

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

Aktivierung subkortikaler Regionen bei Menschen mit Multipler Sklerose im Vergleich
mit Gesunden

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

vorgelegt von

Niklas Diewock
aus Schleswig

Mainz, 2024

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

Tag der Promotion: 23.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Multiple Sklerose.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	1
1.1.3 Klinisches Bild.....	2
1.1.4 Verlauf.....	2
1.1.5 Expanded disability status scale (EDSS).....	3
1.2 Magnetresonanztomographie.....	4
1.2.1 Funktionsweise	4
1.2.2 fMRT	6
1.3 Basalganglien.....	7
2 Literaturrecherche	8
2.1 Studienhypothesen.....	8
3 Methodik	10
3.1 Patientenkollektiv	10
3.2 Versuchsaufbau	10
3.3 Datenverarbeitung.....	11
3.3.1 Vorverarbeitung.....	11
3.3.2 Statistische Analyse	12
3.3.3 Identifizierung von Ausreißern in den Daten und Überprüfung auf Normalverteilung	13
4 Ergebnisse	16
4.1 Aktivierung subkortikaler Hirnregionen	16
4.2 Korrelation der Aktivierung mit dem EDSS	16
4.3 Reaktionszeit.....	17
4.4 Korrelation der Aktivierung mit der Reaktionszeit	18
5 Diskussion.....	21
5.1 Bisheriger Forschungsstand.....	21
5.2 Diskussion der Ergebnisse	22
Zusammenfassung.....	24
7 Literaturverzeichnis	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung möglicher Verlaufsformen der RRMS.	2
Abbildung 2 Darstellung möglicher Verlaufsformen der SPMS.	2
Abbildung 3 Darstellung möglicher Verlaufsformen der PPMS.	3
Abbildung 4 Darstellung möglicher Verlaufsformen der PRMS.	3
Abbildung 5 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus	11
Abbildung 6 Normalverteilung der Aktivierung des Nucleus caudatus bei gesunden Probanden und Probanden mit Multipler Sklerose	13
Abbildung 7 Normalverteilung der Aktivierung des Globus pallidus bei gesunden Probanden und Probanden mit Multipler Sklerose	14
Abbildung 8 Normalverteilung der Aktivierung des Putamen bei gesunden Probanden und Probanden mit Multipler Sklerose	14
Abbildung 9 Normalverteilung der Aktivierung des Ncl. subthalamicus bei gesunden Probanden und Probanden mit Multipler Sklerose	14
Abbildung 10 Normalverteilung der Aktivierung des Thalamus bei gesunden Probanden und Probanden mit Multipler Sklerose	14
Abbildung 11 Ausreißer der logarithmierten Reaktionszeit in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand.....	15
Abbildung 12 Aktivierung des Thalamus in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand.....	16
Abbildung 13 Aktivierung des Nucleus subthalamicus in Abhängigkeit vom EDSS.....	17
Abbildung 14 Logarithmierte Reaktionszeit in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand.....	18
Abbildung 15 Korrelation der Aktivierung des Nucleus caudatus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden.....	18
Abbildung 16 Korrelation der Aktivierung des Globus pallidus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden.....	19
Abbildung 17 Korrelation der Aktivierung des Putamen mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden	19
Abbildung 18 Korrelation der Aktivierung des Nucleus subthalamicus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden.....	20
Abbildung 19 Korrelation der Aktivierung des Thalamus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden	20

Abkürzungsverzeichnis

BOLD	blood oxygen level dependent
CIS	clinically isolated syndrome
EDSS	expanded disability status scale
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	full width at half maximum
MNI	montreal neurological institute
MP-RAGE	magnetization-prepared rapid gradient-echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PPMS	primary progressive multiple sclerosis
PRMS	progressive relapsing multiple sclerosis
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis
SPM	statistical parametric mapping
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

Multiple Sklerose tritt in allen Regionen der Welt auf, jedoch mit einer unterschiedlichen Prävalenz. So ist die Krankheitslast in Nordamerika und Europa mit einer Prävalenz von über 100 Erkrankten pro 100.000 Menschen am höchsten, während sie in Asien und Afrika bei um die 2 Erkrankten pro 100.000 liegt. [1] In Europa selbst gibt es ebenfalls deutliche Unterschiede. So hat Schweden eine Prävalenz von 189/100.000 und Albanien eine von 22/100.000. [1] Grundsätzlich steigt die Wahrscheinlichkeit, an Multiple Sklerose zu erkranken an, je größer der Grad der nördlichen oder südlichen Breite des Ortes ist, an dem man aufwächst. [2] Frauen erkranken im Schnitt doppelt so häufig wie Männer und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 30 Jahren. [1] Nachkommen von Einwanderern nehmen die lokale Inzidenz an, Personen über dem 15. Lebensjahr behalten im Anschluss an eine Migration ihr ursprüngliches Risiko. Dieser Zusammenhang lässt auf eine Determinationsphase in der Kindheit schließen.[3]

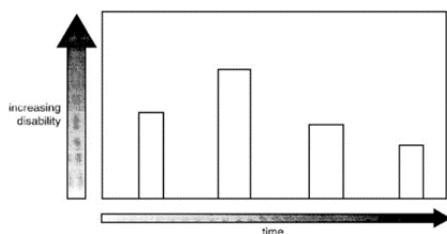
1.1.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Multiplen Sklerose ist noch nicht verstanden. Drei Faktorenbereiche werden als wichtig für die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose angesehen: Einflüsse von Faktoren aus der Umwelt, genetische Prädisposition und autoimmune Reaktionen. Die bereits erwähnte Annahme des lokalen Risikoprofils durch migrierte Personen zeigt einen Zusammenhang mit mehreren Faktoren, wie Infektionen, Vitamin-D-Mangel und Nikotinabusus. [3] Almohmeed et al. konnten zum Beispiel 2013 mittels serologischer Untersuchungen nachweisen, dass ein Zusammenhang der Erkrankung mit einer Epstein-Barr-Virus-Infektion besteht. [4] Der genetische Aspekt der Erkrankung konnte in epidemiologischen Studien bestätigt werden und beträgt bei monozygoten Zwillingen 38%. [3, 5, 6] Die am Krankheitsprozess beteiligten autoimmunen Reaktionen sind komplex. Dem adaptiven Immunsystem kommt bei der Pathogenese eine Schlüsselrolle zu. [3]

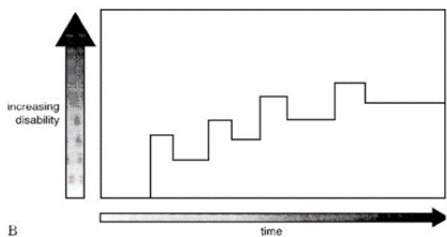
1.1.3 Klinisches Bild

Die Klinik der Multiplen Sklerose ist vielfältig. Häufig sind sensible Missempfindungen in Form von Parästhesien die ersten Symptome der Krankheit. Auch Sehstörungen und motorische Störungen treten häufig als Erstes auf. [3, 7] Die verschiedenen Verlaufsformen der Erkrankung werden im nächsten Abschnitt behandelt.

1.1.4 Verlauf

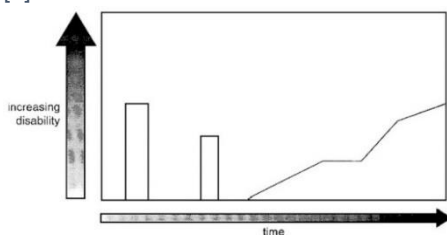


A



B

Abbildung 1 Darstellung möglicher Verlaufsformen der RRMS. Aufgezeichnet ist die zunehmende Behinderung über die Zeit. [2]



A

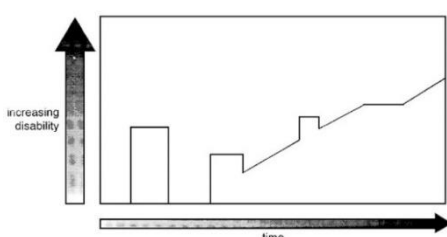
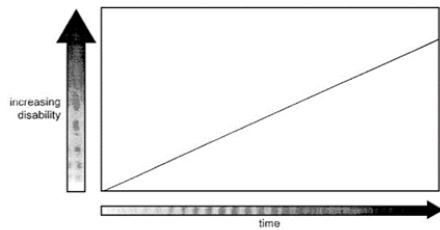


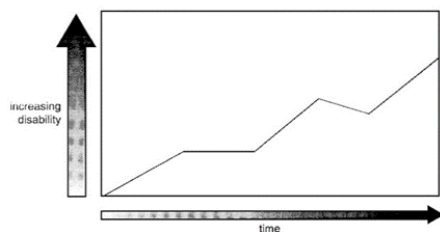
Abbildung 2 Darstellung möglicher Verlaufsformen der SPMS. Auftragung des zunehmenden Grads der Behinderung über die Zeit. [2]

Es gibt verschiedene Verlaufsformen der Multiplen Sklerose. Ungefähr 85% der MS-Patienten entwickeln zunächst schubweise neurologische Defizite mit zwischenzeitlicher Erholung. [8] Diese Form der MS wird daher als „relapsing-remitting multiple sclerosis“ (RRMS) bezeichnet. Frauen erkranken dabei doppelt so häufig wie Männer. [9] Die Dauer der einzelnen Krankheitsepisoden beträgt 6 bis 8 Wochen mit anschließender teilweiser oder vollständiger Remission. Zwischen den Episoden kommt es zu keiner klinischen Krankheitsprogression. Zu Beginn der Erkrankung kommt es im Schnitt zu 0,3 Schüben/Jahr. Im Verlauf der Erkrankung erhöht sich dann die Schubfrequenz.[10]

Kommt es zwischen den einzelnen Schüben zu einer Progression der neurologischen Ausfälle, die Krankheit aber initial einen Verlauf im Sinne einer RRMS gezeigt hat, wird von einer „secondary progressive multiple sclerosis“ (SPMS) gesprochen. [11] Ein internationales Expertengremium beschreibt den Begriff 1996 folgendermaßen: Initialer RRMS-Krankheitsverlauf gefolgt von einem Fortschreiten mit oder ohne gelegentliche Schübe, geringen Remissionen und Plateaus. [8] Der Zeitpunkt, ab

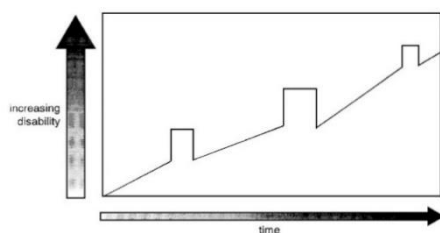


A

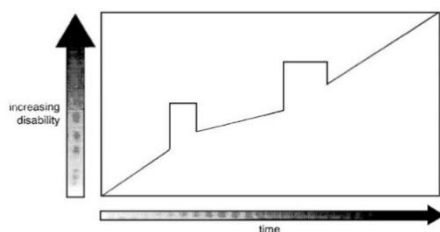


B

Abbildung 3 Darstellung möglicher Verlaufsformen der PPMS. Auftragung des zunehmenden Grads der Behinderung. [2]



A



B

Abbildung 4 Darstellung möglicher Verlaufsformen der PRMS. Auftragung des zunehmenden Grads der Behinderung über die Zeit.[2]

dem es zum Übergang in die zweite Phase der Erkrankung gekommen ist, lässt sich in der Regel erst retrospektiv festlegen. [11, 12] Innerhalb von 19 Jahren erreichen schätzungsweise 50 % der Patienten diesen Punkt und es kommt zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Krankheit. [11]

Bei der „primary progressive multiple sclerosis“ (PPMS) kommt es von Beginn an zu einer kontinuierlichen Verschlechterung. Sie wird durch ein Fortschreiten ab Auftreten der Erkrankung mit gelegentlichen Plateaus und eventuellen kleinen Verbesserungen definiert. [8]

„Progressiv relapsing multiple sclerosis“ ist die vierte und seltenste Verlaufsform. Sie zeichnet sich durch die kontinuierlich zunehmende Verschlechterung der Symptomatik aus, unterbrochen von akuten Schüben, mit oder ohne voller Remission. [8] Ist es zunächst nur zu einem Schub gekommen, spricht man von einem clinically isolated syndrome (CIS). Ein CIS wird als erste klinische Präsentation einer Krankheit angesehen, welche die Charakteristika einer inflammatorischen Demyelinisierung aufweist, die MS sein könnte. [12] Werden bei der Diagnostik noch andere Kriterien erfüllt, kann jedoch frühzeitig die Diagnose einer RRMS gestellt werden (siehe 2.2. Diagnosestellung).

1.1.5 Expanded disability status scale (EDSS)

Die expanded disability status scale (EDSS) ist eine Skala, die 1983 von John F. Kurtzke veröffentlicht wurde. Sie unterteilt den Grad der Behinderung von Patienten mit MS in 10 Stufen, wobei Stufe 0 die Abwesenheit von Symptomen und Stufe 10 den Tod durch MS

darstellt. Ab der Stufe 1 können auch halbe Stufen angegeben werden. Es werden 8 sogenannte funktionelle Gruppen definiert: Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktionen, zerebrale Funktionen und andere Funktionen. Die Einteilung in die jeweilige Stufe wird durch bestimmte Kriterien definiert, beispielsweise die maximal mögliche Gehstrecke, oder kann über die Bestimmung der Funktionsgruppen erfolgen, welche dann ebenfalls nach definierten Kriterien zusammengerechnet werden. [13]

1.2 Magnetresonanztomographie

1.2.1 Funktionsweise

Wie im Namen bereits enthalten, greift eine MRT auf Magneten zurück. Die magnetischen Felder wirken sich auf die Atome im Körper und damit auf die Wasserstoffatome aus. Ein Wasserstoffatom besteht aus einem Elektron, welches um ein Proton und damit den Kern des Wasserstoffatoms kreist. [14] Wie andere Elementarteilchen auch, dreht sich das Proton wie ein Kreisel um die eigene Achse. Dieser Drall wird als Kernspin bezeichnet. Beim Kernspin wird die positive Ladung der Protonen mitbewegt und es entsteht ein elektrischer Strom und damit ein magnetisches Feld. Werden nun die Wasserstoffatome in ein Magnetfeld gebracht, richten sich die Rotationsachsen der Protonen wie Kompassnadeln nach diesem aus, also so wie Magnetnadeln sich nach dem Erdmagnetfeld ausrichten. [15] Allerdings bleiben die Rotationsachsen nicht wie Kompassnadeln stehen, sondern führen sogenannte Präzessionsbewegungen aus. Denkt man sich die Rotationsachse eines Protons als Pfeil, würde die Spitze als Folge der Präzessionsbewegung einen Kreis beschreiben. Die Präzessionsfrequenz, also die Frequenz, in der die Pfeilspitze den Kreis pro Zeiteinheit durchläuft, lässt sich mithilfe der Feldstärke des verwendeten Magnetfelds und einer elementspezifischen Konstante ausrechnen. Sie wird auch Lamorfrequenz genannt und kann mit der Lamorgleichung berechnet werden:

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0$$

Dabei ist ω_0 die Lamorfrequenz, γ_0 ist die sogenannte gyromagnetische Konstante und B_0 die magnetische Feldstärke. [14, 16]

Ein Magnetresonanztomograph besitzt ein statisches Magnetfeld B_0 , welches dafür sorgt, dass sich die Kerne der Wasserstoffatome entlang des Magnetfelds ausrichten. Allerdings kommt es selbst bei einer Feldstärke von 3 Tesla nur dazu, dass sich ein Kern mehr von

100.000 Kernen entlang des Feldes ausrichtet, als sich Kerne in umgedrehter Orientierung ausrichten. Durch die hohe Masse an Wasserstoffatomen lässt sich dennoch eine messbare Nettomagnetisierung feststellen. [15]

Ein Hochfrequenz- bzw. Radiofrequenzimpuls in Höhe der Larmofrequenz der Protonen im statischen Magnetfeld, abgegeben von einer Sendespule, sorgt dafür, dass der Vektor der Nettomagnetisierung eine Quermagnetisierung erfährt und sich zur Seite abneigt. Je nach Länge und Stärke des Impulses kommt so ein unterschiedlich großer Flipwinkel zustande, mit dem der Vektor der Gesamtmagnetisierung von der Längsachse abweicht und um die Längsachse in der Larmofrequenz prozessiert. Dies bedeutet, dass beispielsweise bei einem 90°-Impuls die Rotationsachsen der Protonen im rechten Winkel zu ihren ursprünglichen Rotationsachsen stehen. Ist die Längsmagnetisierung in einem Koordinatensystem die z-Achse, würde sich in diesem Fall der Vektor der Gesamtmagnetisierung in der xy-Fläche bewegen. In einer Empfangsspule wird durch die rotierende Quermagnetisierung eine hochfrequente Spannung induziert. Im Gegensatz zur einfachen Längsmagnetisierung kann so mithilfe der Empfangsspule ein Signal der Quermagnetisierung aufgezeichnet werden. [14-16]

Zwei Prozesse laufen nach dem Ende des Hochfrequenzimpulses ab. Zum einen kippen die Rotationsachsen der Protonen wieder in die Längsrichtung, mit der Folge, dass die Quermagnetisierung abnimmt. Man spricht in diesem Fall von der Longitudinalen Relaxation mit der Zeitkonstante T1. T1 ist die Zeit, die es braucht, bis sich nach einem 90°-Impuls wieder 63% der Gleichgewichtsmagnetisierung eingestellt haben. Zum anderen beginnen die Protonen in verschiedenen Phasen zu präzedieren. Manche Rotationsachsen der Protonen zeigen früher zur Empfangsspule als andere, was dazu führt, dass sich der Nettomagnetisierungsvektor in der xy-Ebene abschwächt. Man spricht von Transversaler Relaxation mit der Zeitkonstante T2. T2 ist die Zeit, die es braucht, bis vom Betrag der Quermagnetisierung noch 37% übrig ist. [16, 17]

Durch Auswahl der Erfassungsdauer und des Erfassungsbegins der Quermagnetisierung nach Abschluss des Hochfrequenzimpulses, gelingt eine Gewichtung der einzelnen Zeitkonstanten T1 und T2. Je mehr Strom in der Empfangsspule induziert wird, desto heller wird das untersuchte Gebiet später im MRT-Bild dargestellt. Da verschiedene Gewebe jeweils eigene T1 und T2-Konstanten haben, dauert es unterschiedlich lange, bis das jeweilige Gewebe eine gewisse Menge an Quermagnetisierung abgegeben hat. Somit lassen sich je nach T1- oder T2-Gewichtung Gewebe unterschiedlich gut voneinander unterscheiden. [15, 16]

Die Möglichkeit, eine bestimmte Schicht zu untersuchen, wird über einen Gradienten im statischen Längsmagnetfeld B0 erreicht. Durch ihn ist die Larmofrequenz der Protonen umso

höher, je stärker das Magnetfeld wird. Die Protonen, welche nicht die zum Hochfrequenz-Impuls passende Larmofrequenz haben, werden nicht angeregt und können somit keine detektierbare Quermagnetisierung aufbauen. Außerdem spielt die Länge des Hochfrequenz-Impulses bei der Schichtwahl eine Rolle. Nachdem die Schicht in Längsrichtung (z-Achse) ausgewählt wurde, wird ein sogenannter Phasengradient in der y-Achse geschaltet. Nach Ende des Phasengradienten haben alle Rotationsachsen der Protonen wieder dieselbe Larmofrequenz und gleichzeitig haben sie in Abhängigkeit von ihrer Position auf der y-Achse eine andere Phase als die anderen Rotationsachsen. Jeder Position auf der y-Achse kann man so eine bestimmte Phase zuordnen. Ein weiterer Gradient, ein Frequenzgradient, dient dazu, den Protonen, abhängig von ihrer Position auf der x-Achse, unterschiedliche Larmofrequenzen zu geben, wie bei dem Gradienten für das statische Längsmagnetfeld in Richtung der z-Achse. Es können allerdings anschließend nicht die abgegebenen Frequenzen aufgezeichnet werden, sondern es wird dann über die Empfangsspulen ein Frequenzgemisch aufgezeichnet, welches mithilfe der Fourier-Transformation analysiert werden kann. Durch die Fourier-Transformation kann man herausfinden, welche Larmofrequenz von welchen Protonen an einer bestimmten Position auf der x-Achse abgegeben wurde. Voraussetzung dafür ist, dass die Messungen mehrmals wiederholt werden, jeweils mit etwas anderen Bedingungen, zum Beispiel mit einer immer stärker werdenden Phasenkodierung. Somit kann man einzelnen aufgezeichneten Frequenzen bestimmte Punkte im zu untersuchenden Objekt zuordnen. Diese Punkte sind nichts anderes als kleine Würfel, die Voxel genannte werden. [15, 18]

1.2.2 fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine Methode, mit deren Hilfe ein Kontrast zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen abgebildet werden soll. Zu beachten ist, dass es sich dabei um ein indirektes Verfahren handelt. Es wird nicht die neuronale Aktivität dargestellt, sondern der zerebrale Blutfluss in den untersuchten Regionen. Es gibt drei verschiedene Verfahren, wie ein fMRT durchgeführt werden kann. [19] In dieser Arbeit wird sich auf die häufigste Methode bezogen, nämlich die des BOLD-fMRT. BOLD steht für blood oxygen level dependent. Der BOLD-Effekt entsteht durch zwei Phänomene. Das Erste betrifft das Hämoglobin in den Erythrozyten. Ist es mit Sauerstoff beladen, hat es andere magnetische Eigenschaften als unbeladenes Hämoglobin und es wird dementsprechend ein anderes MRT-Bild generiert. Das zweite Phänomen ist, dass sich der Blutfluss in Gefäßen in aktiven Hirnregionen stärker erhöht als die Menge des von den Zellen aus dem Blut entnommenen

Sauerstoffs. In der Folge haben die Venen in aktiven Hirnregionen mehr Sauerstoff als die Arterien in nicht aktiven Hirnregionen. [20] Der zeitliche Verlauf des BOLD-Effektes wird als hämodynamische Impulsantwort bezeichnet und tritt mit ca. fünf Sekunden Verzögerung zur erhöhten Hirnaktivität auf. Das BOLD-Signal ist in aktiven Regionen zu gering, um den Unterschied zum nicht aktiven Gewebe darstellen zu können. Es wird daher der Unterschied zwischen aktiver und passiver Phase im Verlauf dargestellt. [19]

1.3 Basalganglien

Der Begriff „Basalganglien“ bezieht sich auf eine Gruppe von subkortikalen Kerngebieten, also Nervenzellkörpern, die nicht in der Hirnrinde, sondern tiefer im Gehirn liegen, und die primär für die Kontrolle der Motorik verantwortlich sind. [21] Sie sind an der Initiation und Modulation von Bewegungen sowie der Regulation des Muskeltonus beteiligt. [22] Auch an anderen Funktionen, wie dem Erlernen von Bewegungen, haben die Basalganglien einen Beitrag. [21] Die engste Definition rechnet das Striatum, welches sich aus Teilen des Nucleus caudatus und dem Putamen zusammensetzt, und den Globus pallidus zu den Basalganglien. Der Nucleus subthalamicus, welcher auch zu den untersuchten Regionen in dieser Arbeit zählt, ist nach dieser Definition ein assoziiertes Kerngebiet. [21, 22] Der Nucleus ist aus mehreren Gründen ein interessantes Kerngebiet. Beim Morbus Parkinson hat er sich als am besten geeignete Struktur für die sogenannte tiefe Gehirnstimulation gezeigt. [21] Außerdem konnten Nambu et al. 2002 nachweisen, dass der Nucleus subthalamicus an einer besonders schnellen Reizweiterleitung vom Kortex beteiligt ist, welche andere Teile der Basalganglien umgeht. [23] Der Thalamus ist eine letzte Verschaltungsstation, die Informationen aus den Basalganglien empfängt und diese zu den entsprechenden Rindenfeldern weiterleitet. [22]

2 Literaturrecherche

Es ist bekannt, dass es bei Multipler Sklerose zu Veränderungen im Gehirn kommt, die man mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie darstellen kann. Die sogenannte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine spezielle Untersuchungstechnik, die es im Rahmen einer Magnetresonanztomographie ermöglicht, die Aktivität unterschiedlicher Bereiche im Gehirn festzustellen. Bei den ermittelten Werten handelt es sich um die sogenannten BOLD-Aktivierungswerte. Verschiedene Arbeiten konnten eine veränderte Aktivierung der oben genannten Regionen bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden belegen. [24-29] Ceccarelli et al. wiesen 2010 bei Patienten mit primär progressiver Multipler Sklerose während einer leichten motorischen Aufgabe eine erhöhte Aktivität in bestimmten Hirnbereichen nach, nämlich im Körper des rechten Nucleus caudatus sowie im rechten Putamen. [24] In einer 2012 veröffentlichten Studie konnten Bonzano et. al zeigen, dass Gesunde nach einer anspruchsvollen motorischen Aufgabe eine vermehrte Aktivität im Bereich der Basalganglien aufweisen. [25] Bei einer anderen Studie mit gleichem Studiendesign und MS-Patienten als Probanden konnten Bonzano et al. 2017 eine veränderte Aktivität der Strukturen und eine niedrigere Aktivität nach der anspruchsvollen motorischen Aufgabe demonstrieren. [26] Die veränderte Aktivierung konnte im Nucleus caudatus, globus pallidus, Putamen und Thalamus nachgewiesen werden.

2.1 Studienhypothesen

Die folgenden vier Hypothesen sollten im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden:

1. Im Vergleich mit gesunden Probanden kommt es bei an Multipler Sklerose erkrankten Patienten zu einer veränderten Aktivierung von subkortikalen Hirnregionen, die an motorischen Prozessen beteiligt sind.
2. Die veränderte Aktivierung subkortikaler Hirnregionen korreliert mit dem EDSS.
3. Bei MS-Patienten verlängert sich die Reaktionszeit im Vergleich zu gesunden Probanden.

4. Eine veränderte Aktivierung der subkortikalen Hirnregionen führt zu einer herabgesetzten Reaktionszeit.

3 Methodik

Die in dieser Doktorarbeit erhobenen Daten wurden im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit zur Erlangung des Grades Doktor der Naturwissenschaften von Dr. Angela Radetz generiert. [30]

3.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv bestand aus 107 Probanden, davon 50 MS-Patienten und 57 gesunde Probanden. Teilnehmer, deren Aktivierungswerte der zu untersuchenden Regionen sowie deren logarithmierten Reaktionszeiten mehr als den anderthalben Interquantilabstand betragen, wurden als Ausreißer von der Auswertung ausgeschlossen. Zusätzlich wurde der jüngste Proband der gesunden Teilnehmer ausgeschlossen, um einen nichtsignifikanten Altersunterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen zu ermöglichen. In die schlussendliche Auswertung wurden 40 MS-Patienten, davon 24 weiblich und 16 männlich, mit einem Altersdurchschnitt von 34,92 Jahren und 49 gesunde Probanden, davon 27 weiblich und 22 männlich, mit einem Altersdurchschnitt von 31,42 Jahren eingeschlossen. Auch zwischen den weiblichen und männlichen Teilnehmern in den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Altersunterschied.

3.2 Versuchsaufbau

Die Probanden befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in einem 3T Siemens Triotim MRT Scanner mit einer 32-Kanal-Kopfspule. Es wurden eine T1-gewichtete MP-RAGE Sequenz und eine sagittale 3D turbo spin-echo FLAIR-Sequenz aufgenommen. Für die fMRT-Messung wurden simultane Mehrschichtaufnahmen mittel T2-sensitiver gradient echo-planar Sequenz gemacht. Über der Kopfspule wurde ein Spiegel angebracht, über welchen die Probanden auf einen Bildschirm blicken konnten, der sich am Kopfende des MRTs befand. Über den Bildschirm wurde eine Präsentationssoftware abgespielt (Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, USA). Den Teilnehmern wurde zu Beginn der Untersuchung ein Kreuz gezeigt und die Probanden wurden aufgefordert, dieses zu fixieren. Alle 4-8 Sekunden wurde das Fixationskreuz von einem Quadrat oder einer Raute abgelöst. Dabei konnte ein Symbol maximal viermal in Folge gezeigt werden, bevor es durch das jeweils andere abgelöst wurde.

Je nachdem welches Symbol gezeigt wurde, mussten die Probanden so schnell wie möglich mit dem linken oder mit dem rechten Zeigefinger eine entsprechende Taste drücken. Dabei wurde jeweils der Hälfte der beiden Gruppen das Quadrat der rechten Hand und die Raute der linken Hand zugeordnet und andersherum. Die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe erfolgte randomisiert. Nach dem Drücken einer Taste wurde umgehend wieder das Fixationskreuz gezeigt.

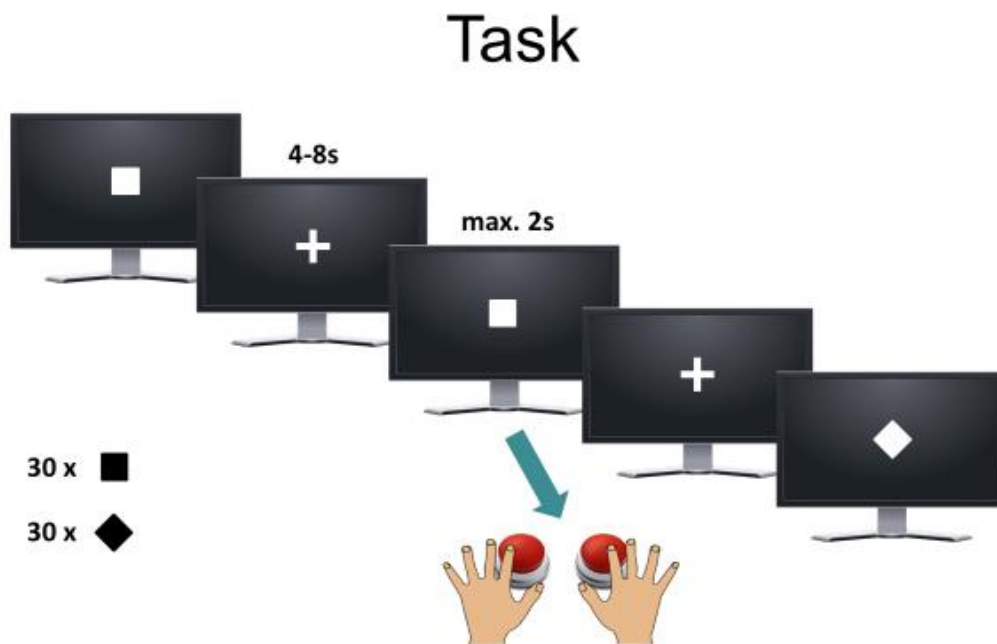


Abbildung 5 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

3.3 Datenverarbeitung

3.3.1 Vorverarbeitung

Die Daten wurden mit Hilfe von SPM12 im Programm MATLAB 2016a in einem Standardverfahren vorverarbeitet. Die ersten fünf Bilder von jeder Messreihe wurden verworfen, bis ein Gleichgewicht der Längs- und Quermagnetisierung erreicht wurde.

Als nächstes wurde eine sogenannte starre Körpertransformation (engl. rigid body transformation) durchgeführt, um alle funktionellen MRT-Aufnahmen auf eine Standard-fMRT-Aufnahme auszurichten. Die erhobenen funktionellen Daten wurden so auf ein Standardgehirn übertragen und somit vergleichbar gemacht. T1-Bilder und fMRT-Bilder wurden gleichzeitig

aufgenommen. Die T1-Aufnahmen wurden normalisiert. Dies gelang mit einer Software (SPM's tissue probability map), welche die einzelnen Strukturen, wie weiße Substanz, graue Substanz, Liquor, Knochen und weiches Gewebe, segmentierte. Die bei diesem Vorgang erhaltenen Normalisierungsparameter wurden im nächsten Schritt dafür genutzt, die funktionellen MRT-Aufnahmen an ein sogenanntes Standardgehirn (MNI space) anzupassen, bzw. die funktionellen MRT-Aufnahmen zu normalisieren.

Anschließend wurden mit Hilfe eines 6mm FWHM-Kernels die gemessenen Aktivierungswerte für jeden Voxel geglättet. Es handelt sich dabei um ein statistisches Verfahren, mit dessen Hilfe auch die Aktivierungswerte der umliegenden Voxel in den letztendlichen Aktivierungswert des untersuchten Voxels miteinbezogen werden. Weiter entfernt liegende Voxel werden dabei entsprechend dem Verlauf einer Gaußschen Kurve weniger stark in die Berechnung miteinbezogen. Das endgültige Bild wird damit unschärfer, aber die tatsächliche Aktivierung gegenüber zufällig erhöht gemessenen Aktivierungswerten besser dargestellt.

Des Weiteren wurden mit Hilfe des Programms SPM12 sechs Bewegungsparameter errechnet, welche die Kopfbewegungen der Probanden darstellen sollen. Mit Hilfe der Berechnung der durchschnittlichen Wurzel der mittleren quadratischen Fehler konnte dann sichergestellt werden, dass es bei den Probanden nur zu geringen Kopfbewegungen kam.

3.3.2 Statistische Analyse

Die statische Analyse wurde ebenfalls mit dem Programm SPM12 durchgeführt. Dabei wurde die Methode des sogenannten generalisierten linearen Modells angewendet. Bei diesem Verfahren wird die Zeitreihe jedes Voxels mit dem Modell verglichen. In dem Modell werden zwei Informationen kombiniert, zum einen die Abfolge der Stimuli, zum anderen die (erwartete) Antwortfunktion der Aktivierung. Ein Stimulus kann dabei entweder nur vorliegen oder nicht vorliegen. Die Antwortfunktion kann hingegen variieren. Mit Hilfe eines statistischen Verfahrens, welches Faltung genannt wird, kann man im SPM eine Modellfunktion für die Aktivierung einzelner Voxel erstellen, welche die Aktivierung in Abhängigkeit der verschiedenen Variablen und im Zeitverlauf eines perfekt antwortenden Voxels beschreibt. [19] Bei dieser Arbeit gingen die Präsentationen der Vierecke und Rauten jeweils mit Treffern, Fehlern und falschen Antworten in die Berechnung mit ein. Zusätzlich wurden sechs Bewegungsparameter und ein durchschnittliches Aktivierungssignal des Liquors als Störgrößen mit in die Auswertung eingeschlossen. Somit lässt sich für jedes Voxel bei

verschiedenen Verhältnissen ein Aktivitätswert bestimmen. Durch die Benutzung von Kontrasten kann man die Aktivierung voneinander abziehen und erhält die „Überaktivität“.

Um einen individuellen Ausgangspunkt im Gehirn zu ermitteln, welcher bei Aktivierung des rechten Zeigefingers besonders aktiv ist, wurde der Kontrast der Aktivierung der rechten Hand zur Aktivierung der linken Hand gewählt. Das Voxel mit der höchsten Aktivierung in der Maske des linken dorsalen prämotorischen Areals aus dem Human Motor Area Template wurde auf einen Umkreis mit einem 4mm Radius vergrößert und als individuelle Region von Interesse (englisch ROI) definiert. Von dieser Region ausgehend konnten durch den Kontrast Symbol zu Fixation andere Regionen, welche in die Planung der Fingerbewegung involviert waren, dargestellt werden.

3.3.3 Identifizierung von Ausreißern in den Daten und Überprüfung auf Normalverteilung

Um den Einfluss vermeintlicher fehlerhaft ermittelter Aktivitätswerte zu minimieren, wurden die Ausreißer in den Daten bestimmt und ausgeschlossen. Als Ausreißer wurden Werte definiert, die mehr als den anderthalben Interquartilabstand vom oberen und unteren Quartil haben. Im nächsten Schritt wurden für die einzelnen untersuchten Regionen die Ausreißer ausgeschlossen und die Werte dann jeweils auf Normalverteilung getestet. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte nachgewiesen werden, dass bei den Aktivierungswerten der untersuchten Regionen von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

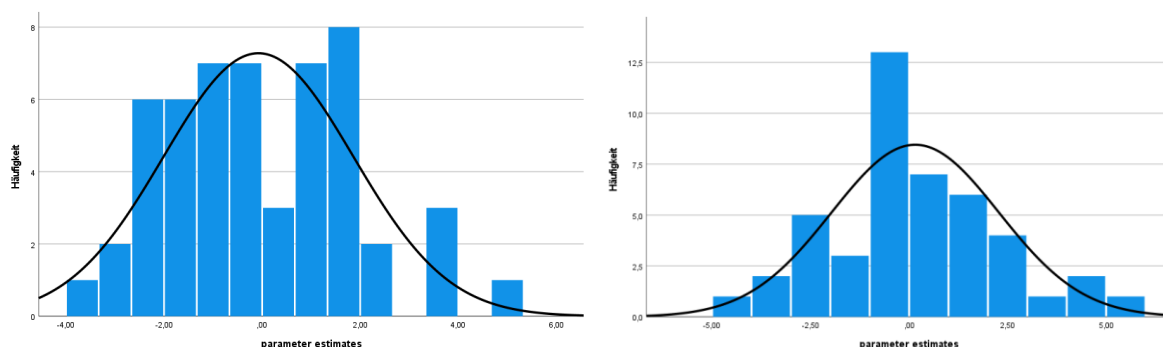


Abbildung 6 Normalverteilung der Aktivierung des Nucleus caudatus bei gesunden Probanden (links) und Probanden mit Multipler Sklerose (rechts)

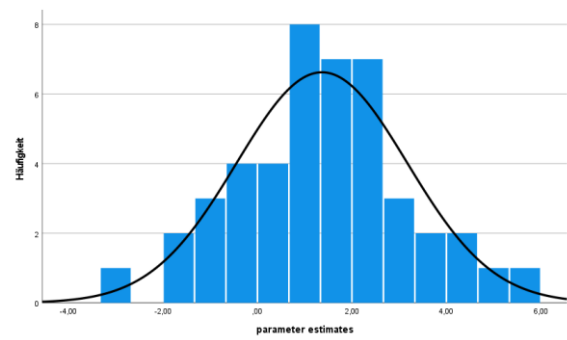
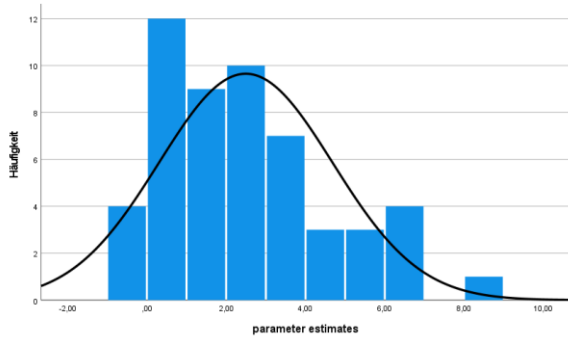


Abbildung 7 Normalverteilung der Aktivierung des Globus pallidus bei gesunden Probanden (links) und Probanden mit Multipler Sklerose (rechts)

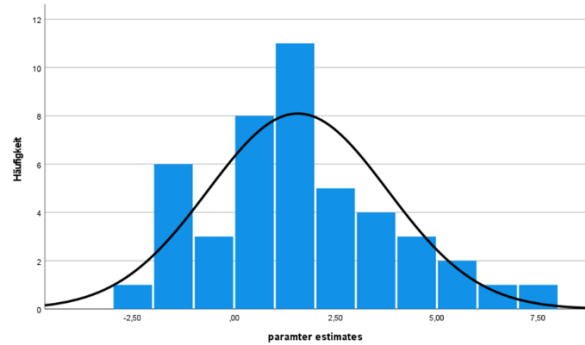
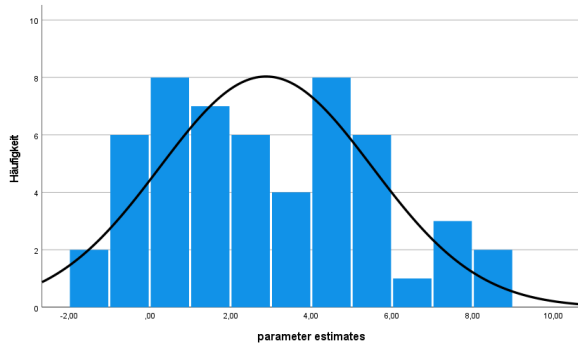


Abbildung 8 Normalverteilung der Aktivierung des Putamen bei gesunden Probanden (links) und Probanden mit Multipler Sklerose (rechts)

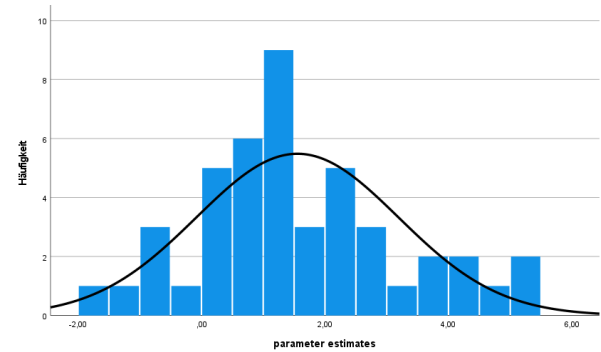
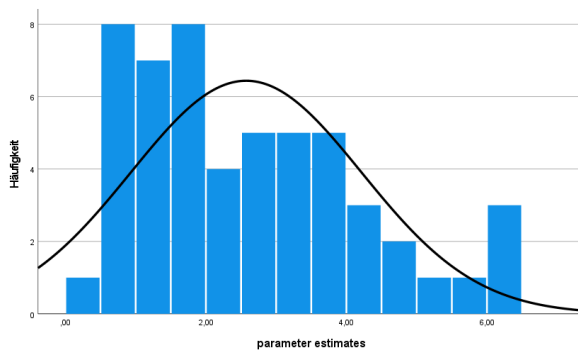


Abbildung 9 Normalverteilung der Aktivierung des Ncl. subthalamicus bei gesunden Probanden (links) und Probanden mit Multipler Sklerose (rechts)

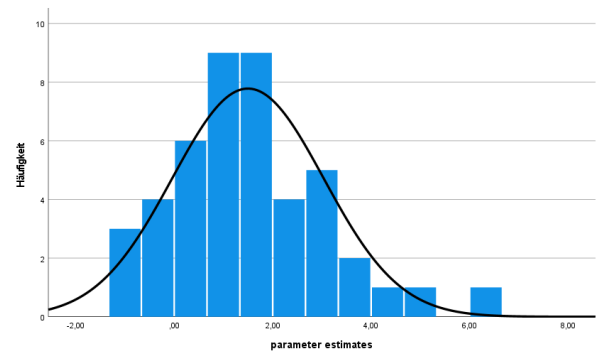
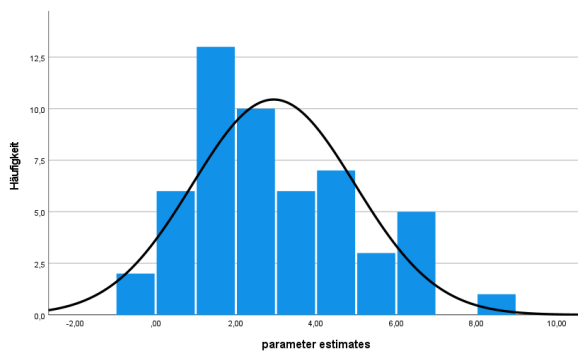


Abbildung 10 Normalverteilung der Aktivierung des Thalamus bei gesunden Probanden (links) und Probanden mit Multipler Sklerose (rechts)

3.3.3.1 Reaktionszeiten

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu erreichen, wurden die gemessenen Reaktionszeiten zunächst logarithmiert.

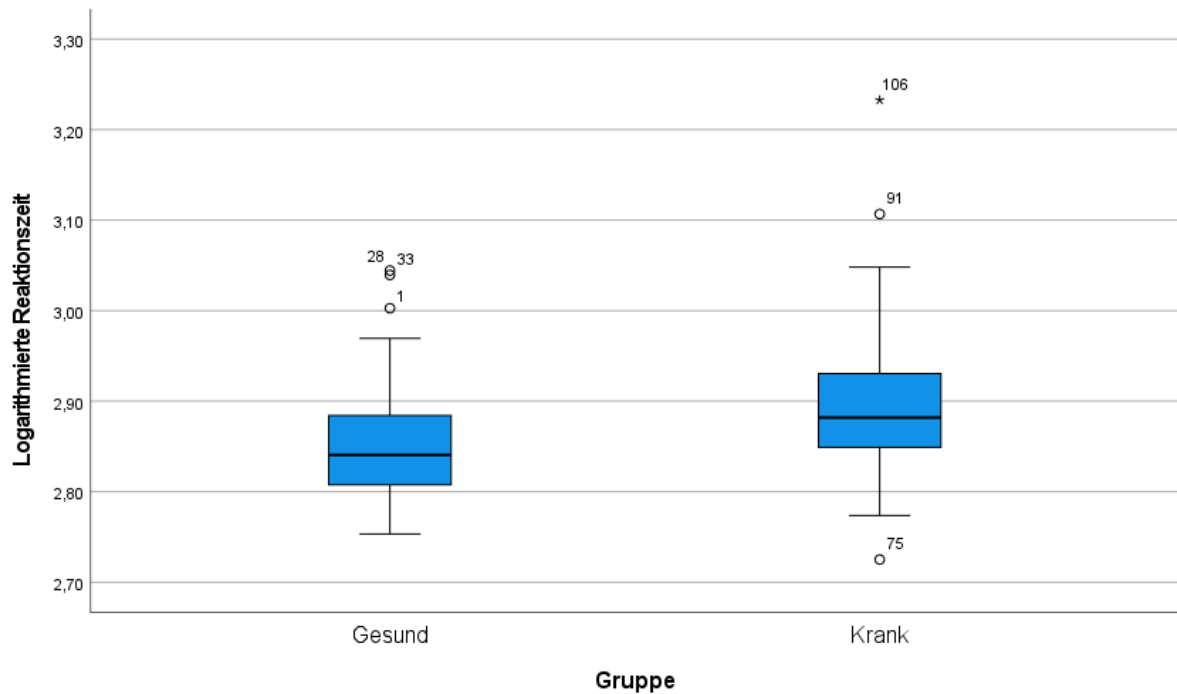


Abbildung 11 Ausreißer der logarithmierten Reaktionszeit in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand

Nach Bildung des Logarithmus und Ausschließung der Ausreißer, konnten die Aktivierungswerte der Gesunden und der Erkrankten auf Normalverteilung überprüft werden. Die Normalverteilung konnte angenommen und damit parametrische Tests durchgeführt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Aktivierung subkortikaler Hirnregionen

Nur bei einer der 5 untersuchten Regionen, dem Thalamus, konnte eine verminderte Aktivierung bei Patienten mit Multipler Sklerose zu einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ festgestellt werden. Ein höheres Signifikanzniveau wurde als statistisch nicht sinnvoll erachtet, da es sich um die Interpretation von Bildgebungsdaten handelt.

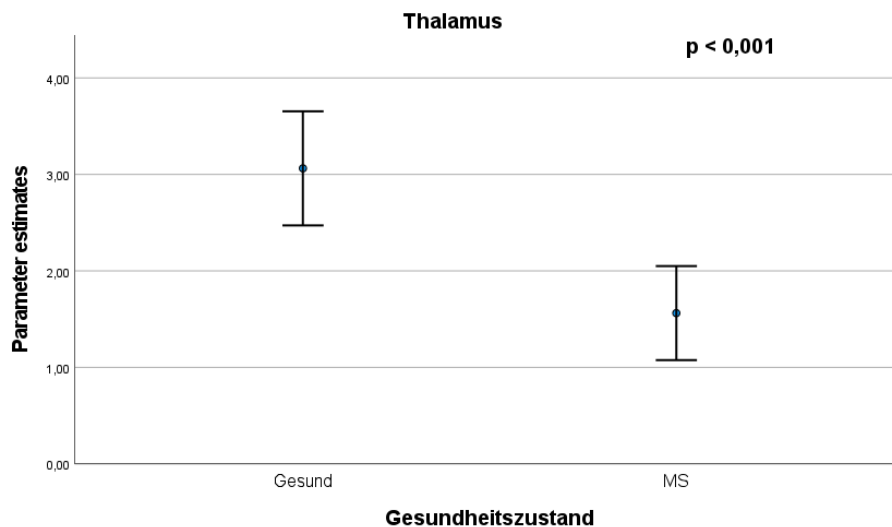


Abbildung 12 Aktivierung des Thalamus in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand

4.2 Korrelation der Aktivierung mit dem EDSS

Nur für den Nucleus subthalamicus konnte eine Korrelation des EDSS mit der gemessenen Aktivierung festgestellt werden. Die Aktivierung des Nucleus subthalamicus war mit einem $p = 0,002$ knapp über dem festgelegten Signifikanzniveau. Bei 36 Patienten wurde der EDSS im Rahmen der Studie bestimmt. Der ermittelte Korrelationskoeffizient betrug $-0,440$ und war mit $p = 0,007$ signifikant.

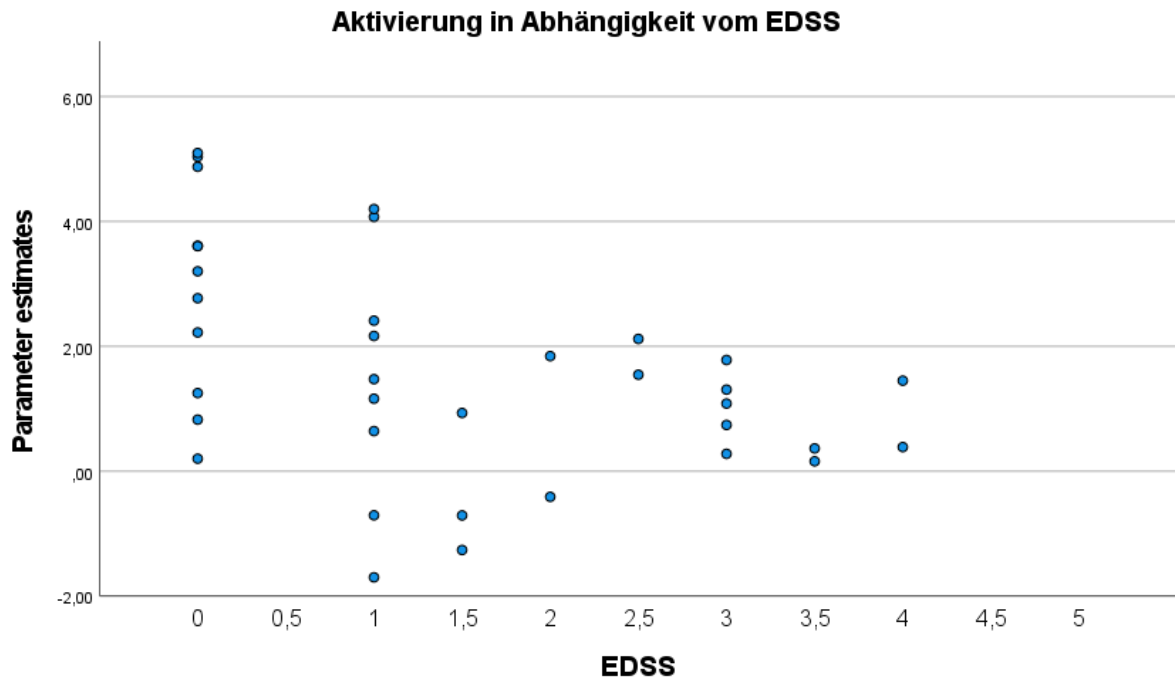


Abbildung 13 Aktivierung des Nucleus subthalamicus in Abhängigkeit vom EDSS

4.3 Reaktionszeit

Erwartungsgemäß war die logarithmierte Reaktionszeit der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden erhöht.

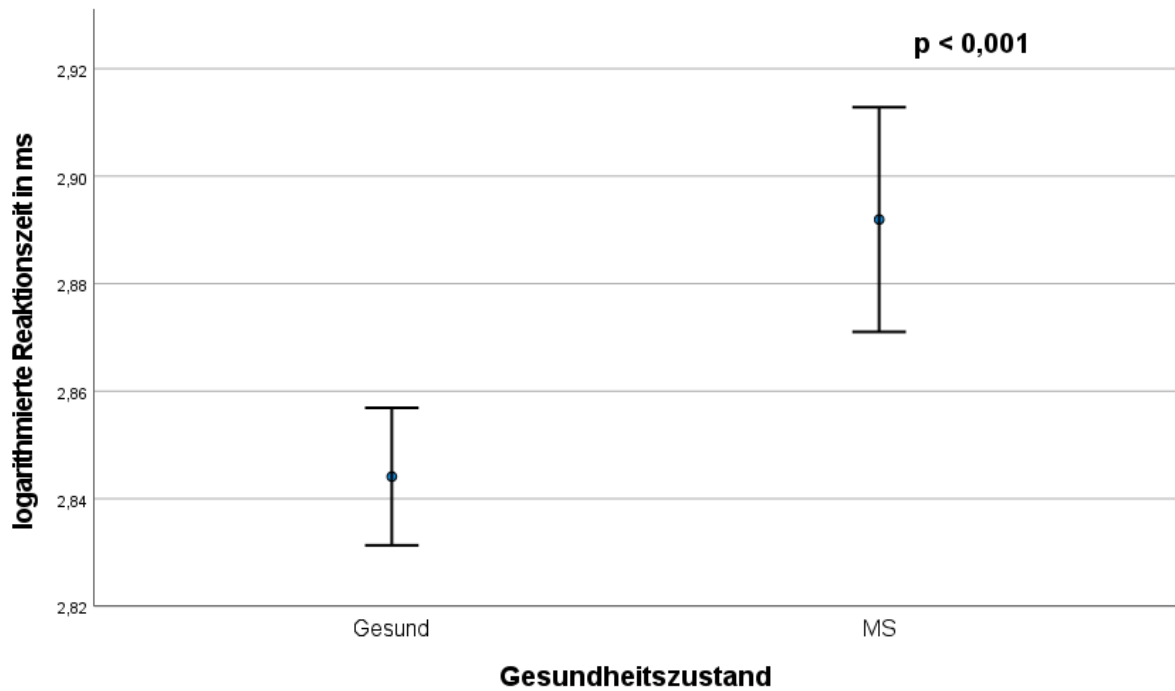


Abbildung 14 Logarithmierte Reaktionszeit in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand

4.4 Korrelation der Aktivierung mit der Reaktionszeit

Bei der Korrelation der Aktivierung mit der Reaktionszeit ließ sich für die gesunden Probanden eine Korrelation nachweisen. Interessanterweise blieb diese bei den MS-Patienten aus.

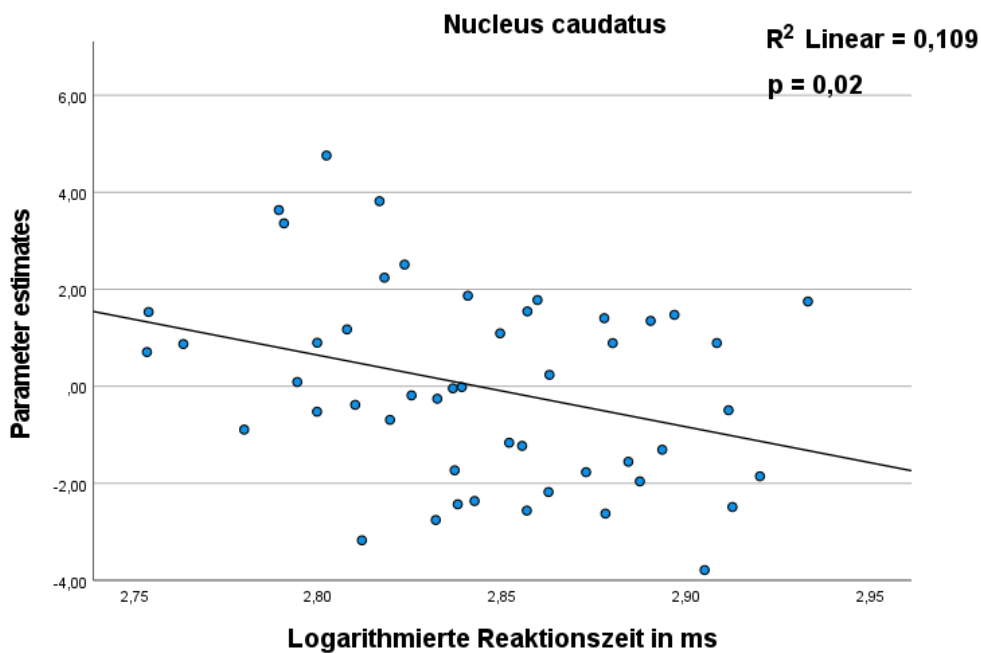


Abbildung 15 Korrelation der Aktivierung des Nucleus caudatus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden

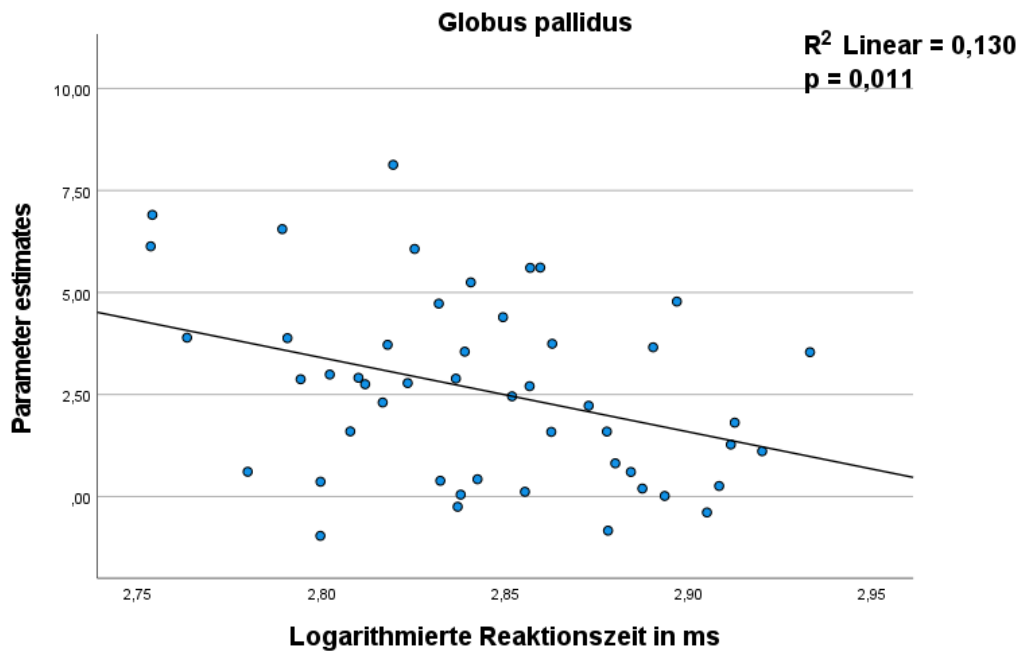


Abbildung 16 Korrelation der Aktivierung des Globus pallidus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden

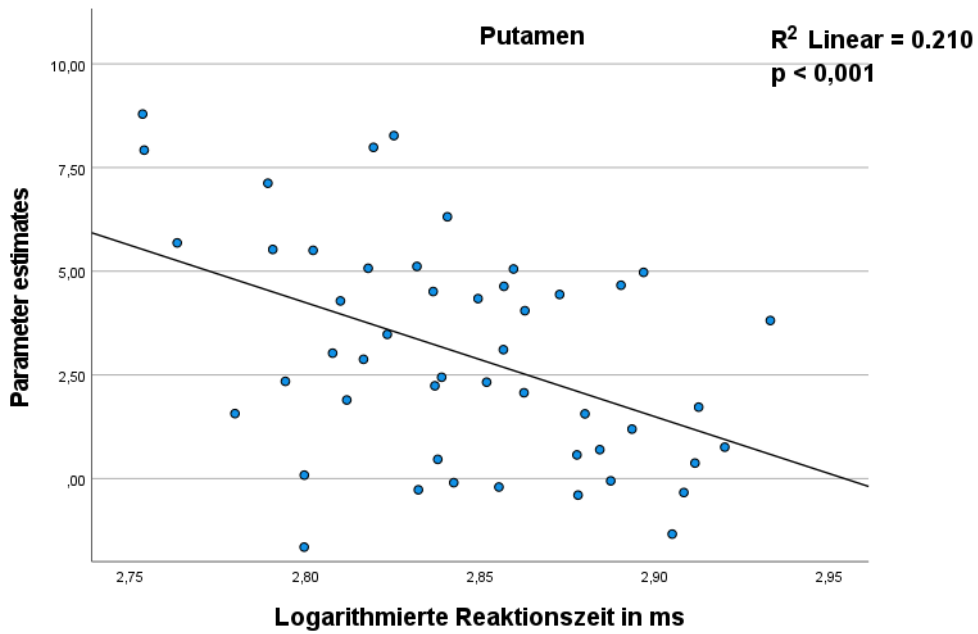


Abbildung 17 Korrelation der Aktivierung des Putamen mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden

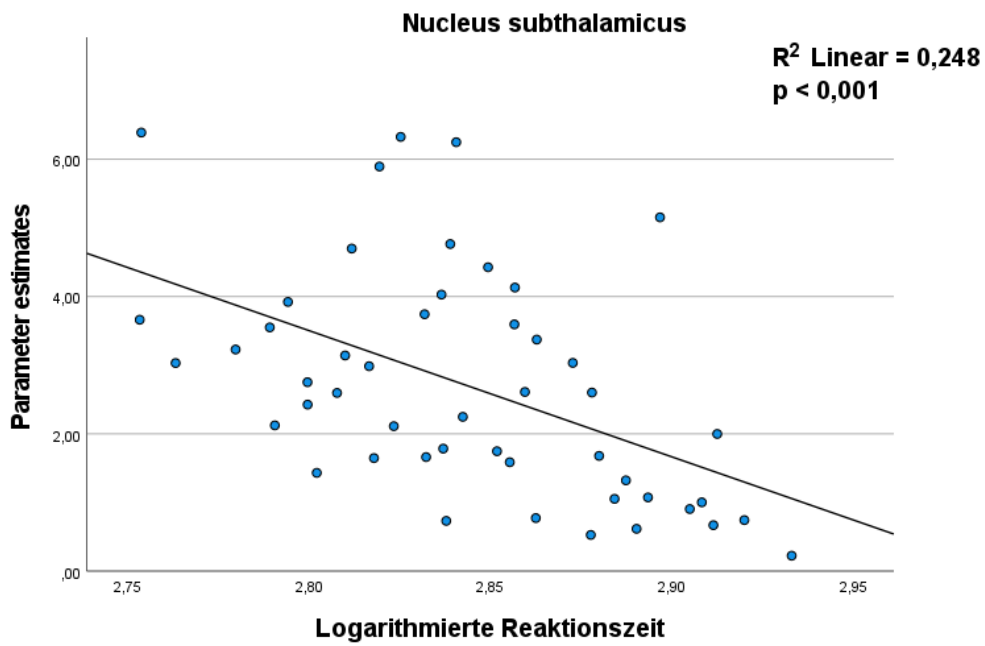


Abbildung 18 Korrelation der Aktivierung des Nucleus subthalamicus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden

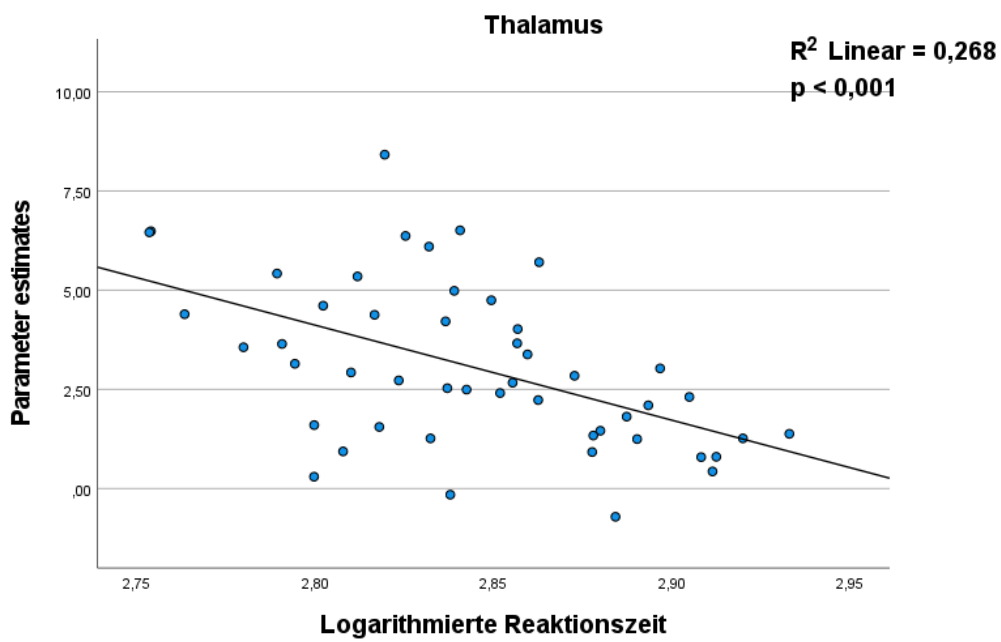


Abbildung 19 Korrelation der Aktivierung des Thalamus mit der logarithmierten Reaktionszeit der gesunden Probanden

5 Diskussion

5.1 Bisheriger Forschungsstand

Eshagi et al. veröffentlichten 2018 eine Untersuchung, in welcher Reihenfolge bestimmte Hirnregionen bei Multipler Sklerose atroph werden. [31] Das Ausmaß der Atrophie korreliert mit einem höheren Maß an Behinderung [32], wird jedoch zum Teil durch entzündliche Prozesse mit resultierender Ödembildung und daraus folgender Volumenzunahme vermindert. [33] Laut Eshagi et al. weist von den in dieser Arbeit untersuchten Regionen zunächst der Thalamus im Krankheitsverlauf der RRMS eine Atrophie auf, gefolgt von Putamen, Nucleus caudatus und Pallidum. Der Ncl. Subthalamicus wurde nicht erwähnt. [31]

In einer Studie an gesunden Probanden ermittelten Bonzano et al. mittels fMRT die Aktivitätszustände subkortikaler Regionen vor und nach einer Fatigue induzierenden motorischen Fingerübung. Die drei MRT-Messungen dauerten jeweils zwei Minuten. Während jeder Messung gab es jeweils zwei Zeitblöcke, in denen die Fingerübung ausgeübt wurde und in denen die Probanden sich ausruhten. Die in der ersten Messung (Baselinemessung) gemessene Aktivität wurde mit der Aktivierung im Anschluss an einen vierminütigen Fingerübungsblock und der Aktivierung im Anschluss an eine zweiminütigen Ruhephase verglichen. [25] In den Strukturen Putamen, Pallidum und Thalamus wurde die höchste Aktivierung nach der Erholungsphase gemessen. Beim Nucleus caudatus kam es zu keinem signifikanten Anstieg der Aktivierung. Der Nuclus subthalamicus wurde nicht untersucht. In einer zweiten Arbeit mit gleichem Versuchsaufbau und MS-Patienten statt gesunden Probanden, konnten die Forscher eine verminderte Aktivierung nach der motorischen Fingerübung in Putamen, Pallidum, Nucleus caudatus und Thalamus nachweisen. [26] Anders als bei den gesunden Probanden kam es auch nicht zu einem vergleichbaren Anstieg der Aktivierung nach der Ruhephase oder sogar zu einer Abnahme im Vergleich zu der Baselinemessung. Bonzano et al. schlossen aus den Ergebnissen, dass die MS-Patienten seit dem Beginn der Aufgabe in einem fatigueartigem Zustand waren. Sie zeigten eine verstärkte Aktivierung in den subkortikalen Regionen, welche in gesunden Probanden nur aktiviert werden, wenn diese in der Erholungsphase nach einer Fatigue induzierenden motorischen Übung sind.

Rocca et al. konnten bei MS-Patienten mit Fatigue eine geringere Aktivierung im linken Putamen und im Kopf des Nucleus caudatus beidseits, gegenüber von Gesunden und MS-Erkrankten ohne Fatigue nachweisen. [27] In einer anderen fMRT-Studie wiesen Patienten mit einem ersten isolierten klinischen Syndrom eine höhere Aktivität bei Aufgaben auf, die eine

geringe Aufmerksamkeit erforderten und eine niedrigere bei Aufgaben, die viel Aufmerksamkeit erforderten. [28]

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Zunächst gelang es mit dieser Arbeit, die oben genannten Ergebnisse im Hinblick auf eine veränderte Aktivierung im Thalamus zu bestätigen. Andere subkortikale Regionen wie das Putamen, das Pallidum und der Nucleus subthalamicus verfehlten ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$, ließen mit einem $p < 0,01$ aber eine ebenfalls veränderte Aktivierung bei MS-Patienten vermuten. Ein Erklärungsansatz für die Ausnahme des Nucleus caudatus im Hinblick auf eine veränderte Aktivierung wäre eine verhältnismäßig späte Atrophie desselben im Krankheitsverlauf. Laut Eshaghi et al. kommt es jedoch beim Pallidum noch später zur Atrophie. [31] Rocca et al. sahen Veränderungen außerdem nur im Kopf des Nucleus caudatus und nicht im Nucleus caudatus als Ganzen. [27]

Zusätzlich konnte eine veränderte Aktivierung des Nucleus subthalamicus zu einem Signifikanzniveau von $p = 0,002$ nachgewiesen werden. Beim Verfassen dieser Arbeit war keine Arbeit bekannt, die eine veränderte Aktivierung nachweisen konnte. Weitere Untersuchungen mit erhöhter statischer Power sind zur Klärung der Frage nötig, ob es zu einer signifikanten Aktivitätsveränderung im Bereich des Nucleus subthalamicus im Rahmen einer MS kommt. Interessanterweise wies gerade die Aktivierung des Nucleus subthalamicus eine Korrelation mit dem EDSS auf. Mit dem EDSS als Maß der körperlichen Versehrtheit scheint somit zumindest indirekt ein Zusammenhang zwischen dem Nucleus subthalamicus und der progredienten Funktionseinschränkung bei Multipler Sklerose zu bestehen. Nambu et al. beschrieben 2002 die Rolle des Nucleus subthalamicus als Teil einer Verbindung des Kortex mit dem Pallidum, welche Teile der Basalganglien auslöst. [23] Die Leitung ist somit schnell und übt eine starke Erregung aus. [21] Sie wird daher auch als „hyperdirect pathway“ bezeichnet. [21, 23] Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich die Messung der Aktivität des Nucleus subthalamicus als Surrogatmarker in klinischen Studien eignen könnte. Limitiert wird diese Beobachtung, wie oben beschrieben, durch die relativ geringe Anzahl an Patienten, die in diese Korrelation miteingeschlossen wurde.

Erwartungsgemäß zeigte sich bei den MS-Erkrankten eine längere Reaktionszeit als bei den gesunden Probanden. Für die gesunden Probanden ergab sich zudem eine Korrelation der Reaktionszeit mit der gemessenen Aktivierung, jedoch nicht für die MS-Erkrankten. Bonzano et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass MS-Patienten bereits zu Beginn einer

motorischen Aufgabe in einem fatigueartigen Zustand sind. [26] Während gesunde Probanden unter Zuhilfenahme der Basalganglien ihre Reaktionszeit verbessern, brauchen Erkrankte diese auch, um ihre Defizite auszugleichen. Eine verstärkte Aktivierung kann somit Ausdruck einer starken Kompensation bei hoher Krankheitslast sein oder Ausdruck einer Zuhilfenahme der Basalganglien im physiologischen Rahmen.

6 Zusammenfassung

An MS erkrankte Patienten weisen eine veränderte Aktivierung des Thalamus auf. Auch für andere subkortikale Hirnregionen, welche eine wichtige Rolle bei der Initiation und Modulation von Bewegungen spielen, scheinen eine Aktivitätsänderung zu erfahren. Diese Arbeit hebt dabei die möglicherweise zentrale Rolle des Nucleus subthalamicus hervor. Als einzige untersuchte Region wies dieser eine Korrelation mit dem EDSS-Score auf, welcher das Maß der Versehrtheit angibt. Des Weiteren untermauert diese Arbeit die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten, deren zu Folge Patienten mit Multipler Sklerose bei der Kompensation motorischer Defizite vermehrt auf die Basalganglien zurückgreifen.

7 Literaturverzeichnis

1. Federation, M.S.I., *Atlas of 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World*. . 2013.
2. Simpson, S., et al., *Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2011. **82**(10): p. 1132.
3. Faiss, J., *Multiple Sklerose: Grundlagen*, in *Klinische Neurologie*, P. Berlit, Editor. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1063-1071.
4. Almohmeed, Y.H., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of the Sero-Epidemiological Association between Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis*. PLOS ONE, 2013. **8**(4): p. e61110.
5. Robertson, N.P., et al., *Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis*. Brain, 1996. **119**(2): p. 449-455.
6. Sadovnick, A., A. Dircks, and G. Ebers, *Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals*. Clinical Genetics, 1999. **56**(2): p. 118-122.
7. WEINSHENKER, B.G., et al., *THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: A GEOGRAPHICALLY BASED STUDY: I. CLINICAL COURSE AND DISABILITY*. Brain, 1989. **112**(1): p. 133-146.
8. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology, 1996. **46**(4): p. 907-11.
9. Trapp, B.D. and K.-A. Nave, *Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder?* Annual Review of Neuroscience, 2008. **31**(1): p. 247-269.
10. Siffrin, V., et al., *Multiple sclerosis - candidate mechanisms underlying CNS atrophy*. Trends Neurosci, 2010. **33**(4): p. 202-10.
11. Rovaris, M., et al., *Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges*. Lancet Neurol, 2006. **5**(4): p. 343-54.
12. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-286.
13. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS)*, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
14. Weishaupt, D., *Spins und das Magnetresonanz-Phänomen in Wie funktioniert MRI?*. 2014, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 2-5.
15. Schick, F., *[The bases of magnetic resonance tomography]*. Radiologe, 2005. **45**(1): p. 69-86; quiz 87-8.

16. Pooley, R.A., *AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging*. Radiographics, 2005. **25**(4): p. 1087-99.
17. Weishaupt, D., *Relaxation*, in *Wie funktioniert MRI? 2014*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 8-10.
18. Weishaupt, D., *Schichtwahl und Ortskodierung*, in *Wie funktioniert MRI? 2014*, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. p. 22-27.
19. Kellermann, T., T. Stöcker, and N.J. Shah, *Methodik der funktionellen Magnetresonanztomographie*, in *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*, T. Kircher and S. Gauggel, Editors. 2008, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 19-35.
20. Buxton, R.B., *Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques*. 2009: Cambridge university press.
21. Lanciego, J.L., N. Luquin, and J.A. Obeso, *Functional neuroanatomy of the basal ganglia*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012. **2**(12): p. a009621.
22. Richter, C., E. Brylla, and I. Bechmann, *Großhirn*, in *Klinische Neurologie*, P. Berlit, Editor. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 3-13.
23. Nambu, A., H. Tokuno, and M. Takada, *Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway*. Neurosci Res, 2002. **43**(2): p. 111-7.
24. Ceccarelli, A., et al., *Structural and functional magnetic resonance imaging correlates of motor network dysfunction in primary progressive multiple sclerosis*. Eur J Neurosci, 2010. **31**(7): p. 1273-80.
25. Bonzano, L., et al., *Basal ganglia are active during motor performance recovery after a demanding motor task*. Neuroimage, 2013. **65**: p. 257-66.
26. Bonzano, L., et al., *How people with multiple sclerosis cope with a sustained finger motor task: A behavioural and fMRI study*. Behav Brain Res, 2017. **325**(Pt A): p. 63-71.
27. Rocca, M.A., et al., *Abnormal adaptation over time of motor network recruitment in multiple sclerosis patients with fatigue*. Mult Scler, 2016. **22**(9): p. 1144-53.
28. Tortorella, C., et al., *Load-dependent dysfunction of the putamen during attentional processing in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis*. Mult Scler, 2013. **19**(9): p. 1153-60.
29. DeLuca, J., et al., *Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI*. J Neurol Sci, 2008. **270**(1-2): p. 28-39.
30. Angela Radetz, N.D., Muthuraman Muthuraman, Sergiu Groppa, *Preservation of premotor excitability is impeded in patients with multiple sclerosis*, in *Identifying distinct patterns of functional and structural brain integrity in early autoimmune neuroinflammation*. 2020, Johannes Gutenberg Universität Mainz.

31. Eshaghi, A., et al., *Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis*. Brain, 2018. **141**(6): p. 1665-1677.
32. Sanfilipo, M.P., et al., *The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction*. Neuroimage, 2005. **26**(4): p. 1068-77.
33. Filippi, M., et al., *Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2012. **11**(4): p. 349-60.