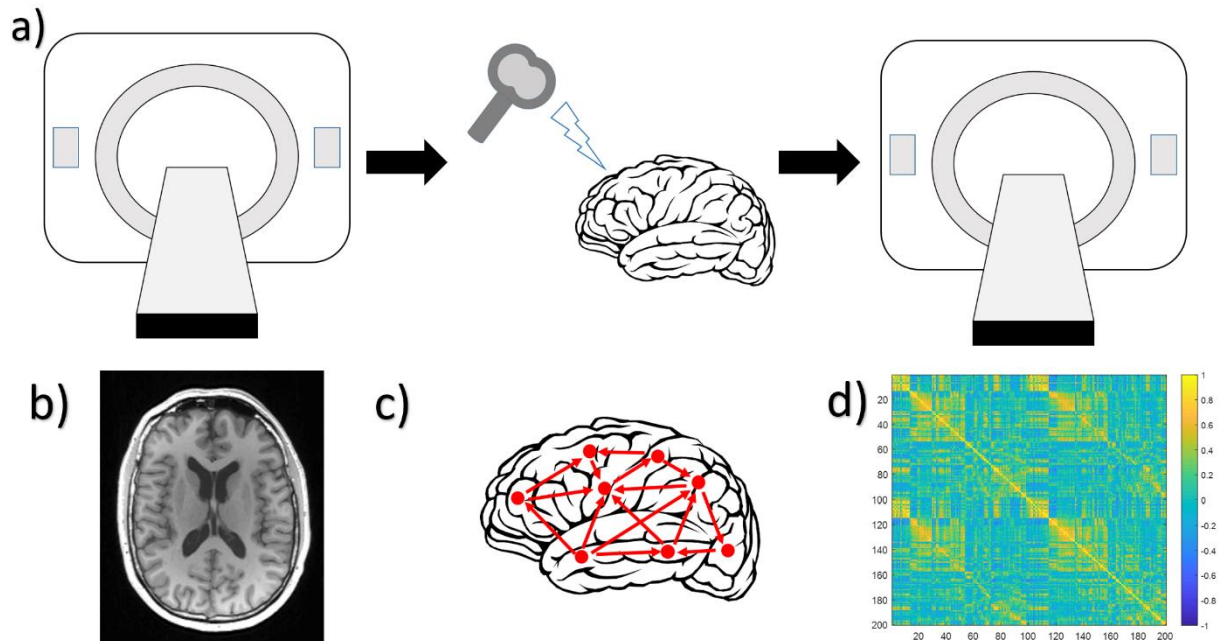


Abbildung 8: Überblick Methodik: a) der Proband wird im MRT gemessen und ein „Basisbild“ erstellt. Darauf folgt er mittels TMS stimuliert und direkt wieder im MRT gemessen. b) Aus den entstandenen Bildern wird im ersten Schritt die Aktivität über die avg Signals generiert und aufgeteilt in hohe und niedrige Amplituden. c) Die Modularität zur Darstellung der Effizienz der Intra- und Intermodulverbindungen wurde mittels Louvain-Methode berechnet. Ebenso wird d) die Konnektivitätsmatrix zur Untersuchung der FC erstellt und zwischen HC und MS ausgewertet und verglichen

#### 3.1 Probanden

Die Patienten für diese Studie wurden alle aus der Klinik Neurologie an der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert und im Neuroimaging Center (NIC) untersucht.

Alle Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über den Inhalt der Studie informiert. Alle Probanden gaben vor der Teilnahme an dieser Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Patienten wurden nach den überarbeiteten McDonald Kriterien 2010 diagnostiziert. Für alle Patienten galten die folgenden Ausschlusskriterien: Vorerkrankungen von denen bekannt ist, dass sie mit einer Hirnpathologie in Verbindung stehen, Schwangerschaft, frühere oder aktuelle Abhängigkeit von Substanzen, Rückfälle oder systemische Therapie mit Steroiden (intravenös, intrathekal oder oral) innerhalb des Monats vor der MRT Untersuchung oder eine Vorgeschichte mit zusätzlichen neurologischen oder psychiatrischen Störungen.

Die Kontrollgruppe wurde nach dem Zufallsprinzip aus unserer Datenbank ausgewählt, wobei es sich um Personen ohne neurologische oder systemische immunologische Erkrankung

handelte, die sich einer 1-jährigen MRT Untersuchung unterzogen. Die Patienten waren mindestens 18 Jahre alt, in gutem Allgemeinzustand und kognitiv intakt (d.h. sie waren in der Lage die Verfahren und Anforderungen zu verstehen und eine informierte Einwilligung zu geben).

Jeder Patient wurde von einem erfahrenen Neurologen klinisch beurteilt und der EDSS Score bei Studienbeginn, jährlich für 2 Jahre und nach 4 Jahren bestimmt. Der Symbol Digit Modalities Test, eine Papier- und Bleistiftaufgabe, wurde zur Messung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit verwendet.

### 3.2 Ablauf Studienprotokoll

Bei allen Teilnehmern wurde im ersten Schritt der Grenzwert des motorisch evozierten Potenzials (MEP) mittels TMS erfasst. Darauffolgend kamen die Teilnehmer in die MRT für eine fMRT Messung im Ruhezustand. Die erhaltenen Bilder wurden als Ausgangswert definiert. Anschließend wurde die linke motorische Region je nach Untergruppe mit 1Hz (LF) Impulsen oder 5Hz (HF) Impulsen stimuliert, und zwar bei der LF Gruppe für zehn Minuten und bei der HF Gruppe für zwei Minuten.

Direkt danach wurden die Teilnehmer so schnell wie möglich wieder in den Tomographen gebracht und dort die identischen MRT Sequenzen wiederholt.

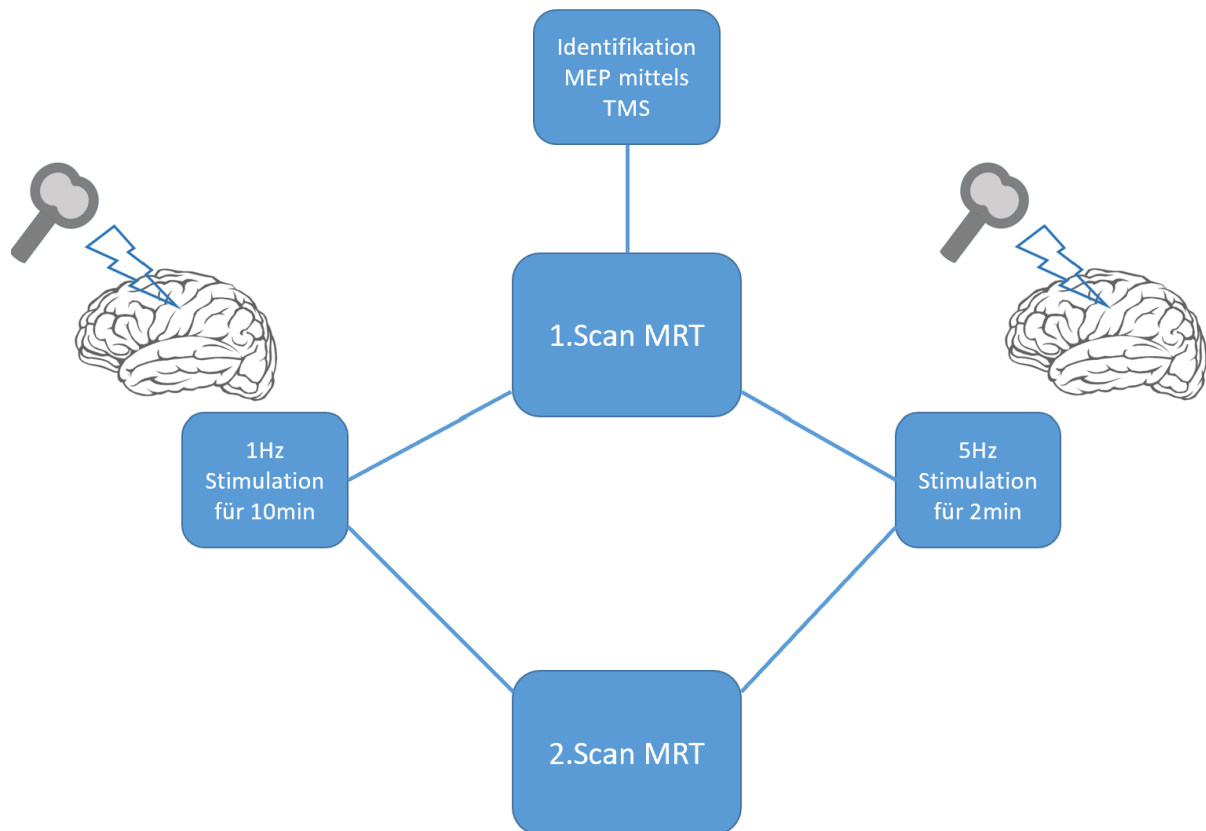


Abbildung 9: Übersicht Ablauf Studienprotokoll

### 3.3 Transkranielle Magnetstimulation

Bei allen Teilnehmern wurde als erstes mittels Transkranieller Magnetstimulation der Grenzwert der MEP erfasst. Hierzu erhielten die Patienten zwei Elektromyographie-Elektroden (EMG{ XE "EMG" \t "Elektromyographie Elektroden" }). Einmal über dem rechten Musculus interosseus dorsalis I und zum zweiten über dem rechten Musculus abductor pollicis brevis.

Die EMG Signale einschließlich der MEP wurden mit einem D4440-Verstärker von Digitimer (Fort Lauderdale, USA) 1000-fach verstärkt. Mit einem CED 1401 Laborinterface wurden die Signale mit einer Abtastrate von 5kHz digitalisiert (Cambridge Eletronic Design, Cambridge, UK). Die TMS wurde mit einem Rapid2-Stimulator mit einer Achterspule in biphasischer Pulskonfiguration (Magstim®, Whitland, UK) durchgeführt.

Hierzu wurde die TMS-Spule über dem Handbereich des linken primären motorischen Kortex (M1) in etwa parallel zum Sulcus centralis platziert, d.h. ca. 45-55° relativ zur Mittelsagittallinie (Groppa et al., 2012).

Nachdem jeder überschwellige Impuls konsistent ein MEP in den rechten Musculus abductor pollicis brevis und dem Musculus interosseus dorsalis I hervorgerufen hatte, wurde die individuelle Ruheschwelle bestimmt. Hierzu wurde die Impulsintensität stufenweise verringert

bis zwei von vier Impulsen eine MEP mit Peak-to-Peak-Amplituden von 50µV hervorriefen (Wilson, Thickbroom et al. 1993, Radetz, Mladenova et al. 2021).

### 3.4 Datenerfassung MRT

Die MRT wurde in einem 3Tesla-MRT-Scanner (Magnetom Tim Trio, Siemens Healthcar, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal-Empfangsspule nur für den Kopf durchgeführt. Es wurde eine T1 gewichtete „Magnetization prepared rapid gradient echo“ (MP Rage) Sequenz (Echozeit [TE] = 2.52ms, Wiederholungszeit [TR] = 1900ms, Inversionszeit [TI] = 900ms, Flipwinkel = 9°, Schichtdicke = 1mm) und eine sagittale 3D-Turbo-Spin-Echo „Fluid Attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Sequenz (TE = 388ms, TR = 5000ms, TI = 1800ms, Flipwinkel = 120°, Schichtdicke 1mm) erfasst. Desweiteren erfolgte eine resting state fMRI Sequenz (TE = 30ms, TR = 3060ms, Flipwinkel = 90°, Schichtdicke = 2mm).

#### 3.4.1 Preprocessing

Die Berechnung der fMRT Daten wurden mittels Statistical parametric mapping (SPM{ XE "SPM" \t "statistical parametric mapping" }) in MATLAB durchgeführt. Dabei wird im ersten Schritt eine Bewegungskorrektur durchgeführt, da eine 100% Fixierung des Kopfes nicht möglich ist. Hierbei dient das erste Bild der Zeitserie als Referenzbild und die anderen Bilder werden daran ausgerichtet. So werden jegliche Bewegungsartefakte die nicht größer als 2mm sind ausgeglichen.

Als nächstes führt SPM eine Normalisierung durch, das heißt es wird die individuelle Anatomie an ein standardisiertes Koordinatensystem angepasst. Im letzten Schritt wird dann ein sogenanntes „Smoothen“ durchgeführt mit dem Ziel, das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern.

### 3.5 Funktionelle Konnektivität

Wie bereits erläutert, wird die funktionelle Konnektivität in der gesamten Neurowissenschaft genutzt, um die Organisation des Gehirns zu untersuchen und Biomarker für Entwicklung, Krankheit und Kognition zu gewinnen (Esfahlani, Jo et al. 2020, Betzel, Cutts et al. 2022).

Hierbei beschreibt die funktionelle Konnektivität die statistische Abhängigkeit zwischen Aktivitäten von Hirnregionen und wird in der Regel als Pearson-Korrelation der Zeitverläufe geschätzt.

Die Definition des Pearson Korrelationskoeffizienten besagt, dass er der Mittelwert der Standardwerte der beiden vergleichenden Variablen ist. Berechnet man ihn also für jedes Knotenpaar (Regionen) im Netzwerk, so ergibt sich eine Korrelationsmatrix für jeden einzelnen Knoten, eine Schätzung der FC.

Bei Vorliegen von zwei aufgezeichneten Zeitreihen  $x_i = [x_i(1), \dots, x_i(T)]$  und  $x_j = [x_j(1), \dots, x_j(T)]$  von den Voxeln i und j berechnet sich ihre Korrelation, indem zuerst jede Zeitreihe standardisiert wird (Z-Score), sodass  $z_i = \frac{x_i - \mu_i}{\sigma_i}$ , wobei

$\mu_i = \frac{1}{T} \sum_t x_i(t)$  dem Mittelwert und  $\sigma_i = \frac{1}{T-1} \sum_t [x_i(t) - \mu_i]$  der Standardabweichung entspricht.

Nun kann die Korrelation zwischen den Regionen i und j wie folgt berechnet werden:

$$r_{ij} = \frac{1}{T-1} \sum_t [z_i(t) \cdot z_j(t)].$$

Wiederholt man diese Berechnung nun für alle Voxelpaare, erhält man eine Korrelationsmatrix für jeden einzelnen Knoten und somit eine Schätzung der funktionellen Konnektivität (Esfahlani, Jo et al. 2020).

### 3.6 Edge-time-Series

Es ist auch möglich den Mittelungsschritt auszulassen und die Zeitreihen für jedes Knotenpaar beizubehalten. Daraus ergibt sich eine neue Zeitreihe, die sogenannte Kantenzitreihe (edge time series):

$$r_{ij}(T) = x_i(T) \cdot x_j(T)$$

Der Wert  $r_{ij}(T)$  gibt dabei die momentane Kofluktuation zwischen den Regionen i und j zum Zeitpunkt T an. Wichtig dabei ist, dass der Mittelwert der Zeitreihe gleich der FC zwischen den Regionen i und j ist, daher ist  $r_{ij}(T)$  der momentane Beitrag des Rahmens T zur gesamten FC (Betzel, Cutts et al. 2022).

Es zeigt sich, dass es innerhalb dieser Zeitreihe zu Momenten kommt, in denen Kanten kollektiv kofluktieren. Um dieses kollektive Auftreten von diesen Amplituden der Zeitreihe zu identifizieren berechnet man das Wurzelsummenquadrat (root sum square, RSS{ XE "RSS" \t "root sum square" }):

$$RSS(t) = \sqrt{\sum_{i,j>i} r_{ij}(t)^2} \quad (\text{Betzel, Cutts et al. 2022}).$$

Diese Metrik nimmt eine hohe Amplitude an, wenn die kantenbezogenen Kofluktuationen im Durchschnitt hoch sind und eine niedrige Amplitude, wenn sie niedrig sind (unabhängig von ihrem Vorzeichen). In früheren Arbeiten wurde festgestellt, dass Zeitpunkte mit hohen Amplituden mit intermittierenden und wiederkehrenden Mustern von Netzwerkaktivität und Konnektivität zusammenfallen (Sporns, Faskowitz et al. 2021). Wenn man also die FC aus hochamplitudigen RSS Frames rekonstruiert, besteht eine deutlich größere Ähnlichkeit zur vollständigen FC Schätzung, als wenn man sie aus niedrigamplitudigen RSS Werten rekonstruieren würde (Pope, Fukushima et al. 2021).

### 3.7 edge Konnektivität (eFC{ XE "eFC" \t "edge functional connectivity - Kantenkonnektivität" })

Bisherige Netzwerkmodelle konzentrierten sich in ihrer Untersuchung vor allem auf einen knotenzentrierten Ansatz. In neuesten Forschungen werden hingegen die Kanten (edges) in den Mittelpunkt gestellt. Denn die Kommunikationen zwischen Knoten wäre ohne Kanten nicht möglich, so leisten diese einen wichtigen Beitrag zu den gegenseitigen Beziehungen und Verbindungen. Kanten und Knoten sind dementsprechend untrennbar miteinander verbunden (Faskowitz, Betzel et al. 2022). Der Nutzen in der Untersuchung der eFC im gesamten Gehirn besteht darin, dass sie eine Analyse der Entwicklung von Kommunikationsmustern im Laufe der Zeit ermöglicht. Sie zeigt auf, ob ähnliche Kommunikationsmuster in verschiedenen Teilen des Gehirns gleichzeitig auftreten (Uddin 2020).

Um die edge Konnektivität zu bestimmen führt man zu Beginn die identischen Schritte wie zur Bestimmung der FC (s.o.) durch. Nach Bestimmung der edge time series für jedes Paar von Knoten, also Zeitreihen der Kanten, lässt sich aus diesen Zeitreihen die statistische Abhängigkeit für jedes Kantenpaar schätzen.

$$r_{ij} = [z_i(1) \cdot z_j(1), \dots, z_i(T) \cdot z_j(T)]$$

und

$$r_{uv} = [z_u(1) \cdot z_v(1), \dots, z_u(T) \cdot z_v(T)]$$

sind die Zeitreihen für die Kanten (ij) und (uv).

Damit lässt sich nun die eFC wie folgt berechnen:

$$eFC_{ij,uv} = \frac{\sum_t c_{ij}(t) \cdot c_{uv}(t)}{\sqrt{\sum_t c_{ij}(t)^2} \sqrt{\sum_t c_{uv}(t)^2}}$$

(Jo, Zamani Esfahlani et al. 2021)

### 3.8 Modularität

Strukturelle und funktionelle Hirnnetzwerke weisen eine komplexe Topologie auf.

Die Modularität ist ein wichtiger Teil davon und gibt an, inwieweit ein Netz in einer gemeinschaftlichen Struktur organisiert ist. Module beziehen sich auf eine Gruppe von Knoten die untereinander sehr dichte Verbindungen haben, zum Rest des Netzwerkes jedoch nur spärliche Verbindungen aufweisen. Eine hohe Modularität stellt somit eine effizientere Netzstruktur dar (Newman 2006, Fleischer, Koirala et al. 2019).

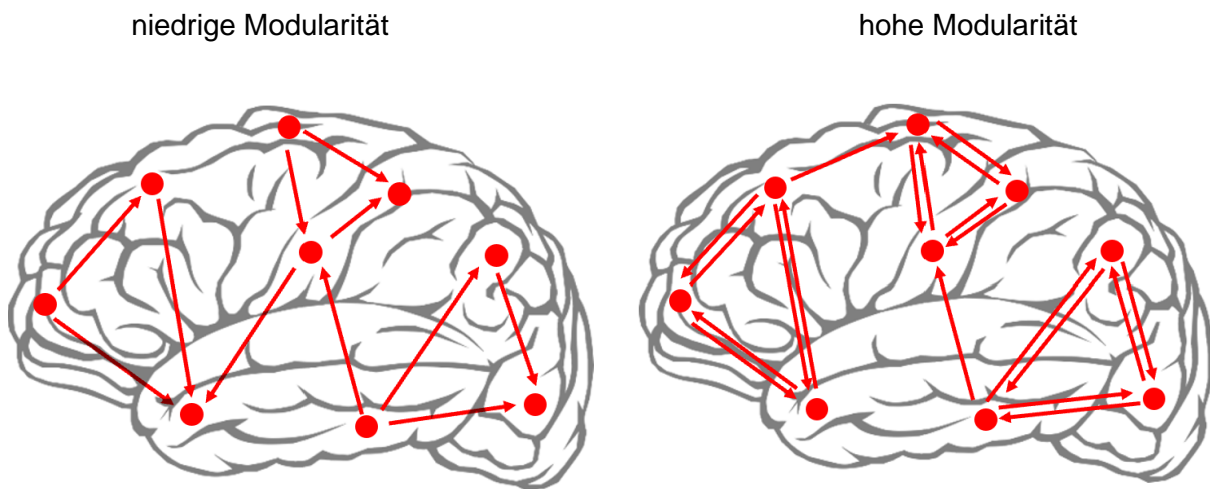


Abbildung 10a: niedrige Modularität

Abbildung 14b: hohe Modularität

Die Modularität konnte besonders seit der Kombination von fMRT und auf der Graphentheorie basierenden Netzwerkanalysetechniken untersucht werden. Auf der Graphentheorie basierende Ansätze betrachten das Gehirn als ein komplexes Netzwerk, welches grafisch durch eine Vielzahl von Knoten und Kanten dargestellt wird. Hierbei sind Knoten bestimmte Regionen und Kanten die Verbindungen oder auch Beziehungen zwischen jenen Knoten.

Formal ergibt sich ein Graph  $G(N,K)$  aus  $N$  der Anzahl der Knoten und  $K$  der Anzahl der Kanten. Je nachdem, ob die Kante eine Richtung beim Informationsfluss hat, bezeichnet man den Graphen dann als gerichtet oder ungerichtet (Wang, Zuo et al. 2010). Die Graphentheorie

dient der exakten mathematischen Darstellung komplexer Netzwerke. Ihr Vorteil besteht darin, dass, nachdem das Netzwerk moduliert wurde, man in der Lage ist, verschiedene graphentheoretische Metriken auf dieses anwenden zu können, wie z.B. die Small-World-Architektur, die Netzwerk-Effizienz und eben auch die Modularität (Wang, Zuo et al. 2010, Farahani, Karwowski et al. 2019).

Die modulare Organisation von Netzwerken bringt verschiedene Vorteile mit sich wie die Anpassungsfähigkeit an sich verändernde Anforderungen oder auch die Erhaltung von Verbindungen oder Kopplungen (Fukushima, Betzel et al. 2018).

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Modularität funktioneller Netzwerke im menschlichen Gehirn von Person zu Person variiert und sich im Laufe des Lebens, also z.B. mit steigendem Alter, verändert (Zuo, He et al. 2017). Ebenfalls zeigte sich, dass sich die Modularität auch an Veränderungen in der kognitiven und verhaltensbezogenen Leistung anpasst und neu konfiguriert (Braun, Schäfer et al. 2015).

Die Modularität ist unweigerlich mit der FC verbunden, eine Unterbrechung der modularen Struktur hebt das Auftreten von „bursts“ in der BOLD-Dynamik weitestgehend auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die hochamplitudigen Kofluktuationen in der Konnektivitätsdynamik einen modularen Ursprung haben (Pope, Fukushima et al. 2021).

Definiert wird die Modularität als das Verhältnis zwischen Intra- und Intermodulverbindungen und wird mit dem Newman Algorithmus oder durch Anwendung der Modularitätsmaximierung (Louvain-Methode) berechnet (Blondel, Guillaume et al. 2008, Fleischer, Koirala et al. 2019, Pope, Fukushima et al. 2021).

Wir haben bei unseren Berechnungen den Louvain-Algorithmus angewendet:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j} \left[ A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right] \delta(c_i, c_j)$$

(Pedersen, Omidvarnia et al. 2020).

Hier stellt  $A_{ij}$  das Gewicht der Kante zwischen den Knoten  $i$  und  $j$  dar.

Die Louvain Methode findet Knoten mit größerer intramodularer Konnektivität als zufällig erwartet wird, unter Verwendung eines Nullmodells. Bei diesem wird  $k_i k_j$  (die Summe aller Kantengewichte, die mit den Knoten  $i$  und  $j$  verbunden sind) durch  $2m$  geteilt ( $m$  ist die Summe aller Kantengewichte).  $c_i$  und  $c_j$  sind die Module, die mit den Knoten  $i$  und  $j$  verbunden sind (Pedersen, Omidvarnia et al. 2020).  $\delta(c_i, c_j)$  ist die Kronecker-Delta-Funktion deren Wert 0 ist, außer wenn  $c_i=c_j$ , dann ist ihr Wert 1 (Blondel, Guillaume et al. 2008, Esfahlani, Jo et al. 2020).

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass größere Werte von Q eine bessere Aufteilung der Gemeinschaften widerspiegeln (Esfahlani, Jo et al. 2020).

### 3.9 Normalized Entropie

Die Entropie wird als Maß für die Überlappung von Kantengemeinschaften an einem beliebigen Knoten definiert (Chumin, Faskowitz et al. 2022).

Um die Frage zu beantworten ob dies bei einem Knoten der Fall ist, wird der Partizipationskoeffizient (PC) angewendet. Der PC gibt einen Einblick, wie bestimmte Knoten zwischen Modulen in einer Reihe von Netzwerken kommunizieren. Es wird davon ausgegangen, dass Knoten, also Regionen mit einem hohen PC, wichtig für die Integration und Koordinierung der Verarbeitung zwischen Netzwerken sind, was wiederum einen wichtigen Beitrag zur Kognition darstellt (Crossley, Mechelli et al. 2014, Reber, Hwang et al. 2021). Berechnet wird der PC, indem als erstes der Anteil der Verbindungen eines Knotens zu jedem Modul bestimmt wird. So ergibt sich ein Anteil für jedes Modul. Diese Anteile werden quadriert, summiert und der so gebildete Summand wird von eins subtrahiert um den PC des betrachteten Knotens zu erhalten.

$$PC_i = 1 - \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i(m)}{k_i} \right)^2$$

Hierbei würde ein PC von Null bedeuten, dass ein Knoten nur mit anderen Knoten aus seinem eigenen Modul verbunden ist, während Knoten mit Verbindungen welche gleichmäßig über alle Module verteilt sind, einen PC von eins ergeben. Hierbei wird jedoch davon ausgegangen, dass alle Module in einem Netzwerk gleich groß sind, was im Hirnnetzwerk nicht der Fall ist (Klimm, Borge-Holthoefner et al. 2014, Pedersen, Omidvarnia et al. 2020). Aufgrundessen schlugen Pedersen et. Al 2020 den normalisierten PC (PCnorm) vor, welcher der normalized Entropie entspricht. Pedersen et al. 2020 konnten zeigen, dass mit der Verwendung des PCnorm, unter Beibehaltung der mathematischen Eigenschaften des klassischen PC, der Einfluss der intramodularen Konnektivität minimiert werden konnte (Pedersen, Omidvarnia et al. 2020).

$$PC_{norm_i} = 1 - \sqrt{B_0 \sum_{m \in M} \left( \frac{k_i(m) - k_i(m)_{rand}}{k_i} \right)^2}$$

### 3.10 statistische Analyse

Bei unseren Berechnungen wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen mittels des Programms Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO (Version 2203 Build 16.0.15028.20152) 32 Bit berechnet.

Für den Vergleich innerhalb der Gruppen, also zwischen inhibitorisch und exzitatorisch, sowie zwischen den Gruppen Gesunde und Patienten führten wir einen zweifaktoriellen ANOVA Test durch. Den Effekt der TMS analysierten wir, indem wir die Differenzen zwischen pre und post Zustand jeweils für jede Gruppe bildeten und diese anschließend mittels t-test verglichen.

Das Signifikanzniveau legten wir auf einen p-Wert von mindestens 0,05 fest. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm RStudios® durchgeführt. Hierbei wurden folgende Packages verwendet: „tidyverse“, „ggpubr“, „rstatix“, „xlsx“, „openxlsx“ und „effsize“.

## 4. Ergebnisse

In unserer Studie verglichen wir an MS erkrankte Patienten (MS) mit einer gesunden Kontrollgruppe (HC). Hier untersuchten wir einmal die Unterschiede mittels t-test in den Netzwerkverknüpfungen im Ausgangszustand sowie nach der Behandlung mit der TMS.

Bei der Stimulation unterteilten wir die Gruppen wiederum in eine exzitatorische (HF, 5Hz) und eine inhibitorische (LF, 1Hz) Untergruppe.

Wir untersuchten insgesamt 57 gesunde Probanden (HC) und 50 an Multipler Sklerose erkrankte Patienten (MS). Diese unterteilten wir dann in jeweils zwei Untergruppen. Von den 57 Gesunden kamen 28 in die Low-Frequency (LF) und 29 in die High-Frequency (HF) Untergruppe.

Bei den MS Patienten kamen 26 in die LF- und 24 in die HF Gruppe.

In der Altersverteilung zeigte sich zum Zeitpunkt der Messung ein Mittelwert von 29.95 Jahren bei den Gesunden, mit einer Standardabweichung von 9,86 Jahren. Bei den Patienten lag der Mittelwert hingegen etwas höher bei 35.24 und einer Standardabweichung von 11.06 Jahren.

*Tabelle 1: Übersicht aller Teilnehmer*

Insgesamt	HC	MS
Anzahl	57	50
Alter	m= 29.95 ± 9.86 (range: 19-54J.)	m= 35.24 ± 11.06 (range: 19-63J.)
Geschlecht	männlich: 26 weiblich: 31	männlich: 18 weiblich: 32

*Tabelle 2: Übersicht der jeweiligen Untergruppen*

	HC HF	HC LF	MS HF	MS LF
Anzahl	29	28	24	26
Alter	m= 30.03 ± 8.70 (range: 20-53J.)	m= 29.85 ± 9.89 (range: 19-54J.)	m= 34.75 ± 11.03 (range: 19-52J.)	m= 35.69 ± 11.35 (range: 20-63J.)
Geschlecht	Männlich: 14 Weiblich: 15	Männlich: 12 Weiblich: 16	Männlich: 9 Weiblich: 15	Männlich: 9 Weiblich: 17

Tabelle 3: Übersicht Erkrankter und ihrer klinischen Aspekte Krankheitsdauer, EDSS, Läsionsvolumen und medikamentöser Therapie

	MS LF	MS HF
<b>Anzahl</b>	26	24
Männlich	9	9
Weiblich	17	15
<b>Krankheitsdauer</b> (in Jahren)	m= 3.61 ± 3.77	m= 5.28 ± 6.99
<b>EDSS</b>	m= 1.74 ± 1.56	m= 1.78 ± 1.12
<b>Läsionsvolumen (in ml)</b>	m= 8.77 ± 12.44	m= 4.8 ± 5.7
GM	m= 602.52 ± 92.78	m= 613 ± 61.89
WM	m= 595.34 ± 91.65	m= 571.3 ± 66.79
CSF	m= 236.63 ± 59.54	m= 218 ± 30.52
Total	m= 1434.49 ± 175.06	m= 1402.3 ± 117.61
<b>Medikamente</b>		
Dimethylfumarat	7	8
Fingolomid	3	2
Betainterferone	6	3
Natalizumab	2	3
Alemtuzumab	1	1
Daclizumab	1	1
Ocrelizumab	-	1
Glatirameracetat	3	1
Teriflunomid	1	-
Keine	-	3
Keine Angabe	2	1

In einem weiteren Schritt haben wir die pre TMS- und die post TMS Ergebnisse der jeweiligen Gruppe subtrahiert und mit den jeweiligen Differenzen einen weiteren t-test durchgeführt.

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse, aufgeteilt in die unterschiedlichen Netzwerkmodularitäten und individuell nach Gruppen betrachtet erläutert.

#### 4.1 Funktionelle Konnektivität

Die Ergebnisse unserer fMRT-Messungen zeigen bei den Gesunden, dass jede Art der Stimulation (also unabhängig davon ob exzitatorisch oder inhibitorisch) zu einer Reduzierung der FC führt.

Beide Ergebnisse zeigen sich signifikant, wobei die Signifikanz der Reduzierung in der

inhibitorischen Gruppe größer ist als in der exzitatorischen Gruppe (LF  $p=1.2e-08$ ,  $t=32.534$ ; HF  $p=0.00086$ ,  $t= 11.111$ ).

Auch in der Patientengruppe kommt es in beiden Fällen zu einer signifikanten Reduzierung, hier jedoch mit deutlich größerem Effekt (LF  $p=2.7e-121$ ,  $t=556.389$ ; HF  $p=1.31e-71$ ,  $t=322.802$ ).

Insgesamt zeigt sich im Vergleich der Gruppen MS und HC, dass die MS Gruppe ohne TMS eine höhere FC zeigen als die HC, was nach der der Stimulation nicht mehr der Fall ist.

*Tabelle 4: Vergleich des Mittelwertes und der Standardabweichung nach TMS Behandlung*

	Low frequency TMS		High frequency TMS	
	HC	MS	HC	MS
FC pre	0.0888 (0.2304)	0.1065	0.0766	0.0769
MW (SD)		(0.2293)	(0.2492)	(0.2367)
FC post	0.0826 (0.2382)	0.077 (0.2609)	0.0729	0.0561
MW(SD)			(0.2327)	(0.2227)

**MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

**HC: healthy; MS: Multiple Sklerose; LF: low frequency; HF: high frequency**

Betrachtet man nun die Differenzwerte, so erhält man auch hier signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Der Effekt in der inhibitorischen Gruppe ist hierbei jedoch etwas größer (LF  $p=5.044e-45$ ,  $t=-14.097$ ; HF  $p=2.27e-26$ ,  $t=-10.633$ ).

Wir haben die FC ebenfalls aufgeteilt nach HA{ XE "HA" \t "high amplitude" } und LA{ XE "LA" \t "low amplitude" } Kofluktuationen betrachtet. Im pre-TMS Zustand sind die HA Fluktuationen bei den Gesunden größer als die LA. In der Gruppe der LF erhöht sich die FC bei den HA und LA, mit einem größeren Effekt auf Seiten der LA (FC LA  $p=4.78$ ,  $t=47.832$ ; FC HA  $p=7.3e-06$ ,  $t=20.116$ ). Im Gegensatz dazu verringern sich die Kofluktuationen bei der HF Stimulation bei HA und LA mit ungefähr gleichem Signifikanzniveau (FC LA  $p=1.4e-05$ ,  $t=18.822$ ; FC HA  $p=2.6e-05$ ,  $t=18.529$ ).

Bei der Gruppe der Patienten sieht es etwas anders aus. Hier sind die HA Kofluktuationen im pre-TMS Zustand ebenfalls häufiger auftretend als die LA. Nach der inhibitorischen Stimulation verringern sich die HA und steigern sich die LA. Hierbei liegt jedoch nur die Reduzierung der HA im Signifikanzniveau (FC HA  $p=1.2e-66$ ,  $t=299.672$ ; FC LA  $p=0.342$ ,  $t=0.902$ ).

Im Gegensatz dazu verhält es sich in der exzitatorischen (HF) Gruppe genau umgekehrt. Hier sinkt die HA und verringert sich die LA. Beide Werte liegen im Signifikanzbereich, jedoch ist der Effekt auf die HA von größerem Ausmaß (FC HA  $p=7.9e-258$ ,  $t=1211.978$ ; FC LA  $p=5.9e-06$ ,  $t=20.532$ ).

Vergleicht man Gesunde und Patienten zeigt sich, dass im Ausgangszustand die HA mehr auf Seiten der Patienten liegt und die LA vermehrt bei Gesunden auftreten.

Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der FC

	Low frequency TMS		High frequency TMS	
	HC	MS	HC	MS
FC HA pre MW (SD)	0.1157 (0.2901)	0.1492 (0.3994)	0.105 (0.4222)	0.148 (0.3788)
FC LA pre MW (SD)	0.0320 (0.2797)	0.0312 (0.2852)	0.0401 (0.2708)	0.0342 (0.2794)

**MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

**FC HA: Funktionelle Konnektivität high amplitude; FC LA: Funktionelle Konnektivität low amplitude**

Bei den Differenzwerten zeigen sich alle Unterschiede statistisch signifikant. Den größten Effekt sieht man bei der inhibitorischen sowie der exzitatorischen Gruppe jeweils bei den hohen Amplituden (LF  $p=5.59e-49$ ,  $t=-15.64$ ; HF  $p=7.35e-56$ ,  $t=19.38$ ). Die niedrigen Amplituden zeigen hingegen einen deutlich geringeren Unterschied (LF  $p=0.0002$ ,  $t=-3.707$ ; HF  $p=4.572e-10$ ,  $t=6.273$ ).

## 4.2 Edge connectivity

Die eFC verfolgt, wie sich die Kommunikationsmuster im Laufe der Zeit entwickeln und bewertet, ob ähnliche Muster im Gehirn gleichzeitig auftreten (Faskowitz, Esfahlani et al. 2020).

Hierzu verwendet man die BOLD-Zeitreihen der Knoten, um Kofluktationen zwischen Knotenpaaren abzuschätzen.

In der Gruppe der Gesunden kommt es in beiden Untergruppen unabhängig von der Stimulationsintensität zu einer Reduzierung der eFC. In der inhibitorischen Gruppe zeigt sich die Reduktion im Gegensatz zur exzitatorischen Gruppe jedoch auch statistisch relevant (LF  $p=2.2e-25$ ,  $t=108.743$ ; HF  $p=0.93$ ,  $t=0.008$ ).

Auch in der Patientengruppe kommt es in beiden Stimulationsgruppen zu einer Reduzierung, hier zeigen sich alle Werte signifikant. In der Gruppe der LF ist die Reduktion jedoch deutlich signifikanter als in der Gruppe der HF (LF  $p=2e-155$ ,  $t=718.087$ ; HF  $p=6.6e-05$ ,  $t=15.935$ ).

Insgesamt sieht man die eFC bei allen Teilnehmern im Ausgangszustand höher als nach der TMS Behandlung.

Vergleicht man Gesunde und Patienten, so ist die eFC im Ausgangszustand bei den Gesunden höher vorliegend und bleibt es auch nach der Stimulation, trotz ihrer Reduktion.

*Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der eFC*

	LF		HF	
	HC	MS	HC	MS
eFC_pre MW (SD)	0.0359 (0.2986)	0.0244 (0.2539)	0.0149 (0.2528)	0.0080 (0.1434)
eFC_post MW (SD)	0.0127 (0.3689)	-0.022 (0.2328)	0.0147 (0.3226)	0.0009 (0.25)

**MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

**eFC: edge functional connectivity**

Die eFC zeigt beim Vergleich der Differenzen zwischen Gesunden und MS jeweils in der inhibitorischen und der exzitatorischen Gruppe einen signifikanten Unterschied. Hierbei liegt die größere Signifikanz in der Gruppe der inhibitorischen Stimulation (LF  $p=1.5e-16$ ,  $t=-8.26$ , HF  $p=0.0076$ ,  $t=-2.67$ ).

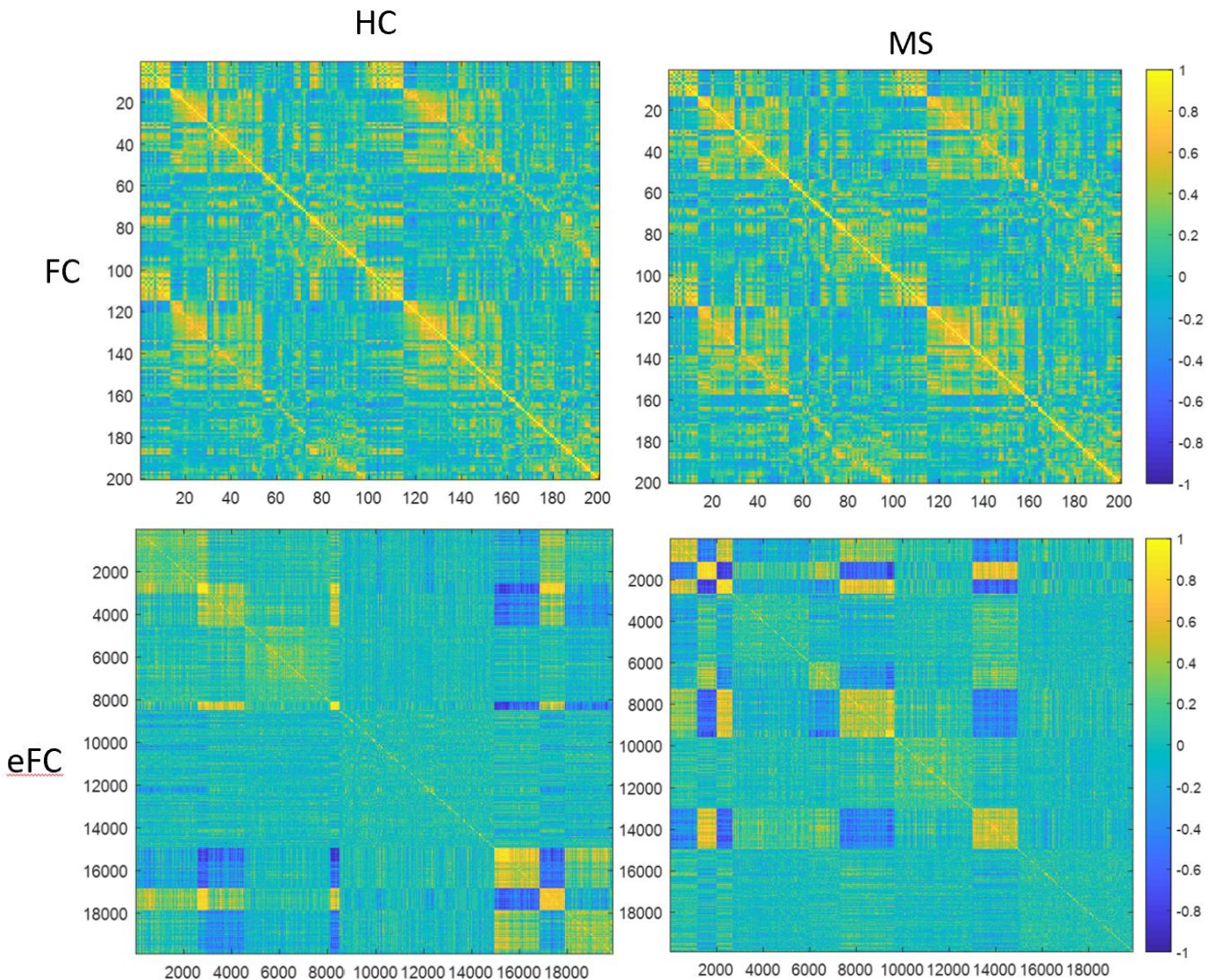


Abbildung 11: Konnektivitätsmatrix: Vergleich zwischen HC und MS sowie FC und eFC

In der Konnektivitätsmatrix lässt sich zeigen, dass sich die FC im Ausgangszustand im Vergleich von HC und MS recht ähnlich verhält. Die eFC hingegen zeigt deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen. Hier lassen sich vor allem vermehrt hohe (gelb) und niedrige (blau) Werte bei den MS Patienten nachweisen, wohingegen es bei den HC Probanden weniger Ausschläge in die jeweiligen Extreme gibt.

### 4.3 Modularität

Die Modularität haben wir aufgeteilt betrachtet in Kofluktationen mit niedriger und hoher Amplitude.

Im Ausgangszustand sind die HA Kofluktationen bei Gesunden häufiger als die LA Kofluktationen.

In der Gruppe der LF erhöht sich die Modularität bei den HA aber sinkt bei den LA, wobei die

Reduzierung ein größeres Signifikanzniveau aufweist (Mod LA  $p=1.6e-67$ ,  $t=2006.484$ ; Mod HA  $p=9.8e-47$ ,  $t=208.835$ ).

Bei den Patienten zeigen sich die Effekte etwas anders. Nach der Stimulation in der LF Gruppe steigen beide Amplituden Muster an, wobei der Effekt deutlich stärker bei den HA Kofluktuationen zu sehen ist (Mod LA  $p=6.1e-09$ ,  $t=40.513$ ; Mod HA  $p=5.9e-88$ ,  $t=5343.585$ ). Die HA ist nach Stimulation höher als die LA, was im Ausgangszustand noch umgekehrt war. Auch in der HF Gruppe zeigen sich die Werte deutlich signifikanter bei den HA (Mod HA  $p=1.1e-143$ ,  $t=72659.38$ ) als bei den LA (Mod LA  $p=6.6e-08$ ,  $t=34.133$ ). Bei diesen beiden kam es sogar zu einer Reduzierung und nicht zu einer Erhöhung wie bei allen anderen.

Im Vergleich von Gesunden und Patienten zeigt sich im pre TMS Zustand, dass die HA mehr auf der Seite der Gesunden liegen und die LA vermehrt bei Patienten auftreten.

*Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplitudenhöhe der Modularität nach unterschiedlicher TMS Behandlung*

	Low Frequency		High Frequency	
	HC	MS	HC	MS
Mod HA pre MW (SD)	0.4096 (0.0031)	0.3578 (0.0032)	0.4791 (0.0477)	0.339 (0.0029)
Mod LA pre MW (SD)	0.3332 (0.0043)	0.3628 (0.0081)	0.3306 (0.0332)	0.3386 (0.0074)

**MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

**Mod HA: Modularität high amplitude; Mod LA: Modularität low amplitude**

Bei Betrachtung der Differenzwerte stechen die hohen Amplituden heraus. Sowohl in der inhibitorischen als auch in der exzitatorischen Gruppe ist die Signifikanz und der Effekt deutlich größer (LF  $p=9.9e-109$ ,  $t=50.85$ ; HF  $p=2.4e-210$ ,  $t=-161.21$ ) im Vergleich zu den niedrigen Amplituden (LF  $p=1.5e-65$ ,  $t=30.40$ ; HF  $p=3.6e-10$ ,  $t=6.27$ ).

#### 4.4 FMRT Aktivität (avgSignals)

In der Auswertung der Hirnaktivität haben wir die Signale ebenfalls in hohe und niedrige Amplituden unterteilt. Hier zeigt sich bei den Gesunden ein signifikanter Unterschied in der Gruppe der inhibitorischen TMS Stimulation.

Die Fluktuationen mit hohen Amplituden, welche zu Beginn in ihrer Aktivität überwogen, wurden nach der Stimulation mit 1Hz Pulsen signifikant reduziert (HA  $p=2.7e-08$ ,  $t=33.521$ ), wohingegen die niedrigen Amplituden sich gegenteilig verhielten (LA  $p=0.011$ ,  $t=6.549$ ), also

anstiegen.

Dies ließe vermuten, dass die LF Stimulation einen hemmenden Einfluss auf die Fluktuationen mit hoher Amplitude hätte und einen stimulierenden auf jene mit niedriger.

In der Gruppe der exzitatorischen Stimulation verhält es sich genau umgekehrt. Hier zeigte sich vor der Stimulation eine vermehrte Aktivität von Fluktuationen mit niedriger Amplitude, welche nach Stimulation mit 5HZ (high frequency) jedoch abnahm und die Aktivität von Fluktuationen mit hoher Amplitude zunahm.

Hierzu muss man jedoch sagen, dass diese Ergebnisse oberhalb des Signifikanzniveaus (LA  $p=0.2$ ,  $t=1.654$ ; HA  $p=0.732$ ,  $t=0.117$ ) liegen und dementsprechend mit Vorsicht betrachtet werden sollten.

In der inhibitorischen Vergleichsgruppe der Patienten zeigt sich sowohl bei den Fluktuationen mit hoher Amplitude als auch bei denen mit niedriger eine signifikante Reduzierung dieser nach der Stimulation (HA  $p=3.8e-08$ ,  $t=27.588$ ; LA  $p=4.8e-05$ ,  $t=17.279$ ).

Bei der exzitatorischen Gruppe kam es zu entgegengesetzten Effekten. Die HA traten nach Stimulation vermehrt auf und die LA wurden verringert. Jedoch ergab sich sowohl bei den HA als auch bei den LA kein signifikanter Unterschied (HA  $p=0.36$ ,  $t=2.246$ ; LA  $p=0.179$ ,  $t=1.817$ ).

Im Vergleich der Differenzwerte liegen in der exzitatorischen Gruppe keine Ergebnisse im Signifikanzbereich, ob Fluktuationen mit hoher ( $p=0.297$ ,  $t=1.044$ ) oder niedriger ( $p=0.995$ ,  $t=-0.0052$ ) Amplitude.

Bei der inhibitorischen Gruppe zeigt sich nur der Vergleich der Kofluktuationen mit niedriger Amplitude statistisch relevant (LF  $p=3.3e-06$ ,  $t=-4.72$ ), wohingegen die hohen Amplituden ebenfalls nicht das Signifikanzniveau erreichen ( $p=0.35$ ,  $t=-0.941$ ).

#### 4.5 Normalized Entropie

Bei den Gesunden zeigt sich die Entropie jeweils nach Stimulation, unabhängig von ihrer Frequenz, minimal erhöht jedoch statistisch nicht signifikant (LF  $p=0.676$ ,  $t=0.175$ ; HF  $p=0.081$ ,  $t=3.072$ ).

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei den Patienten in der Kombination mit der LF Stimulation, hier zeigt sich ebenfalls eine Erhöhung der Entropie (LF  $p=0.000213$ ,  $t=14.229$ ). Auch bei der HF Stimulation steigt die Entropie, jedoch ebenfalls über dem Signifikanzniveau liegend (HF  $p=0.711$ ,  $t=0.138$ ).

Insgesamt zeigt sich also in allen Konstellationen eine Erhöhung der Entropie nach Behandlung mit der TMS.

Tabelle 8: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der normalized Entropie nach Behandlung mit TMS

	Low Frequency TMS		High Frequency TMS	
	HC	MS	HC	MS
eNorm pre MW (SD)	0.6792 (0.1320)	0.6859 (0.1645)	0.6704 (0.1526)	0.6892 (0.1342)
eNorm post MW (SD)	0.6833 (0.1141)	0.7230 (0.1229)	0.6915 (0.1717)	0.693 (0.1260)

**MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

**eNorm: normalized Entropie**

Bei Betrachtung der Differenzwerte zeigt sich nur die inhibitorische Stimulation mit einem signifikanten Ergebnis ( $p=0.0175$ ,  $t=2.3847$ ), die exzitatorische Gruppe erreicht das Signifikanzniveau nicht ( $p=0.269$ ,  $t=-1.106$ ).

#### 4.6 RSS

Innerhalb der Gruppe der Gesunden zeigt sich die RSS nach Stimulation höher als vorher. Bei beiden Frequenzen jedoch nicht signifikant (LF  $p=0.994$ ,  $t=4.9e-05$ ; HF  $p=0.994$ ,  $t=6.3e-05$ ). Innerhalb der MS Gruppe zeigt sich hingegen der gegenteilige Effekt bei ähnlichem Signifikanzniveau (LF  $p=0.189$ ,  $t=1.743$ ; HF  $p=0.995$ ,  $t=3.3e-05$ ).

Vergleicht man beide Gruppen so zeigt sich die RSS im Ausgangszustand bei Patienten höher als bei Gesunden.

Tabelle 9: Vergleich Mittelwerte und Standardabweichungen der RSS nach TMS Behandlung

	Low Frequency TMS		High Frequency TMS	
	HC	MS	HC	MS
RSS pre MW (SD)	139.69 (84.395)	139.73 (98.085)	139.69 (104.87)	139.73 (81.8)

**MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung**

**RSS pre: root sum square**

Bei der Betrachtung des t-Testes der Differenzwerte sieht man, dass die inhibitorische Stimulation einen signifikanten Unterschied ergibt ( $p=1.2e-12$ ,  $t=-7.342$ ) im Gegensatz zur exzitatorischen ( $p=0.992$ ,  $t=-0.0097$ ).

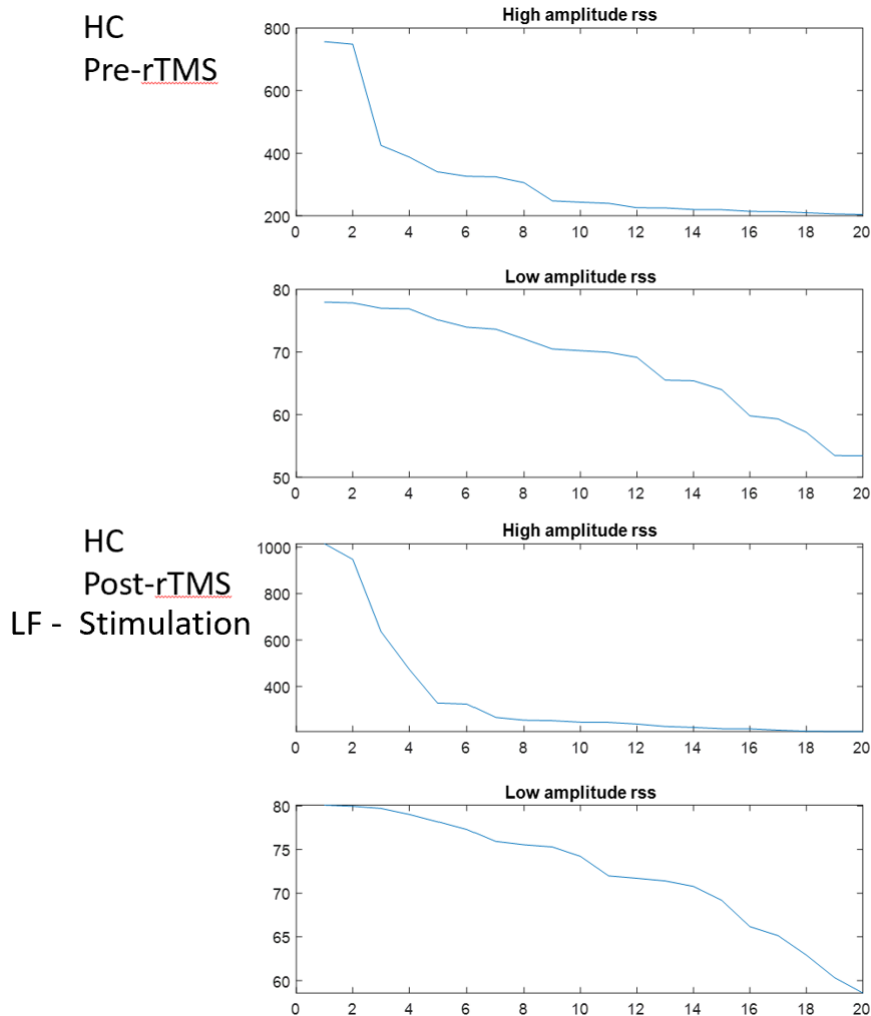


Abbildung 12: RSS aufgeteilt in HA und LA vor und nach LF Stimulation bei Gesunden

Betrachten wir die RSS aufgeteilt in Fluktuationen mit hoher (HA) und niedriger (LA) Amplitude so zeigt sich folgendes Bild.

Bei den Gesunden kommt es jeweils nach Stimulation zu einer Steigerung bei allen Fluktuationen.

Bei HC HF ist die Steigerung von signifikanter Bedeutung mit HA  $p=0.003$ ,  $t=12.077$  und LA  $p=0.009$ ,  $t=8.353$ . Eine höhere Signifikanz zeigt sich bei den RSS LA mit LF Stimulation (LA  $p=1.2e-09$ ,  $t=120.112$ ). Als einziges ist die HA nicht signifikant verändert nach LF Stimulation (HA  $p=0.105$ ,  $t=2.89$ ), jedoch ist trotzdem eine Steigerung gegeben.

Bei den Patienten hingegen zeigt sich ein durchaus gemischtes Bild im Effekt der TMS.

Als Folge der LF TMS sieht man hier eine signifikante Erniedrigung bei den LA ( $p=1.2e-08$ ,  $t=223.083$ ), jedoch eine Erhöhung bei den HA, wenn auch nicht signifikant ( $p=0.107$ ,  $t=3.072$ ).

In der Gruppe der Patienten mit HF TMS zeigt sich ein genau entgegengesetztes Bild. Hier führt die HF bei den HA Fluktuationen zu einer signifikanten Erniedrigung ( $p=3.1e-05$ ,

$t=29.494$ ) und bei den LA Fluktuationen zu einer nicht ganz signifikanten Erhöhung ( $p=0.085$ ,  $t=3.297$ ).

Man könnte also annehmen, dass die LF und HF Stimulation jeweils einen gegenteiligen Effekt auf die Amplituden hat, jedoch gemittelt insgesamt bei den Gesunden eine Erhöhung bewirkt und bei den Patienten eine Erniedrigung.

Im Vergleich der Differenzwerte der Amplituden zeigt sich die inhibitorische Stimulation für beide, also für Kofluktuationen mit hoher sowie niedriger Amplitude von statistischer Relevanz (HA  $p=3.7e-05$ ,  $t=-4.716$ ; LA  $p=2.1e-06$ ,  $t=-6.87$ ).

Die exzitatorische Stimulation zeigt sich hingegen nur bei den hohen Amplituden signifikant (HA  $p=3.1e-06$ ,  $t=-5.706$ ; LA  $p=0.222$ ,  $t=1.258$ ).

## 5. Diskussion

Ziel unserer Studie war es herauszufinden, inwieweit sich die Netzwerke des Gehirns zwischen Gesunden und MS Erkrankten unterscheiden und ob sich diese mittels TMS beeinflussen lassen können. Desweiteren wollten wir untersuchen, ob es möglich ist, einen inhibitorischen oder auch exzitatorischen Einfluss auf die verschiedenen Netzwerkmodularitäten zu nehmen.

### 5.1 Unterschiede im resting state – pre zustand

Eine allgemein anerkannte Hypothese in den Neurowissenschaften ist, dass Multiple Sklerose die Art und Weise der Kommunikation zwischen den neurodegenerativ betroffenen Hirnregionen verändert. Erste Studien konnten zeigen, dass es signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten gibt in der Kommunikation von Hirnregionen. So führt die MS zu erhöhter sowie verringerter FC zwischen verschiedenen Regionen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass sich die modulare Organisation ebenfalls einer Reorganisation unterzieht und es sogar im Laufe der Erkrankung zu einer Auflösung dieser neuen Organisation kommt (Tahedi, Levine et al. 2018). Bei der funktionellen Konnektivität schließen sich unsere Ergebnisse jenen Studien an, in denen gezeigt wurde, dass die FC bei MS Patienten erhöht ist und es zu einer Rekrutierung zusätzlicher Regionen kommt. Dieser Umstand der adaptiven Neuroplastizität geht mit der Vermutung einher, dass versucht wird, die durch die Erkrankung entstandenen Schäden, wie zum Beispiel die Hirnatrophie oder auch die Verschlechterung der Bahnen der weißen Substanz zu kompensieren und eine normale Hirnfunktion und Kognition aufrechtzuerhalten (Chiaravalloti, Genova et al. 2015, Lashkari, Davoodi-Bojd et al. 2021). Die Ursprünge der FC sind noch ungeklärt. Zum einen lässt sich beobachten, dass die Amplitude der niedrigfrequenten Fluktuationen mit der FC korreliert. Dies lässt vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen diesen beiden besteht (Fu, Tu et al. 2018). Esfahlani et al. veröffentlichten 2020, dass die FC hauptsächlich von impulsartigen Kofluktuationen getrieben wird. Sie konnten zeigen, dass die FC, berechnet aus jenen hochamplitudigen Kofluktuationen mit der gemittelten FC über die ganze Scan Sitzung hinweg übereinstimmt (Esfahlani, Jo et al. 2020).

Jedoch zeigen einige Studien auch den gegenteiligen Effekt bei der FC, also eine Verminderung dieser. Hier spielt vermutlich die Krankheitsdauer eine Rolle, da die FC meist mit der Länge der Krankheitsaktivität abnimmt, was für einen Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen sprechen könnte. Beachtet werden muss, dass die FC dynamisch ist, bedeutet, sich stetig verändert und z.B. auch mit zunehmendem Alter abnimmt (Zuo, He et al. 2017). Diese Dynamik sollte man in den Vergleichen von MS Erkrankten berücksichtigen, um Verzerrungen der Ergebnisse zu minimieren oder sogar ganz

ausschließen zu können.

Ein neuer Ansatz in der Betrachtung der funktionellen Konnektivität liegt in der sogenannten edge connectivity. Wie im Abschnitt Methoden genauer erläutert, liegt hier der Fokus auf der Betrachtung der Kanten zwischen den Knoten und nicht auf den Knoten selbst. Eine hohe eFC Amplitude spräche also für eine starke Ähnlichkeit in den Kofluktuationen zweier Kanten im Zeitverlauf, während eine niedrige Amplitude auf ein eher unabhängiges Kofluktuationmuster hinweist. Die Netzwerkwissenschaft hat diesen neuen Ansatz gewählt, da eine Einschränkung des knotenbasierten Ansatzes darin liegt, dass er potenziell aussagekräftige Muster von Wechselbeziehungen zwischen Kanten nicht erfassen kann (Faskowitz, Esfahlani et al. 2020). Betrachten wir unsere Ergebnisse zu den Unterschieden der edge connectivity zwischen Gesunden und Patienten, zeigt sich das gegenteilige Bild zur knotenbasierten FC, also eine geringere eFC auf Seiten der Patienten. Dies würde im Grunde der oben beschriebenen Erklärung widersprechen. Der Umstand einer erhöhten FC und einer verringerten eFC könnte aber auch darauf hindeuten, dass es den Patienten möglich ist, mit einer niedrigeren eFC wie Gesunde sie haben, eine höhere FC zu erreichen, was wiederum für eine effektivere Netzwerknutzung sprechen würde. Es ist davon auszugehen, dass sich die eFC den Kompensationsmechanismen, welche in den anderen Netzwerkmodularitäten zu Beginn der Erkrankung stattfinden, anschließt und ebenfalls in erhöhter Form vorliegen sollte. Da die eFC jedoch ein ganz neuer Ansatz in den Neurowissenschaften ist gibt es kaum veröffentlichte Studien zu ihr, sodass es hierzu kaum genauere Erkenntnisse gibt.

Nichtsdestotrotz ist es vielversprechend, das Augenmerk der neurowissenschaftlichen Forschung zusätzlich zur klassischen knotenzentrierten FC auf die eFC zu legen, da sie ein detaillierteres Bild über die genauen Verbindungen der Kanten und damit der einzelnen Netzwerke abbildet. In knotenzentrierten Netzwerkmodellen stellen funktionelle Verbindungen die zeitliche Korrelation von Aktivitäten dar, die von räumlich getrennten Regionen aufgezeichnet wurden. Dies wird dann als ein Maß für die interregionale Kommunikation interpretiert, indem man davon ausgeht, dass starke funktionelle Verbindungen die zeitlich gemittelte Stärke der Kommunikation zwischen Hirnregionen widerspiegeln (Faskowitz, Esfahlani et al. 2020). Die eFC verfolgt hingegen, wie die Kommunikationsmuster sich entwickeln und bildet so ein genaueres Bild über die wirklich stattfindende Kommunikation zwischen Regionen, da die Aktivität der Verbindungen gemessen wird.

Lucina Q. et al konnten 2020 zeigen, dass bei niedriger FC gleichzeitig eine hohe eFC vorlag. Diese Erkenntnis verdeutlicht, dass auch wenn die Knoten selbst eine niedrige Aktivität aufweisen, die Kanten zwischen ihnen unmittelbar kofluktuierten können (Uddin 2020). Dies unterstützt die Annahme, dass die eFC einen genaueren Eindruck über die Kommunikationsmuster im Gehirn bieten kann. Ein weiterer Vorteil in der eFC liegt in ihrer

Identifizierbarkeit. Youngheun Jo et al. konnten 2021 zeigen, dass diese die Identifizierbarkeit der nFC deutlich übertraf (Jo, Faskowitz et al. 2021).

Auch wir konnten, wie in Abbildung 10 dargestellt aufzeigen, dass sich die eFC bei Patienten und Probanden deutlich von der FC unterscheidet, dies ermutigt ebenfalls sich die eFC genauer anzuschauen umso die weiteren Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten herauszuarbeiten.

Auch bei der Modularität lassen sich Reorganisationsprozesse bei MS Patienten beobachten. Muthuraman et al. konnten 2016 zeigen, dass die Modularität bei Patienten signifikant höher war als bei Gesunden. Desweiteren ergaben sich Unterschiede zwischen Patienten mit RRMS und CIS. Hier lag die Modularität bei den RRMS Patienten höher vor, was ebenfalls dafür spricht, dass es auf Dauer zu Umstrukturierungsprozessen kommt. Muthuraman et al. lieferten also Hinweise, dass es zu einer Zunahme der lokalen Verarbeitung unter einer Abnahme der Fernwirkung kommt, was ebenfalls in Verbindung damit gebracht werden kann, dass sich die Hirnnetzwerke bei MS an die veränderten Bedingungen anpassen (Muthuraman, Fleischer et al. 2016).

Unsere Ergebnisse widersprechen jedoch oben genannten Erkenntnissen. Die high amplitude Fluktuationen treten vermehrt bei den Gesunden auf, wohingegen die niedrigen Fluktuationen häufiger bei den Patienten vorzufinden sind. Interessant ist jedoch, dass der TMS Effekt eine deutlich größere Wirkung auf die HA bei Patienten hat. Auch bei der normalized Entropie, welche angibt an wie vielen Kantengemeinschaften ein Knoten beteiligt ist, unterscheidet es sich zwischen Patienten und Gesunden. Man kann annehmen, dass zum einen der Partizipationskoeffizient bei Patienten kleiner vorliegen könnte, da Hirnregionen, welche für die intermodulare Kommunikation am wichtigsten sind, auch am häufigsten pathologisch geschädigt werden könnten (Crossley, Mechelli et al. 2014). Zum anderen kann man einen erhöhten Partizipationskoeffizienten vermuten, da ein Kompensationsmechanismus darin bestehen kann, dass es mehr intermodulare Verbindungen für jeden Knoten gibt, um Ausfälle einzelner besser ausgleichen zu können. Unsere Ergebnisse unterstützen eher die zweite These, da in unserer Studie die normalized Entropie bei den Patienten ausgeprägter ist.

Bei den spontanen Fluktuationen des fMRT – Signals, also der Hirnaktivität in Ruhe, zeigt sich wie oben in unseren Ergebnissen beschrieben ein recht gemischtes Bild. Die Aktivität bei den Patienten liegt zum einem deutlich unter der der Gesunden aber auch deutlich darüber.

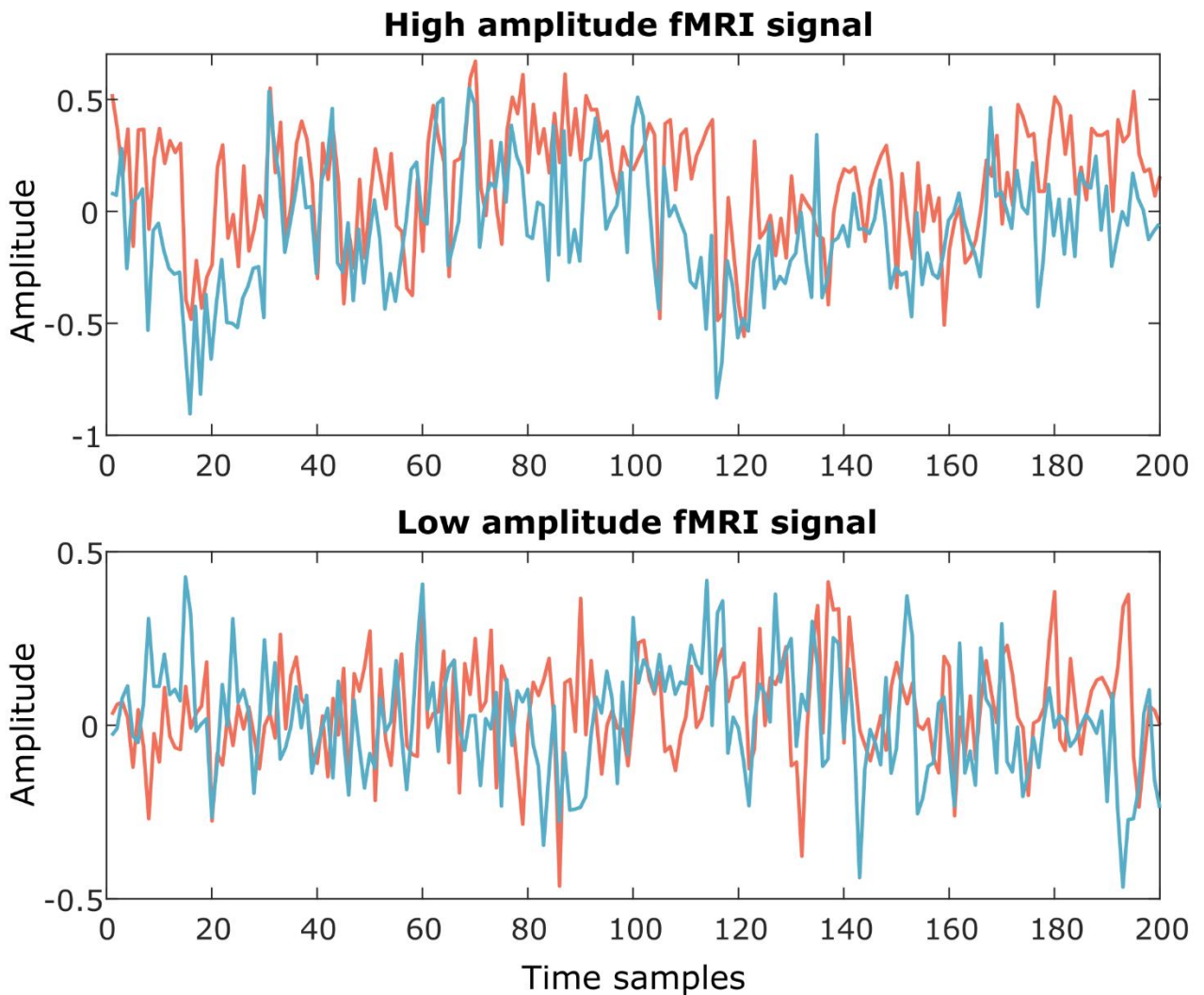


Abbildung 13: Vergleich fMRI Signal zwischen HC und MS

Liu et al. konnten 2011 zeigen, dass die Amplitude der niederfrequenten Fluktuationen (welche die spontane neuronale Aktivität widerspiegeln soll) bei Patienten mit RRMS im Vergleich zu Gesunden angestiegen war, was sie als funktionelle Reorganisation interpretiert hatten. Jedoch fand dieselbe Forschergruppe im Jahre 2013, dass es keine signifikante Erhöhung in Hirnregionen bei CIS Patienten gab. Liu et al. spekulierten, dass diese anfänglich verringerte Amplitudenerhöhung auf die verringerte Aktivität, bedingt durch akute ZNS-Läsionen, zurückzuführen sein könnte, welche sich dann durch die Reorganisation nach und nach in eine erhöhte niederfrequente Amplitudenerhöhung umwandle (Liu, Liang et al. 2011, Liu, Duan et al. 2012). Zum einen könnte man also erwarten, dass durch die Läsionen der weißen Substanz und die damit verbundenen Störungen der Nervenbahnen eine geringere Neuronenaktivität vorläge. Diese wäre dann eine direkte Folge der Nervenschädigungen. Jedoch ist es auch hier möglich, dass es zu Beginn der Erkrankung oder auch erst mit dem

Fortschreiten dieser zu einer erhöhten Neuronenaktivität kommt, welche dann wiederum dazu dienen würde die Einbußen zu kompensieren und so die kognitive Leistung aufrechtzuerhalten. Auch hier läge dem Ganzen wieder zugrunde, dass sich die Aktivität im Laufe der Krankheit verändert und von Einbußen der Effizienz über Kompensationsmechanismen bis hin zum Einbruch des Systems führt.

Weiter gilt es zu beachten, dass beobachtet wurde, dass die Amplitude der niederfrequenten Fluktuationen in Bereichen, die an große Gefäße und Ventrikel grenzen, höhere Werte aufwies. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Fluktuationen nicht nur durch neuronale, sondern auch durch vaskuläre Effekte beeinflusst werden können (Zhang, Liu et al. 2022). Dies zeigt, dass es nötig ist, weitere Forschung über die Entstehung der fMRT Signale zu betreiben, mit dem Ziel weitere Einflussgrößen wie molekulare Marker oder anatomische Besonderheiten zu identifizieren. Nur mit diesem Wissen lässt sich dann eine genaue Aussage über die Veränderungen der Signale und ihrer Fluktuationen treffen.

## 5.2 adaptive oder maladaptive Anpassung?

Insgesamt stellt sich die Frage, ob die Anpassungen der Hirnnetzwerke, also die Reorganisationsprozesse der einzelnen Modularitäten als adaptiv oder maladaptiv anzusehen sind. Hierzu gibt es verschiedene Thesen. Die am häufigsten Vertretene geht davon aus, dass die Anpassungen, also z.B. die Erhöhung der FC zum Krankheitsbeginn, eine adaptive Wirkung besitzen. Diese dient dazu, die Kognition trotz struktureller Schäden aufrechtzuerhalten und die Schäden so zu kompensieren. Jedoch zeigten einige Studien auch eine Erhöhung zu späteren Zeitpunkten der Krankheitsdauer, verbunden mit einer geringeren kognitiven Leistung. Dies spräche für einen maladaptiven Effekt, also für eine zunehmende Erschöpfung der kompensatorischen Mechanismen (Chiaravalloti, Genova et al. 2015, Valsasina, Hidalgo de la Cruz et al. 2019). Tahedl, Levine et al. kamen 2018 zu der Vermutung, dass die Veränderungen der FC weder als rein adaptiv oder maladaptiv angesehen werden können sondern eher eine Kombination aus beiden seien. Adaptiv sei der Umstand, dass sie sich bei bereichsbezogenen Aufgaben erhöhe, maladaptiv hingegen, dass die Leistung bei bereichsfremden Aufgaben abnehme. Dies könnte auf eine allgemeine Abnahme der flexiblen Netzwerkkommunikation zurückzuführen sein (Tahedl, Levine et al. 2018). Viele dieser Erkenntnisse ergeben sich jedoch aus aufgabenbasierten fMRT Daten, so beziehen sich diese Erkenntnisse auf die jeweiligen aufgabenspezifischen Netzwerke. Inwiefern die Anpassungen der Hirnnetzwerke als adaptiv oder maladaptiv zu verstehen sind, bleibt also vorerst Spekulation. Von Interesse sind daher weitere Forschungen mittels resting-state fMRT, da diese keine aufgabenbezogenen Einschränkungen mit sich bringt und die Veränderungen der Aktivität auf Netzwerkebene am besten verdeutlichen kann. Desweiteren kann es für das

weitere Verständnis der Pathophysiologie der MS von Interesse sein zu verstehen, wann das Hirn von einem adaptiven zu einem maladaptiven Zustand wechselt, damit man diesen Zeitpunkt möglichst verzögern oder sogar ganz verhindern kann. Zusätzlich zum resting-state fMRT wäre es sinnvoll dieses mit weiteren multimodalen Bildgebungen zu kombinieren sowie mit molekularen und pathophysiologischen Untersuchungen, um durch die Kombination aller ein möglichst ganzheitliches Bild zu erlangen. Die Forschung auf Molekular- oder auch Zellebene steht noch am Anfang ihres Weges und könnte weitere wichtige Erkenntnisse zu den Veränderungen in den Hirnnetzwerken liefern. Das fMRT ist die bisher am weitest verbreitete angewandte Technik zur Darstellung der dynamischen Gehirnaktivität. Da die Erfassung dieser über das BOLD Signal stattfindet ist sie jedoch abhängig von der neurovaskulären Kopplung und nicht in der Lage die Aktivität auf Zell- oder Molekularebene darzustellen. Zusätzlich ist die genaue Entstehung des BOLD Signals auf Zellebene noch nicht vollends geklärt. Dem fMRT fehlt also die Spezifität für Moleküle und Zelltypen, die bei der neuronalen Verarbeitung wichtige Rollen spielen. Eine Bildgebungsmethode der nächsten Generation wäre ein molekulares fMRT. Diese Technik könnte die Auflösung des fMRTs mit der molekularen Spezifität kombinieren. Hierbei werden Neurotransmitter-sensitive MRT-Kontrastmittel in Kombination mit spezifischen Sonden verwendet, welches es ermöglichen die neurochemischen Signalwege im Gehirn darzustellen (Bartelle, Barandov et al. 2016, Wei, Frey et al. 2021). Die Ergebnisse eines molekularen fMRTs zeigen also die molekularen Merkmale der neuronalen Aktivität und nicht die Verbindung aus neuronaler Aktivität und Blutfluss (Ghosh, Harvey et al. 2018). Wie oben bereits erwähnt ist die Forschung an molekularen fMRTs noch in ihren Anfängen und wird sich in den kommenden Jahren weiterentwickeln und neue Wege und Türen zur Entschlüsselung der Entstehung dynamischer Hirnaktivität öffnen.

### 5.3 TMS – positive Beeinflussung der Netzwerkeffizienz?

Die TMS ist wie im obigen Kapitel erläutert, ein neuartiger Ansatz in der Behandlung der Multiplen Sklerose. Mit der TMS ist es möglich die Netzwerkmodularitäten zu beeinflussen, jedoch ist noch unklar, inwieweit dies zu einer dauerhaften Umstrukturierung der Netzwerkorganisation führen kann (Nasios, Messinis et al. 2018). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die TMS Behandlung einen positiven Effekt auf die Spastik, Müdigkeit, manuelle Geschicklichkeit und die kognitiven Störungen des Arbeitsgedächtnisses haben kann (León Ruiz, Sospedra et al. 2020). Diese positiven Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass die TMS ebenfalls einen positiv modulierenden Effekt auf die kognitive Verarbeitung hat. Unabhängig von MS-Erkrankten konnte gezeigt werden, dass die rTMS Veränderungen in der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand auch bei Gesunden

hervorrufen. Jedoch kommt es in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen, inwieweit die hohen oder niedrigen Frequenzen einen stimulierenden oder inhibitorischen Einfluss haben. Die allgemein anerkannte Annahme ist, dass die niederfrequente Stimulation einen inhibitorischen Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit hat und die hochfrequente dementsprechend einen stimulierenden (Beynel, Powers et al. 2020). Beispielsweise konnten Addicott et al. 2019 zeigen, dass jeweils die 1Hz und 10Hz Frequenz zu einer Erhöhung der rsFC führte (Addicott, Luber et al. 2019). Eldaief et al. zeigten hingegen schon 2011 in einer von ihnen durchgeführten Studie, dass die 1Hz Stimulation, entgegen der allgemeinen Annahme, zu einer Erhöhung der rsFC führte und die 20Hz Stimulation zu einer Verringerung der Konnektivität zwischen den beeinflussten Knoten (Eldaief, Halko et al. 2011, Beynel, Powers et al. 2020). Dies sind nur zwei Beispiele für die unterschiedlichen Ergebnisse diverser Studien. Nichtsdestotrotz zeigt sich bei allen übereinstimmend, dass die FC über die TMS moduliert werden kann.

Auch bei unserer Studie zeigen sich wie oben beschrieben unterschiedliche Effekte beim Einfluss der TMS auf die Konnektivität. So kommt es bei den Gesunden wie bei den Erkrankten stets zu einer Reduzierung der FC unabhängig von der Stimulationsintensität. Wie oben schon erläutert, konnten wir zeigen, dass die FC bei MS im Grundzustand erhöht vorliegt. Wenn es nun durch die TMS zu einer Reduzierung der FC kommt, könnte dies bedeuten, dass man diese somit wieder mehr Richtung Normalzustand verschieben würde. Fraglich ist, ob dies einen positiven Effekt auf die Kognition der Patienten hat, da die erhöhte FC ein möglicher Kompensationsmechanismus ist, den die Betroffenen benötigen, um eine regelgerechte Hirnfunktion aufrechtzuerhalten.

Dieser Kompensationsmechanismus gilt ebenso für die Modularität, wo wir ebenfalls zeigen konnten, dass sie durch die TMS signifikant beeinflusst werden kann. Hier zeigt sich vor allem, dass durch die TMS die HA-Fluktuationen bei MS Patienten signifikant gesteigert werden können und auch wieder mehr in die Richtung der Ausgangssituation bei Gesunden verschoben werden.

Betrachten wir die Aktivität, so zeigt diese, dass die TMS einen deutlichen Effekt auf die HA-Kofluktuationen bei Gesunden hat. Diese konnten nämlich mittels exzitatorischer Stimulation deutlich reduziert werden und mit inhibitorischer erhöht. Bei den Patienten hingegen verhält es sich mit genau entgegengesetztem Effekt.

In unserer Studie führten wir die Analysen auf Gruppenebene durch, bedeutet, wir haben untersucht, ob es einen generellen Effekt der TMS auf die FC gegeben hat ohne individuelle Besonderheiten der Patienten zu berücksichtigen, wie zum Beispiel Lokalisationsorte von bekannten Läsionen. Dies diente dazu den Effekt der TMS im Allgemeinen zu betrachten und zu klären ob es sinnvoll ist die TMS als neue Therapieoption weiterzuverfolgen. Wie in vorherigen Abschnitten bereits angesprochen haben vorherige Studien gezeigt, dass die FC individuell ist und für jeden Menschen einzigartig. Dies ließ sich dadurch belegen, dass es möglich war nur durch die Betrachtung der FC ein Gehirn zuverlässig von einem anderen zu unterscheiden. Durch diese Erkenntnis eröffnet sich die Möglichkeit der Entwicklung von personalisierten Interventionen (Demeter, Engelhardt et al. 2020, Betzel, Cutts et al. 2022). Ein nächster Schritt ist es, diese Erkenntnisse mit anderen Variablen zu kombinieren, wie zum Beispiel der kognitiven Leistung, welche man mittels standardisierten psychologischen Testverfahren ermitteln kann oder auch einfachen motorischen Tests. Dieses Vorgehen würde einen detaillierteren Einblick über die individuellen Veränderungen und Anpassungen der FC und ihren direkten Effekt auf die Patienten ermöglichen und nicht nur die Beobachtung der auftretenden Änderungen im MRT beinhalten.

## 6. Fazit

Anhand unserer Studie konnten wir Unterschiede in den resting-state fMRT Bildern zwischen MS und HC aufzeigen. Ebenso haben wir festgestellt, dass die TMS einen modulatorischen Effekt auf die Netzwerkmodularitäten besitzt sowie einen signifikanten Einfluss auf diese einnehmen kann. Auch wenn unsere Ergebnisse teils anderen Studien widersprechen und in sich selbst nicht immer eindeutig sind, so ermutigen Sie trotzdem, weitere Forschung in dieser Richtung zu betreiben um das Verständnis der Netzwerkkommunikation des Gehirns zu vertiefen.

Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnisse, wo zum einen der Trend zu niedrigerer resting-state FC bei MS im Vergleich zu Gesunden beobachtet werden konnte und zum anderen die genau entgegengesetzte Dynamik zu sehen war (Valsasina, Hidalgo de la Cruz et al. 2019) ist es schwer, eine allgemeingültige Aussage zur Entwicklung der FC bei MS zu treffen. Mittels FC ist es jedoch möglich, die Veränderungen und Anpassungen des Gehirns an sich verändernde Umstände zu messen. Gerade deshalb ist es von Bedeutung, weiter an ihr zu forschen und ihre Dynamik zu verstehen, da sie als ein möglicher Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen gehandelt werden kann. Sie scheint jedoch durch viele verschiedene Variablen beeinflusst zu werden, wie z.B. durch die Krankheitsdauer, die Krankheitsaktivität oder auch die individuelle Verlaufsform von MS. Es bedarf also weiterer Studien in denen diese Variablen berücksichtigt werden und ihr Einfluss verstanden werden kann.

Dies gilt ebenso für die Modularität und die edge Konnektivität. Gerade der Ansatz der eFC ist noch recht neu und unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die eFC signifikant von der FC unterscheidet und neue Sichtweisen eröffnen könnte. Der größte Teil der aktuellen Datenlage beruht momentan noch auf Studien mit aufgabenbasierten fMRT Messungen. Für das weitere Verständnis der genauen Reorganisationen ist es von Interesse, weitere Studien mittels rs-fMRT durchzuführen, da diese uns grundlegende Kenntnisse über die pathologischen Veränderungen bei MS Patienten liefern können ohne die entstehende Verzerrung durch die durchgeführten Aufgaben.

Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse jene vorangegangenen Studien, welche darauf hindeuten, dass die TMS als nicht invasives und effektives Mittel zur ergänzenden Behandlung bei MS in Betracht gezogen werden kann. Es gilt nun einen allgemeingültigen Rahmen zu finden und die genauen Eckpunkte der TMS Behandlung festzulegen, um ein universelles Behandlungsprotokoll zu erschaffen. Dies ist nur möglich indem weitere Studien mit größeren Stichproben durchgeführt und Längsschnittstudien erhoben werden, um den Verlauf über Jahre verfolgen zu können. Zusammenfassend zeigt sich die TMS aber als vielversprechendes Mittel die Hirnnetzwerke in einer positiven Weise zu beeinflussen.

## 7. Zukünftige Perspektiven

Das Verständnis der MS und die Auswirkungen dieser neurodegenerativen Erkrankung auf die Hirnnetzwerke sowie die Entwicklung ergänzender Therapieansätze benötigt noch weiterer Forschung.

Durch die neuen Ansätze in den Netzwerkwissenschaften eröffnen sich stetig neue Möglichkeiten im Verständnis der genauen Veränderungen bei MS.

Die TMS zeigt sich bisher als kostengünstige, nicht invasive und vielversprechende Methode, den Krankheitsverlauf zu beeinflussen und um als zukünftige Therapie etabliert zu werden. Bis dies der Fall wird muss jedoch noch viel weitere Forschungsarbeit geleistet werden und insbesondere ein allgemeingültiger Rahmen für die Anwendung der TMS geschaffen werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien zur Anwendung der TMS könnten z.B. auch durch die unterschiedlichen Rahmenbedingungen der Anwendung zustande kommen, wie etwa durch die technischen Voraussetzungen oder praktischen Erfahrungen der Anwender. So sollten in zukünftigen Vergleichen diese Punkte berücksichtigt werden und versucht werden, ein möglichst allgemeingültiges Studienprotokoll zu erstellen, um hierdurch die Qualität der einzelnen Studien besser validieren zu können. Ebenso sind noch weitere Längsschnittstudien nötig um die Beziehung zwischen funktioneller Konnektivität und dem Krankheitsverlauf der MS sowie die Ausprägung der Symptomatik zu verstehen. Durch Längsschnittstudien könnte es ermöglicht werden, spezifische Muster der FC zu identifizieren und eine individuelle Behandlung zu ermöglichen (Tahedl, Levine et al. 2018).

Unter den Netzwerkmodularitäten im Einzelnen, ist es vielversprechend ein besonderes Augenmerk auf die Kantenkonnektivität zu legen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sie ein detaillierteres Bild liefert als die FC und sie helfen kann, die pathologischen Veränderungen bei kognitiven Erkrankungen zu verifizieren und messbarer zu machen.

Die Netzwerkwissenschaft und damit das Verständnis der Reorganisation der Hirnmodularitäten steht noch ganz am Anfang ihrer Möglichkeiten. In den letzten Jahren hat die Forschung an ihr rasant zugenommen und wird auch in den kommenden Jahren noch große Fortschritte machen. Durch die Weiterentwicklung der Technik und das daraus resultierende immer größer werdende Verständnis der Krankheitsverläufe und der dahinterstehenden Pathomechanismen eröffnen sich stetig neue Möglichkeiten, die vorhandenen Therapien zu evaluieren und zu verbessern und so die Progredienz der MS weiter verlangsamen zu können. Wie schon erläutert ist hier das molekulare fMRT ein Werkzeug, welches dabei helfen kann die genaue Physiologie der Hirndynamik zu entschlüsseln. Ebenso wird die Kombination verschiedener Untersuchungen eine wichtige Rolle einnehmen. Von Interesse ist es auch die Effekte der TMS auf andere Krankheiten wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer zu übertragen. Durch die Ähnlichkeit dieser

neurodegenerativen Erkrankungen lassen sich Rückschlüsse untereinander ziehen und Therapiemöglichkeiten aufeinander übertragen.

## 8. Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine neurodegenerative, entzündliche Erkrankung, die sich durch Defizite in Motorik, Sensibilität und Kognition charakterisiert. Durch ihre seit Jahren zunehmende Inzidenz und Prävalenz ist es von immer größerer Bedeutung neue Therapieoptionen zu entwickeln. Bisher ist die MS eine unheilbare Erkrankung, welche durch immunmodulatorische Medikamente, wie zum Beispiel Betainterferone nur in ihrer Progredienz verlangsamt werden kann. Nichtsdestotrotz ist es das Ziel durch die Etablierung weiterer Therapieoptionen, wie die Kombination mit physikalischer Therapie diese Progredienz weitestgehend verhindern zu können.

Um weitere Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, ist es notwendig, die Pathophysiologie der MS zu entschlüsseln und den Verlauf der Krankheit zu verstehen. Zu diesem Zweck wird die Netzwerkwissenschaft eingesetzt. Diese Netzwerke bewerten die strukturelle und funktionelle Verdrahtung des Gehirns und die Kommunikation mit- und untereinander. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der funktionellen Konnektivität (FC), d. h. der zeitlich gemittelten Korrelation zweier neurophysiologischer Prozesse, und verwendet einen neuartigen Algorithmus, der die Zeitvariationen (Kovariationen) zwischen zeitlichen Signalen untersucht. Der neuartige Ansatz, die sogenannte Kantenkonnektivität oder auch edge connectivity (eFC) genannt, betrachtet die Kommunikationsmuster im Laufe der Zeit, also die Kofluktuationen zweier Kanten im Zeitverlauf.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die FC bei Personen, die an MS erkrankt sind verändert sodass die Frage sich auftat inwiefern ein pathologischer Prozess hierfür verantwortlich sei und inwieweit es möglich ist die FC von außen und nicht invasiv zu modifizieren umso einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen. Eine Möglichkeit der Modulation liegt in der Verwendung der TMS. Die TMS ist eine nichtinvasive neurostimulatorische Technik, welche über eine dem Schädel aufgelegte Magnetspule elektrische Impulse im Hirngewebe erzeugt und dadurch Aktionspotentiale generiert. In welchem Maße dieser Einfluss jedoch einen positiven Effekt auf den Verlauf der MS hat ist bisher noch unbekannt. Dies liegt an mehreren Gründen. Zum einen fehlen die Längsschnittstudien, die es ermöglichen einen genauen Überblick über die Entwicklungen zu geben. Zum anderen fehlt ein allgemeingültiges Studienprotokoll, welches die Verzerrungen, die bei der Anwendung der TMS entstehen, ausschließen könnte.

In dieser Studie untersuchten wir die Unterschiede der Netzwerkstrukturen zwischen Gesunden und MS Erkrankten, sowie den Einfluss der rTMS auf eben jene.

Wir konnten zeigen, dass sich die FC signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet und sie sich zusätzlich von der eFC abgrenzen lässt. Dies ermutigt dazu die eFC genauer zu

betrachten und als zusätzliche Netzwerkmodularität in der Neurowissenschaft zu etablieren. Wir konnten auch zeigen, dass die Modularität Reorganisationsprozessen unterliegt und dass ein gewisses Maß an Adaptation nachgewiesen werden kann. Inwieweit diese Anpassungen jedoch adaptive oder maladaptive Veränderungsmechanismen darstellen, ist nicht ganz klar. Ebenso konnten wir zeigen, dass die TMS zu signifikanten Veränderungen in den Netzwerktopologiestrukturen führte. In Zukunft ist es von Interesse, Längsschnittstudien mit TMS-Behandlung durchzuführen und ein allgemein gültiges Studienprotokoll zu erstellen, um ein qualitativ hochwertiges und einheitliches Bild der TMS-Behandlung zu erhalten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können zur Aufklärung der auftretenden Veränderungen der Netzwerktopologie bei MS Erkrankten beitragen und dabei helfen die TMS als mögliche Therapieoption zu etablieren. Durch die Untersuchungen der Netzwerkmodularitäten ließ sich zeigen, dass sich das menschliche Gehirn Umstrukturierungsprozessen unterzieht und es möglich ist diese Prozesse mittels TMS zu beeinflussen. Dies kann dazu beitragen individuelle Therapiestrategien zu entwickeln und den Krankheitsprozess der MS zu verlangsamen umso den Patienten wieder mehr Lebensqualität zurückzugeben.

## 9. Abstract

Multiple sclerosis is a neurodegenerative, inflammatory disease characterized by deficits in motor function, sensitivity and cognition. Due to its increasing incidence and prevalence over the years, it is becoming increasingly important to develop new treatment options. To date, MS is an incurable disease that can only be slowed down in its progression by immunomodulatory drugs such as beta interferons. Nevertheless, the aim is to be able to prevent this progression as far as possible by establishing further therapy options, such as the combination with physical therapy.

In order to develop further treatment options, it is necessary to decipher the pathophysiology of MS and understand the course of the disease. Network science is being used for this purpose which evaluates the structural and functional wiring of the brain and the communication within and between each other. The focus of the present work is related to functional connectivity (FC), which is the time-averaged correlation of two neurophysiological processes, and uses a novel algorithm that looks at the time-variations (co-variations) between temporal signals. The new approach, known as edge connectivity (eFC), looks at the communication patterns over time, i.e. the co-fluctuations of two edges over time.

Several studies have shown FC changes in people suffering from MS, raising the question of the extent to which a pathological process is responsible for this and to what extent it is possible to modify the FC externally and non-invasively in order to influence the course of the disease. One possibility for modulation is the use of TMS. TMS is a non-invasive neurostimulatory technique that generates electrical impulses in the brain tissue via a magnetic coil placed on the skull, thereby generating action potentials. However, the extent to which this has a positive effect on the course of MS is still unknown. There are several reasons for this. On the one hand, there is a lack of longitudinal studies that would make it possible to provide a precise overview of the developments. Secondly, there is a lack of a generally valid study protocol that could exclude the distortions that arise when using TMS.

In this study, we investigated the differences in network structures between healthy people and people with MS, as well as the influence of TMS on these structures.

We were able to show that the FC differs significantly between the groups and that it can also be distinguished from the eFC. This encourages us to take a closer look at the eFC and to establish it as an additional network modularity in neuroscience.

We were also able to show that modularity depicts reorganization processes and that a certain degree of adaptation can be attested. However, the extent to which these findings represent adaptive or maladaptive mechanisms is not entirely clear. We were also able to show that the

TMS led to significant changes in the network topology. In the future, it is of interest to conduct longitudinal studies with TMS treatment and to create a generally valid study protocol in order to obtain a high-quality and uniform picture of TMS treatment.

The results of this work can help to clarify the changes that occur in the network topology of MS patients and help to establish TMS as a possible therapy option. The investigations of network modularities have shown that the human brain undergoes restructuring processes and that it is possible to influence these processes using TMS. This can help to develop individual therapy strategies and slow down the disease process of MS in order to give patients back a better quality of life.

## 10. Literaturverzeichnis

- <Springer Wildemann-Diem2016\_Chapter\_MultipleSkleroseUndAndererImmun.pdf>
- Addicott, M. A., B. Luber, D. Nguyen, H. Palmer, S. H. Lisanby and L. G. Appelbaum (2019). "Low- and High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Resting-State Functional Connectivity Between the Postcentral Gyrus and the Insula." *Brain Connect* **9**(4): 322-328.
- Agüera, E., J. Caballero-Villarraso, M. Feijóo, B. M. Escibano, C. Conde, M. C. Bahamonde, A. I. Giraldo, E. Paz-Rojas and I. Túnez (2020). "Clinical and Neurochemical Effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis: A Study Protocol for a Randomized Clinical Trial." *Front Neurol* **11**: 750.
- Andravizou, A., E. Dardiotis, A. Artemiadis, M. Sokratous, V. Siokas, Z. Tsouris, A.-M. Aloizou, I. Nikolaidis, C. Bakirtzis, G. Tsivgoulis, G. Deretzi, N. Grigoriadis, D. P. Bogdanos and G. M. Hadjigeorgiou (2019). "Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options." *Autoimmunity Highlights* **10**(1): 7.
- Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX." *The Lancet* **325**(8437): 1106-1107.
- Bartelle, B. B., A. Barandov and A. Jasanoff (2016). "Molecular fMRI." *J Neurosci* **36**(15): 4139-4148.
- Bartenstein, P. (2017). Radiologie. *Duale Reihe*. M. Reiser, F.-P. Kuhn and J. Debus. Stuttgart, Thieme.
- Betzel, R. F., L. Byrge, Y. He, J. Goñi, X. N. Zuo and O. Sporns (2014). "Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan." *Neuroimage* **102 Pt 2**: 345-357.
- Betzel, R. F., S. A. Cutts, S. Greenwell, J. Faskowitz and O. Sporns (2022). "Individualized event structure drives individual differences in whole-brain functional connectivity." *Neuroimage*: 118993.
- Beynel, L., J. P. Powers and L. G. Appelbaum (2020). "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on resting-state connectivity: A systematic review." *Neuroimage* **211**: 116596.
- Blondel, V. D., J.-L. Guillaume, R. Lambiotte and E. Lefebvre (2008). "Fast unfolding of communities in large networks." *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2008**(10): P10008.
- Braun, U., A. Schäfer, H. Walter, S. Erk, N. Romanczuk-Seiferth, L. Haddad, J. I. Schweiger, O. Grimm, A. Heinz, H. Tost, A. Meyer-Lindenberg and D. S. Bassett (2015). "Dynamic reconfiguration of frontal brain networks during executive cognition in humans." *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**(37): 11678-11683.
- Chard, D. T., A. A. S. Alahmadi, B. Audoin, T. Charalambous, C. Enzinger, H. E. Hulst, M. A. Rocca, À. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. M. Schoonheim, B. Tijms, C. Tur, C. A. M. Gandini Wheeler-Kingshott, A. M. Wink, O. Ciccarelli and F. Barkhof (2021). "Mind the gap: from neurons to networks to outcomes in multiple sclerosis." *Nat Rev Neurol* **17**(3): 173-184.
- Chiaravalloti, N. D., H. M. Genova and J. DeLuca (2015). "Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity." *Front Neurol* **6**: 67.
- Chumin, E. J., J. Faskowitz, F. Z. Esfahlani, Y. Jo, H. Merritt, J. Tanner, S. A. Cutts, M. Pope, R. Betzel and O. Sporns (2022). "Cortico-subcortical interactions in overlapping communities of edge functional connectivity." *Neuroimage* **250**: 118971.
- Crossley, N. A., A. Mechelli, J. Scott, F. Carletti, P. T. Fox, P. McGuire and E. T. Bullmore (2014). "The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders." *Brain : a journal of neurology* **137**(Pt 8): 2382-2395.
- Demeter, D. V., L. E. Engelhardt, R. Mallett, E. M. Gordon, T. Nugiel, K. P. Harden, E. M. Tucker-Drob, J. A. Lewis-Peacock and J. A. Church (2020). "Functional Connectivity Fingerprints at Rest Are Similar across Youths and Adults and Vary with Genetic Similarity." *iScience* **23**(1): 100801.
- Dobson, R. and G. Giovannoni (2019). "Multiple sclerosis - a review." *Eur J Neurol* **26**(1): 27-40.
- Eldaief, M. C., M. A. Halko, R. L. Buckner and A. Pascual-Leone (2011). "Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**(52): 21229-21234.

Esfahlani, F. Z., Y. Jo, J. Faskowitz, L. Byrge, D. P. Kennedy, O. Sporns and R. F. Betzel (2020). "High-amplitude co-fluctuations in cortical activity drive functional connectivity." Proceedings of the National Academy of Sciences **117**(45): 28393-28401.

Farahani, F. V., W. Karwowski and N. R. Lighthall (2019). "Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review." Front Neurosci **13**: 585.

Faskowitz, J., R. F. Betzel and O. Sporns (2022). "Edges in brain networks: Contributions to models of structure and function." Network Neuroscience **6**(1): 1-28.

Faskowitz, J., F. Z. Esfahlani, Y. Jo, O. Sporns and R. F. Betzel (2020). "Edge-centric functional network representations of human cerebral cortex reveal overlapping system-level architecture." Nat Neurosci **23**(12): 1644-1654.

Filippi, M. and M. A. Rocca (2013). "Present and future of fMRI in multiple sclerosis." Expert Rev Neurother **13**(12 Suppl): 27-31.

Flachenecker, P. and U. K. Zettl (2022). Kapitel 7 - Krankheitsverlauf und Prognose. Multiple Sklerose (Achte Ausgabe). R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss et al. Munich, Urban & Fischer: 64-72.

Fleischer, V., A. Gröger, N. Koirala, A. Droby, M. Muthuraman, P. Kolber, E. Reuter, S. G. Meuth, F. Zipp and S. Groppa (2017). "Increased structural white and grey matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis." Mult Scler **23**(3): 432-441.

Fleischer, V., N. Koirala, A. Droby, R. M. Gracien, R. Deichmann, U. Ziemann, S. G. Meuth, M. Muthuraman, F. Zipp and S. Groppa (2019). "Longitudinal cortical network reorganization in early relapsing-remitting multiple sclerosis." Ther Adv Neurol Disord **12**: 1756286419838673.

Fleischer, V., A. Radetz, D. Ciolac, M. Muthuraman, G. Gonzalez-Escamilla, F. Zipp and S. Groppa (2019). "Graph Theoretical Framework of Brain Networks in Multiple Sclerosis: A Review of Concepts." Neuroscience **403**: 35-53.

Fu, Z., Y. Tu, X. Di, Y. Du, G. D. Pearlson, J. A. Turner, B. B. Biswal, Z. Zhang and V. D. Calhoun (2018). "Characterizing dynamic amplitude of low-frequency fluctuation and its relationship with dynamic functional connectivity: An application to schizophrenia." NeuroImage **180**(Pt B): 619-631.

Fukushima, M., R. F. Betzel, Y. He, M. A. de Reus, M. P. van den Heuvel, X.-N. Zuo and O. Sporns (2018). "Fluctuations between high- and low-modularity topology in time-resolved functional connectivity." NeuroImage **180**(Pt B): 406-416.

Ghosh, S., P. Harvey, J. C. Simon and A. Jasanoff (2018). "Probing the brain with molecular fMRI." Curr Opin Neurobiol **50**: 201-210.

Glover, G. H. (2011). "Overview of functional magnetic resonance imaging." Neurosurg Clin N Am **22**(2): 133-139, vii.

González-García, N., J. L. Armony, J. Soto, D. Trejo, M. A. Alegría and R. Drucker-Colín (2011). "Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study." J Neurol **258**(7): 1268-1280.

Hacke, W. (2016). Neurologie, Springer, Berlin, Heidelberg.

Hemmer, B. (2021). "Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen." Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Hemond, C. C. and R. Bakshi (2018). "Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis." Cold Spring Harbor perspectives in medicine **8**(5): a028969.

Hohenfeld, C., C. J. Werner and K. Reetz (2018). "Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker?" NeuroImage. Clinical **18**: 849-870.

Holstiege, J., A. Steffen, B. Goffrier and B. J (2017). "Epidemiologie der Multiplen Sklerose - eine populationsbasierte deutschlandweite Studie" Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09.

Hoogendam, J. M., G. M. J. Ramakers and V. Di Lazzaro (2010). "Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain." Brain Stimulation **3**(2): 95-118.

Hsu, W. Y., Y. Ku, T. P. Zanto and A. Gazzaley (2015). "Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." Neurobiol Aging **36**(8): 2348-2359.

Hulst, H. E., T. Goldschmidt, M. A. Nitsche, S. J. de Wit, O. A. van den Heuvel, F. Barkhof, W. Paulus, Y. D. van der Werf and J. J. G. Geurts (2017). "rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **88**(5): 386.

Jo, Y., J. Faskowitz, F. Z. Esfahlani, O. Sporns and R. F. Betzel (2021). "Subject identification using edge-centric functional connectivity." NeuroImage **238**: 118204.

Jo, Y., F. Zamani Esfahlani, J. Faskowitz, E. J. Chumin, O. Sporns and R. F. Betzel (2021). "The diversity and multiplexity of edge communities within and between brain systems." Cell Reports **37**(7): 110032.

Kahl-Scholz, M. and C. Vockelmann (2017). Basiswissen Radiologie : Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg.

Klimm, F., J. Borge-Holthoefer, N. Wessel, J. Kurths and Z.-L. Gorka (2014). "Individual node's contribution to the mesoscale of complex networks." New Journal of Physics **16**(12): 125006.

Klomjai, W., R. Katz and A. Lackmy-Vallée (2015). "Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)." Ann Phys Rehabil Med **58**(4): 208-213.

Köhler, W. and F. A. Hoffmann (2022). Kapitel 6 - Klinik. Multiple Sklerose (Achte Ausgabe). R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss et al. Munich, Urban & Fischer: 56-63.

Lashkari, A., E. Davoodi-Bojd, L. Fahmy, L. Li, S. P. Nejad-Davarani, M. Chopp, Q. Jiang and M. Cergheț (2021). "Impairments of white matter tracts and connectivity alterations in five cognitive networks of patients with multiple sclerosis." Clin Neurol Neurosurg **201**: 106424.

Lee, J., B. H. Choi, E. Oh, E. H. Sohn and A. Y. Lee (2016). "Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." J Clin Neurol **12**(1): 57-64.

Lefaucheur, J. P. (2019). "Transcranial magnetic stimulation." Handb Clin Neurol **160**: 559-580.

León Ruiz, M., M. Sospedra, S. Arce Arce, J. Tejeiro-Martínez and J. Benito-León (2020). "Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: a systematic review of the literature." Neurología (English Edition).

Liu, Y., Y. Duan, P. Liang, X. Jia, C. Yu, J. Ye, H. Butzkueven, H. Dong and K. Li (2012). "Baseline brain activity changes in patients with clinically isolated syndrome revealed by resting-state functional MRI." Acta Radiologica **53**(9): 1073-1078.

Liu, Y., P. Liang, Y. Duan, X. Jia, C. Yu, M. Zhang, F. Wang, M. Zhang, H. Dong, J. Ye, H. Butzkueven and K. Li (2011). "Brain plasticity in relapsing–remitting multiple sclerosis: Evidence from resting-state fMRI." Journal of the Neurological Sciences **304**(1): 127-131.

Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sørensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, L. J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, Jr., P. A. Calabresi, M. Clanet, G. Comi, R. J. Fox, M. S. Freedman, A. D. Goodman, M. Inglese, L. Kappos, B. C. Kieseier, J. A. Lincoln, C. Lubetzki, A. E. Miller, X. Montalban, P. W. O'Connor, J. Petkau, C. Pozzilli, R. A. Rudick, M. P. Sormani, O. Stüve, E. Waubant and C. H. Polman (2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions." Neurology **83**(3): 278-286.

Mahajan, K. R. and D. Ontaneda (2017). "The Role of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Multiple Sclerosis Clinical Trials." Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics **14**(4): 905-923.

Muthuraman, M., V. Fleischer, P. Kolber, F. Luessi, F. Zipp and S. Groppa (2016). "Structural Brain Network Characteristics Can Differentiate CIS from Early RRMS." Frontiers in neuroscience **10**: 14-14.

Nasios, G., L. Messinis, E. Dardiotis and P. Papathanasopoulos (2018). "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview." Behav Neurol **2018**: 8584653.

Newman, M. E. J. (2006). "Modularity and community structure in networks." Proceedings of the National Academy of Sciences **103**(23): 8577-8582.

Oathes, D. J., N. L. Balderston, K. P. Kording, J. A. DeLuisi, G. M. Perez, J. D. Medaglia, Y. Fan, R. J. Duprat, T. D. Satterthwaite, Y. I. Sheline and K. A. Linn (2021). "Combining transcranial magnetic stimulation with functional magnetic resonance imaging for probing and modulating neural circuits

relevant to affective disorders." Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science **12**(4): e1553-e1553.

Pedersen, M., A. Omidvarnia, J. M. Shine, G. D. Jackson and A. Zalesky (2020). "Reducing the influence of intramodular connectivity in participation coefficient." Network neuroscience (Cambridge, Mass.) **4**(2): 416-431.

Pope, M., M. Fukushima, R. F. Betzel and O. Sporns (2021). "Modular origins of high-amplitude co-fluctuations in fine-scale functional connectivity dynamics." Proceedings of the National Academy of Sciences **118**(46): e2109380118.

Radetz, A., K. Mladenova, D. Ciolac, G. Gonzalez-Escamilla, V. Fleischer, E. Ellwardt, J. Krämer, S. Bittner, S. G. Meuth, M. Muthuraman and S. Groppa (2021). "Linking Microstructural Integrity and Motor Cortex Excitability in Multiple Sclerosis." Frontiers in immunology **12**: 748357-748357.

Reber, J., K. Hwang, M. Bowren, J. Bruss, P. Mukherjee, D. Tranel and A. D. Boes (2021). "Cognitive impairment after focal brain lesions is better predicted by damage to structural than functional network hubs." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **118**(19): e2018784118.

Schick, F. (2007). "[The bases of magnetic resonance tomography]." Radiologe **47 Suppl 1**: S7-23; quiz S24-25.

Schneider, F. and G. R. Fink (2013). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin, Heidelberg.

Siebner, H. R. and U. Ziemann (2007). Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Berlin, Heidelberg.

Sporns, O., J. Faskowitz, A. S. Teixeira, S. A. Cutts and R. F. Betzel (2021). "Dynamic expression of brain functional systems disclosed by fine-scale analysis of edge time series." Network Neuroscience **5**(2): 405-433.

Stadelmann-Nessler, C., F. van der Meer and W. Brück (2022). Kapitel 4 - Pathologie und Pathophysiologie. Multiple Sklerose (Achte Ausgabe). R. M. Schmidt, F. A. Hoffmann, J. H. Faiss et al. Munich, Urban & Fischer: 36-42.

Stampanoni Bassi, M., F. Buttari, L. Gilio, N. De Paolis, D. Fresegna, D. Centonze and E. Iezzi (2020). "Inflammation and Corticospinal Functioning in Multiple Sclerosis: A TMS Perspective." Front Neurol **11**: 566.

Straathof, M., M. R. Sinke, R. M. Dijkhuizen and W. M. Otte (2019). "A systematic review on the quantitative relationship between structural and functional network connectivity strength in mammalian brains." Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism **39**(2): 189-209.

Tahedi, M., S. M. Levine, M. W. Greenlee, R. Weissert and J. V. Schwarzbach (2018). "Functional Connectivity in Multiple Sclerosis: Recent Findings and Future Directions." Frontiers in neurology **9**: 828-828.

Tian, L., Q. Li, C. Wang and J. Yu (2018). "Changes in dynamic functional connections with aging." Neuroimage **172**: 31-39.

Uddin, L. Q. (2020). "An 'edgy' new look." Nature Neuroscience **23**(12): 1471-1472.

Valsasina, P., M. Hidalgo de la Cruz, M. Filippi and M. A. Rocca (2019). "Characterizing Rapid Fluctuations of Resting State Functional Connectivity in Demyelinating, Neurodegenerative, and Psychiatric Conditions: From Static to Time-Varying Analysis." Front Neurosci **13**: 618.

Vogl, T. J., W. Reith and E. J. Rummeny (2011). Diagnostische und interventionelle Radiologie. Berlin, Heidelberg, Springer.

Wagle Shukla, A., J. J. Shuster, J. W. Chung, D. E. Vaillancourt, C. Patten, J. Ostrem and M. S. Okun (2016). "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis." Pm r **8**(4): 356-366.

Wang, J., X. Zuo and Y. He (2010). "Graph-based network analysis of resting-state functional MRI." Frontiers in Systems Neuroscience **4**.

Wei, H., A. M. Frey and A. Jasanoff (2021). "Molecular fMRI of neurochemical signaling." Journal of Neuroscience Methods **364**: 109372.

Weishaupt, D., V. D. Köchli and B. Marincek (2014). Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie. Berlin, Heidelberg, Springer.

Welton, T., C. S. Constantinescu, D. P. Auer and R. A. Dineen (2020). "Graph Theoretic Analysis of Brain Connectomics in Multiple Sclerosis: Reliability and Relationship with Cognition." Brain connectivity **10**(2): 95-104.

Wilson, S. A., G. W. Thickbroom and F. L. Mastaglia (1993). "Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles." J Neurol Sci **118**(2): 134-144.

Zechmann, C., S. Biedenstein, F. L. Giesel, M. Wetzke and C. Happle (2019). BASICS bildgebende Verfahren. BASICS. München.

Zhang, J., D.-Q. Liu, S. Qian, X. Qu, P. Zhang, N. Ding and Y.-F. Zang (2022). "The neural correlates of amplitude of low-frequency fluctuation: a multimodal resting-state MEG and fMRI–EEG study." Cerebral Cortex.

Zuo, X. N., Y. He, R. F. Betzel, S. Colcombe, O. Sporns and M. P. Milham (2017). "Human Connectomics across the Life Span." Trends Cogn Sci **21**(1): 32-45.

## 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: McDonald Kriterien aus Thompsen et al. 2018.....	6	
Abbildung 2: schubförmig remittierender Verlauf .....	7	
Abbildung 3: primär progressiver Verlauf.....	7	
Abbildung 4: sekundär progressiver Verlauf .....	7	
Abbildung 5a: T1 Messung.....	12	
Abbildung 10: a) Rund- und Doppelspule b) Unter den Spulen ist das jeweilige induzierte elektrische Feld dargestellt {Siebner, 2007 #94}.....	18	
Abbildung 11: rTMS Stimulationsmuster.....	19	
Abbildung 12: Überblick Methodik: a) der Proband wird im MRT gemessen und ein „Basisbild“ erstellt. Darauffolgend wird er mittels TMS stimuliert und direkt wieder im MRT gemessen. b) Aus den entstandenen Bildern wird im ersten Schritt die Aktivität über die avg Signals generiert und aufgeteilt in hohe und niedrige Amplituden. c) Die Modularität zur Darstellung der Effizienz der Intra- und Intermodulverbindungen wurde mittel Louvain-Methode berechnet. Ebenso wird d) die Konnektivitätsmatrix zur Untersuchung der FC erstellt und zwischen HC und MS ausgewertet und verglichen.....	22	
Abbildung 13: Übersicht Ablauf Studienprotokoll .....	24	
Abbildung 14a: niedrige Modularität	Abbildung 14b: hohe Modularität.....	28
Abbildung 16: Konnektivitätsmatrix: Vergleich zwischen HC und MS sowie FC und eFC .....	37	
Abbildung 17: RSS aufgeteilt in HA und LA vor und nach LF Stimulation bei Gesunden .....	41	
Abbildung 18: Vergleich fMRI Signal zwischen HC und MS.....	46	

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht aller Teilnehmer .....	32
Tabelle 2: Übersicht der jeweiligen Untergruppen .....	32
Tabelle 3: Übersicht Erkrankter und ihrer klinischen Aspekte Krankheitsdauer, EDSS, Läsionsvolumen und medikamentöser Therapie.....	33
Tabelle 4: Vergleich des Mittelwertes und der Standardabweichung nach TMS Behandlung .....	34
Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der FC im Ausgangszustand.....	35
Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der eFC im Ausgangszustand.....	36
Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplitudenhöhe der Modularität nach unterschiedlicher TMS Behandlung.....	38
Tabelle 8: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der normalized Entropie nach Behandlung mit TMS .....	40
Tabelle 9: Vergleich Mittelwerte und Standardabweichungen der RSS nach TMS Behandlung .....	40

## 12. Anhang

alle	HC		MS		P	T
	MW	ST	MW	ST		
eNorm	0,6422	0,1871	0,6957	0,1728	0.0032	-2.9652
Rss	139,6908	134,5992	139,7259	124,7086	0.9978	-0.0027
Rss_HA	398,9169	317,8692	377,5788	288,2424	0.8252	0.2224
Rss_LA	64,6295	7,2366	60,6387	7,1015	0.0864	1.7603
avgSignals_HA	-0,0863	0,2716	0,1311	0,2654	6.176091e-15	-8.1105
avgSignals_LA	0,0161	0,1625	0,0449	0,1457	0.0629	-1.8648
FC_HA	0,1315	0,4225	0,1027	0,4301	1.549764e-11	6.7451
FC_LA	0,0276	0,2806	0,0534	0,2765	3.12293e-20	-9.2196
Mod_HA	0,4266	0,0008	0,4740	0,0030	3.040368e-132	-150.7377
Mod_LA	0,3453	0,0084	0,3094	0,0043	1.613943e-78	38.1352
FC	0,0956	0,2446	0,0944	0,2517	0.6188	0.4975
eFC	0,0292	0,3934	0,0041	0,292	5.142783e-13	7.2240

LF	HC		MS		P	T	P(post)	T(post)
	MW	ST	MW	ST				
eNorm	0,6792	0,1320	0,6859	0,1645	0.6526	-0.4506	0.0009	-3.3504
Rss	139,6903	84,3949	139,7298	98,0854	0.9966	-0.0043	0.9680	0.0401
Rss_HA	314,1991	163,1199	347,2041	241,0892	0.7512	-0.3196	0.9590	-0.0518
Rss_LA	68,1244	8,0112	72,1728	6,6348	0.9308	-0.0874	0.0279	2.3233
avgSignals_HA	0,0824	0,2849	-0,0761	0,3123	0.4159	-0.8144	0.6622	0.4373
avgSignals_LA	-0,0379	0,1777	0,0051	0,148	4.668507e-10	-6.3961	0.7185	0.3607
FC_HA	0,1157	0,3901	0,1492	0,3995	2.841313e-17	-8.4568	7.561887e-07	4.9472
FC_LA	0,0321	0,2797	0,0312	0,2852	0.7613	0.3038	1.17936e-09	6.0845
Mod_HA	0,4089	0,0031	0,3578	0,0093	3.808297e-85	52.4191	4.19337e-150	-77.5687
Mod_LA	0,3333	0,0043	0,3628	0,0081	6.039416e-69	-32.1207	4.140572e-22	-12.0253
FC	0,0888	0,2304	0,1064	0,2293	1.816646e-14	-7.6659	0.0239	2.2581
eFC	0,0359	0,2986	0,0244	0,2539	3.628373e-05	4.1304	3.546611e-29	11.2229

HF	HC		MS		P	T	P(post)	T(post)
	MW	ST	MW	ST				
eNorm	0,6704	0,1526	0,6892	0,1342	0.1903	-1.3121	0.9210	-0.0992
Rss	139,6869	104,8712	139,7348	81,7987	0.9959	-0.0051	0.9989	0.0013
Rss_HA	326,8828	253,1053	321,6231	144,7540	0.9355	0.0816	0.1004	1.6848
Rss_LA	70,7731	16,299	69,0068	11,9951	0.5527	0.6015	0.9006	0.1257
avgSignals_HA	0,0144	0,2538	-0,0572	0,3988	0.0329	2.1422	0.1012	1.6428
avgSignals_LA	0,0191	0,2036	-0,0456	0,1758	0.0008	3.3961	6.226065e-05	4.0472
FC_HA	0,105	0,4222	0,1477	0,3789	2.723646e-26	-10.6161	3.245788e-09	-5.9200
FC_LA	0,0401	0,2708	0,0343	0,2794	0.0338	2.1227	8.267875e-07	4.9297
Mod_HA	0,4791	0,0477	0,339	0,0029	2.744796e-209	452.2883	5.884966e-38	17.3445
Mod_LA	0,3306	0,0333	0,3386	0,0074	4.07158e-16	-8.9931	1.071468e-34	15.1293
FC	0,0766	0,2429	0,0769	0,2367	0.903	-0.1219	2.146778e-13	7.34186
eFC	0,0149	0,2528	0,0081	0,1434	0.0009	3.3132	1.756084e-06	4.7804

Diff - LF	HC		MS		P	T
	MW	ST	MW	ST		
eNorm	0.0040	0,1378	0,0371	0,1391	0.0176	2.3848
Rss	0,0360	72,1478	-58,2683	86,0616	1.255092e-12	-7.3422
Rss_HA	33,0050	86,8298	-118,3969	114,3306	3.674792e-05	-4.7163
Rss_LA	4,0484	1,652	-31,9631	24,0272	2.051436e-06	-6.6869
avgSignals_HA	-0,1585	0,3872	-0,2031	0,5468	0.3473	-0.9410
avgSignals_LA	0,043	0,2375	-0,0664	0,2258	3.294402e-06	-4.7187
FC_HA	0,012	0,3764	-0,0486	0,3964	5,59E-49	-15.641
FC_LA	0,0175	0,357	0,0029	0,427	0.0002	-3.7076
Mod_HA	0,0098	0,0068	0,0687	0,0094	9.936081e-109	50.848
Mod_LA	-0,0314	0,0070	0,0066	0,0103	1,52E-65	30.4011
FC	-0,0062	0,1527	-0,0295	0,1764	5.044327e-45	-14.098
eFC	-0,0231	0,3129	-0,0464	0,2440	1.511398e-16	-8.2594

Diff - HF	HC		MS		P	T
	MW	ST	MW	ST		
eNorm	0,0211	0,1702	0,0037	0,1423	0.2692	-1.1065
Rss	0,0354	62,9601	-0,0248	60,6878	0.9922	-0.0097
Rss_HA	46,5430	59,8961	-41,3764	34,0722	3.132607e-06	-5.7059
Rss_LA	0,7005	1,0839	2,3728	5,844	0.2226	1.25827
avgSignals_HA	0,0057	0,2343	0,0363	0,343	0.2971	1.0443
avgSignals_LA	-0,0235	0,2589	-0,0237	0,2484	0.9959	-0.0052
FC_HA	-0,0277	0,3848	-0,0903	0,3661	7,35E-56	-16.6257
FC_LA	-0,0107	0,349	0,0118	0,367	3.572772e-10	6.2732
Mod_HA	0,0157	0,0059	0,1443	0,0054	2.411663e-210	-161.2137
Mod_LA	0,0163	0,0060	-0,0056	0,0096	1.994412e-44	19.3375
FC	-0,0037	0,1569	-0,0208	0,1630	2.270395e-26	-10.6330
eFC	-0,0002	0,2700	-0,0072	0,2535	0.0076	-2.6677

## 13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben und ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zu stande gekommen wäre.

Ich danke meinem Doktorvater für die Ermöglichung dieser Arbeit und der freundlichen Hilfe sowie stetigen Unterstützung.

Ebenso danke ich der Klinik der Neurologie mit allen seinen Mitarbeiter\*innen und dem Team des Neuroimaging Centers, mit denen die Zusammenarbeit stets unkompliziert und kollegial funktioniert hat.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinem Betreuer für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Unsere zahlreichen Gespräche und die damit verbundenen Anregungen und Ermutigungen haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

## 14. Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

Name Marie Martschenko  
Geburtstag 02.04.1994 in Hamburg

---

### Ausbildung & Werdegang

2017-2023 **Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz**

- 02./03.11.2023 3. Staatsexamen
- 21.11.2022-22.10.2023 Praktisches Jahr
- 13.10.2022 2. Staatsexamen
- 10.09.2019 1. Staatsexamen

Seit 03/20 – laufend **Dissertationsschrift**  
Thema: Evaluierung der Auswirkungen der transkraniellen Magnetstimulation auf die Reorganisation von Hirnnetzwerken bei Multipler Sklerose

2014-2017 **Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin bei den Asklepios Kliniken**

2012-2013 **Work&Travel Auslandsaufenthalt**  
in Australien

2012 **Allgemeine Hochschulreife**  
am Gymnasium Hummelsbüttel mit der Note 1,6

---

### Praktisches Jahr

07/23-10/23 **Wahltertial Anästhesiologie**  
Paracelsus Klinik Henstedt-Ulzburg

03/23-07/23 **Innere Medizin**  
Universitätsmedizin Mainz

11/22-03/23 **Chirurgie**  
Universitätsmedizin Mainz

---

### Famulaturen

09/21-10/21 Kardiologische Intensivstation  
Universitätsmedizin Mainz

02/21-03/21	Zentrale Notaufnahme St.Josefs-Hospital Wiesbaden
08/20-09/20	Hausarztambulatur Dr. K.F. Gruber-Gerardy Mainz
03/20-04/20	Innere Medizin Amalie-Sieveling-Krankenhaus Volksdorf

---

### **Berufserfahrung**

12/19-10/22	Gesundheits- und Krankenpflegerin III. Med. Klinik Universitätsmedizin Mainz
-------------	---------------------------------------------------------------------------------