

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
neurovaskuläre Erkrankungen

**Einfluss von Dimethylfumarat auf fMRT-Marker
kortikaler resting-state Netzwerkkonnektivität bei
schubförmig remittierender Multipler Sklerose über
einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung eines Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Krämer, Hannah Magdalena

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter Professor Dr. U. Ziemann
2. Berichterstatter Professor Dr. T. Haarmeier
Tag der Disputation: 04.11.2022

In Dankbarkeit
meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Multiple Sklerose	5
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Ätiologie	6
1.1.3 Pathogenese	7
1.1.4 Klassifikation.....	8
1.1.5 Diagnostik.....	9
1.1.6 Prognose.....	10
1.1.7 Therapie	10
1.2 Dimethylfumarat (DMF)	12
1.2.1 DMF-Therapie bei MS.....	12
1.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
1.3.1 physikalische Grundlage.....	14
1.3.2 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	14
1.3.3 Ruhenetzwerke	15
1.3.4 Die unabhängige Komponentenanalyse.....	15
1.4 Bildgebung bei MS	17
1.4.1 strukturelle Bildgebung.....	17
1.4.2 funktionelle Bildgebung	17
2 Zielsetzung der Arbeit	19
3 Material und Methoden	19
3.1 Fallzahlen.....	19
3.2 Probanden	19
3.3 Ablauf der Messungen	23

3.4 Klinische Tests und Verlauf	24
3.4.1 Expanded Disability Status Scale, EDSS	24
3.4.2 Symbol Digit Modalities Test, SDMT	24
3.4.3 Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC	25
3.4.4 Fatigue Severity Scale, FSS.....	26
3.4.5 Sickness Impact Profile, SIP	26
3.4.6 Retinale Nervenfaserschicht	27
3.5 funktionelle und strukturelle Magnetresonanztomographie	27
3.5.1 Datenauswertung fMRT	28
3.5.1.1 Datenvorverarbeitung	28
3.5.1.2 Unabhängige Komponentenanalyse.....	29
3.5.1.3 Auswahl der Komponenten	30
3.5.2 Analyse der strukturellen MRT-Daten zur Ermittlung des Volumens der grauen Substanz	32
3.5.3 Läsionslast	32
3.6 Statistische Auswertungen.....	33
3.6.1 Gruppenvergleiche der funktionellen Netzwerkkonnektivität	33
3.6.2 Regressionsanalysen	34
4 Ergebnisse	35
4.1 Univariate Varianzanalyse.....	35
4.1.1 Linkes Exekutiv-Netzwerk	35
4.1.2 Precuneus-Netzwerk	36
4.1.3 Primär-Visuelles-Netzwerk	37
4.1.4 Kovariaten in der univariaten ANOVA	39
4.2 Multivarianzanalyse mit Kovariaten.....	40
4.3 Klinische Tests und Verlauf.....	43
4.3.1 Schübe und Medikation	43
4.3.2 Läsionslast	45

4.3.3 Expanded Disability Status Scale, EDSS	50
4.3.5 Single Digit Modalities Test, SDMT	51
4.3.6 Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC	52
4.3.7 Fatigue Severity Scale, FSS.....	58
4.3.8 Sickness Impact Profile, SIP	60
4.3.9 Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, RNFLT.....	61
4.4 Korrelation der funktionellen Konnektivität mit klinischen Daten	64
4.4.1 EDSS und funktionelle Konnektivität	65
4.4.2 FSS und funktionelle Konnektivität.....	68
4.4.3 RNFLT und funktionelle Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk.....	69
5 Diskussion.....	70
5.1 Gruppenunterschiede der funktionellen Konnektivität in den Ruhenetzwerke	71
5.2 Klinische Daten und Tests.....	75
5.3 Korrelationen.....	76
6 Zusammenfassung.....	77
7 Abkürzungsverzeichnis	78
8 Literaturverzeichnis.....	80
9 Abbildungsverzeichnis	88
10 Tabellenverzeichnis.....	89
11. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	90
12. Danksagung.....	91

1 Einleitung

Diese Doktorarbeit ist im Rahmen einer größeren Studie entstanden, deren Ziel es war einen frühen Biomarker für die Wirksamkeit für Dimethylfumarat bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose zu finden. Es besteht momentan ein großer Bedarf an solchen frühen Biomarkern, da bisherige Möglichkeiten zur Beurteilung des Therapieansprechens wie eine zunehmende Schubfrequenz, eine Verschlechterung des Expanded Disability Status Scale Score (EDSS-Score) oder neue T2-Läsionen im MRT in der Regel bereits mit einer Zustandsverschlechterung für die Patienten einher gehen. Als neue, nicht-invasive Technik zur frühzeitigen Therapieevaluation kommt unter anderem die fMRT-Bildgebung, genauer gesagt die Analyse von Veränderungen der Konnektivität von Ruhenetzwerken in Frage. Dabei werden im Ruhezustand beobachtete, synchrone Fluktuationen des BOLD-Effekts genutzt, um sogenannte Ruhenetzwerke zu identifizieren und ihre Konnektivität zu messen. Frühere Studien zeigen, dass Resting-state-fMRT-Aufnahmen eine geeignete Methode sein könnten, um Therapieerfolge früher festzustellen (Leavitt et al., 2014). Zusätzlich könnte eine Normalisierung der funktionellen Netzwerkkonnektivität für eine Verlangsamung der Neurodegeneration und eine Verbesserung des langfristigen Krankheitsverlaufes sprechen (Ziemann et al., 2011).

Im Rahmen der Studie wurden neben der Konnektivität der Ruhenetzwerke folgende Parameter erhoben: EDSS-Score, Dicke der retinalen Nervenfaserschicht („Retinal nerve fiber layer thickness“, RNFLT), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Magnetoenzephalographie (MEG) -basierte Konnektivität der Ruhenetzwerke, Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Fatigue Severity Scale (FSS) und Sickness Impact Profile (SIP) sowie T1- und T2-Läsionslast, Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen während der Studiendauer und die Anzahl der Schübe während der Studiendauer. Dazu wurden zwanzig Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) unter DMF-Therapie mit sechs Patienten mit schubförmig-remittierender MS mit stabilem Verlauf mit anderer oder ohne Therapie verglichen. Beide Gruppen erhielten zwei Baseline-Untersuchungen und anschließend vier Messungen innerhalb des ersten Jahres und eine Messung nach zwei Jahren. Zusätzlich wurden zehn gesunde Probanden zur Baseline und nach zwei Jahren gemessen. Diese Dissertation konzentriert sich ausschließlich auf die Untersuchung des langfristigen Effekts. Es werden die Visiten nach einem Jahr und nach zwei Jahren

untereinander und mit den Baseline-Messungen verglichen und der Einfluss von DMF auf die funktionelle Ruhenetzwerkkonnektivität bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS geprüft.

1.1 Multiple Sklerose

Mindestens seit der vermutlich ersten Beschreibung in den Tagebüchern von Sir Augustus D'Este (1794–1848) stellt die vielgesichtige Krankheit für Ärzte und Forscher eine Herausforderung dar (Pearce, 2005). Im Folgenden werden die Grundzüge der MS erläutert, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf die Therapie und die Bildgebung gelegt wird.

1.1.1 Epidemiologie

Wie aus der dritten Edition des „Atlas of Multiple Sclerosis“ der Multiple Sclerosis International Federation hervorgeht, tritt MS weltweit auf. Die höchste Prävalenz zeigt sich in Nordamerika und Europa (303/100.000 in Deutschland, 288/100.000 in den USA) während sie in Subsahara-Afrika und Ostasien deutlich geringer ist. Frauen sind weltweit im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen als Männer. Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn beträgt 32 Jahre. Bei 85% der Patienten wird initial eine schubförmig-remittierende MS (relapsing remitting MS, RRMS) diagnostiziert, bei 12 % eine progressive Verlaufsform. Bei den verbleibenden 3% ist keine Verlaufsform angegeben (The-Multiple-Sclerosis-International-Federation, 2020).

Die Prävalenz ist zwischen 2013 und 2020 von 2,3 Millionen (33/100.000) auf 2,8 Millionen (36/100.000) weltweit gestiegen. Verschiedene Faktoren liegen diesem Anstieg zugrunde. Die allgemeine Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung ist gestiegen und bei MS-Patienten kommt eine gesteigerte Überlebenszeit durch verbesserte Therapie-Möglichkeiten hinzu. Außerdem hat sich die weltweite Datenlage verbessert, weswegen mehr Fälle erfasst worden sein könnten. Zusätzlich ist die Inzidenz angestiegen, auf 2,1 Fälle/100.000/Jahr im Jahr 2020. Ob tatsächlich mehr Menschen an MS erkrankten, oder ob dies ebenfalls auf eine bessere Fallerfassung, sowie verbesserte diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen ist, lässt sich anhand dieser Daten nicht sagen (Browne et al., 2014, The-Multiple-Sclerosis-International-Federation, 2013, Walton et al., 2020).

Auch eine Studie, welche die Epidemiologie der MS in Deutschland von 2009 bis 2015 anhand von deutschlandweiten, krankenkassenübergreifenden Daten der vertragsärztlichen Versorgung ermittelt, berichtet eine kontinuierliche Zunahme der Prävalenz sowie eine höhere Inzidenz als in Vorstudien. Als Ursachen werden ähnliche Erklärungen wie für die weltweite Entwicklung herangezogen, insgesamt halten die Autoren jedoch auch eine tatsächliche Zunahme der Inzidenz für möglich (Holstiege J, 2017).

1.1.2 Ätiologie

Die genaue Ursache der Erkrankung ist unklar. Verschiedene Umweltfaktoren wie beispielsweise das Epstein-Barr Virus (klinisch asymptomatisch oder als infektiöse Mononukleose), geringe Sonnenexposition (durch Vitamin-D und Vitamin-D-unabhängige Effekte), Rauchen oder Übergewicht werden im Zusammenhang mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko diskutiert (Belbasis et al., 2015, Dobson and Giovannoni, 2019, Lucas et al., 2015). Dass das Risiko später an MS zu erkranken, außerdem mit dem Geburtsmonat zusammenhängt und Einwanderer aus sonnigeren Gebieten durch Vitamin-D und Vitamin-D-unabhängige Effekte ein niedriges Risiko haben, ihre in nördlicheren Ländern geborenen Kinder diesen Schutz jedoch nicht mehr haben, spricht dafür, dass bereits intrauterin Umwelt- oder epigenetische Faktoren eine Rolle spielen (Dobson et al., 2013). Für schubförmige und progressive Verläufe scheinen die gleichen Risikofaktoren relevant zu sein (Hedstrom et al., 2021).

Die zweite große Komponente neben den Umweltfaktoren ist die genetische Prädisposition. Genetische Varianten werden für ungefähr 30% des Erkrankungsrisikos verantwortlich gemacht, jedoch scheinen auch hier multiple Faktoren eine Rolle zu spielen. In genomweiten Assoziationsstudien wurden über 200 verschiedene Regionen identifiziert, welche im Verdacht stehen mit MS assoziiert zu sein (Beecham et al., 2013, Patsopoulos, 2018).

Bei Frauen und Männern unterscheidet sich nicht nur die Inzidenz, sondern auch der durchschnittliche Verlauf ist anders, während Frauen früher erkranken und mehr Schübe haben, tritt bei Männern ein schnellerer Krankheitsprogress mit einem insgesamt schlechteren Outcome auf. Auch dafür werden unter anderem geschlechtsspezifische genetische Einflüsse auf das Immunsystem, Entzündungs- und Reparaturprozesse im Gehirn und Hormonprofile verantwortlich gemacht (Angeloni et al., 2021).

1.1.3 Pathogenese

Pathogenetisch steht ein chronisch-entzündlicher Prozess im zentralen Nervensystem (ZNS) im Vordergrund, welcher zu Demyelinisierung, astrozytischer Gliose und axonaler Schädigung führt (Friese et al., 2014). Die Entzündung wird unter anderem über zwei Wege erklärt. Das ZNS-extrinsische Modell beschreibt peripher aktivierte, autoreaktive T-Zellen, welche gemeinsam mit B-Zellen und Monozyten ins ZNS einwandern. Im ZNS-intrinsischen Modell wird die Einwanderung autoreaktiver Lymphozyten dagegen als sekundäre Reaktion auf ein primäre innerhalb des ZNS ablaufendes Geschehen betrachtet. Dieses Geschehen könnte beispielsweise die Reaktion auf eine bisher unbekannte virale ZNS-Infektion, oder auf einen primär neurodegenerativen Prozess sein (Dendrou et al., 2015).

Die Immunzellen gelangen über eine geschädigte Blut-Hirn-Schranke ins ZNS. In frühen Läsionen finden sich vor allem Makrophagen, gefolgt von CD8-positiven T-Zellen sowie in geringerer Zahl CD4-positiven T-Zellen, B-Zellen und Plasma-Zellen (Sweeney et al., 2019, Dendrou et al., 2015). Diese Schädigung der Blut-Hirn-Schranke scheint zwar nur vorübergehend zu sein, kann allerdings an denselben oder an verschiedenen Orten innerhalb von Wochen, Monaten oder Jahren erneut auftreten (Ortiz et al., 2014). Der Nachweis der erhöhten Durchlässigkeit ist, unabhängig von der Ursache der Schädigung, durch Gadopentetat-Dimeglumin (Gadolinium DTPA) möglich (Runge et al., 1985).

Eine autoimmunologische Reaktion gegen Myelinscheiden und Oligodendrozyten führt zu einem Verlust dieser Strukturen und hat Läsionen in der weißen und grauen Substanz zur Folge. Diese Schäden können zu Beginn teilweise durch Remyelinisierung behoben werden (Olsen and Akirav, 2015). Als weiterer Mechanismus nimmt im Verlauf die axonale Schädigung zu, welche teilweise durch die Demyelinisierung begünstigt wird, allerdings auch unabhängig von ihr stattfindet (Friese et al., 2014).

Vor allem in der akuten Entzündungsphase produzieren aktivierte Mikroglia und eingewanderte Makrophagen reaktive Sauerstoffspezies, und Stickoxide welche die neuronalen Mitochondrien schädigen und so zum Zelltod führen könnten (Thompson et al., 2018b).

Die neuro-axonalen Schäden korrelieren maßgeblich mit dem Ausmaß der Behinderung (Dendrou et al., 2015). Am Ende des Prozesses aus Entzündung, Demyelinisierung und Remyelinisierung, Oligodendrozytenverlust, Aktivierung von Astrozyten und

neuronaler- sowie axonaler Degeneration steht die Bildung der namensgebenden sklerotischen Plaques durch gliöse Vernarbung, welche mittels MR-Bildgebung bzw. mikroskopisch sichtbar wird. (Compston and Coles, 2008). Die klinischen Symptome variieren je nach Lokalisation der Läsionen, umfassen aber häufig Schwäche, Empfindungsstörungen (Dys-, Hyp- oder Parästhesien), Gleichgewichtsstörungen, Sehverluste, Fatigue und kognitive Einschränkungen (Dobson and Giovannoni, 2019, Oh et al., 2018).

1.1.4 Klassifikation

Die MS wird nach ihren Verlaufsformen eingeteilt. Die 1996 veröffentlichte Einteilung in vier Gruppen, schubförmig-remittierende MS (relapsing remitting MS, RRMS), sekundär progrediente MS (secondary progressive, SPMS), primär progrediente MS (primary progressive, PPMS) und progredient schubförmige MS (Lublin and Reingold, 1996) war lange Zeit die populärste. Diese Einteilung wurde jedoch 2013 überarbeitet (Lublin, 2014) um sie dem aktuellen Stand von neugewonnenen Erkenntnissen aus Klinik und Forschung anzupassen. Demnach wird nun auch das klinisch isolierte Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS), welches als erste Symptome einer möglichen MS, ohne Erfüllung der Diagnose-Kriterien definiert ist (Miller et al., 2012), zum Spektrum der MS-Erscheinungsformen gezählt. Es wird nach klinischen und / oder radiologischen Eigenschaften (Gadolinium-Aufnahme / neue oder vergrößerte T2-Läsionen) in aktiv und nicht-aktiv unterteilt. Ebenso wird die RRMS über einen definierten Zeitraum in aktiv und nicht-aktiv unterteilt. Die progrediente schubförmige MS wurde als eigenständige Kategorie abgeschafft und wird nun als aktive, progrediente MS bezeichnet. Progredienz ist durch eine Zunahme der Behinderung definiert. Bei der SPMS und die PPMS wird zwischen vier Verlaufsformen differenziert: aktiv und progredient, nicht-aktiv und progredient, nicht-progredient und aktiv, nicht-progredient und nicht-aktiv (stabil).

Inzwischen wird auch diese Einteilung für eine künstliche Trennung von unterschiedlichen Abschnitten ein und desselben Krankheitsverlaufs kritisiert und es wird diskutiert bereits prodromale Stadien wie das radiologisch isolierte Syndrom in die Krankheitsdefinition aufzunehmen (Dobson and Giovannoni, 2019, Thompson et al., 2018b).

1.1.5 Diagnostik

Da die MS ein so heterogenes klinisches und radiologisches Bild präsentiert, welches sich sowohl inter-, als auch intraindividuell über die Zeit sehr verschieden darstellen kann, bedarf es zur Diagnose einer zusammenfassenden Betrachtung von Klinik, Bildgebung und Laborbefunden. Die folgende Schilderung der Diagnostik bei MS basiert auf den von Thompson et al. überarbeiteten McDonald-Kriterien von 2017 (Thompson et al., 2018a). Die McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung einer MS wurden 2001 erstmals formuliert und 2005, 2010 und zuletzt 2017 überarbeitet. Sie sind für den Einsatz bei Patienten mit einer akuten neurologischen Klinik (klinisch isoliertes Syndrom, erster Schub) gedacht, bei denen andere Krankheitsursachen bereits ausgeschlossen wurden. Die Kriterien stützen sich auf die örtliche und zeitliche Dissemination. Beides kann mit MRT nachgewiesen werden, sollte aber immer zusammen mit der Klinik betrachtet werden. Die örtliche Dissemination im MRT-Bild ist definiert durch eine oder mehrere T2-hyperintense, MS-typische Läsionen in zwei oder mehr MS-typischen Regionen: periventrikulär, kortikal / juxtakortikal, infratentorial, spinal. Die zeitliche Dissemination ist definiert durch neuaufgetretene Läsionen in Kontroll-Aufnahmen beziehungsweise durch das gleichzeitige Vorliegen von Gadolinium-aufnehmenden und -nicht-aufnehmenden Läsionen. Bei der letzten Überarbeitung neu hinzugekommen, ist die Möglichkeit der Diagnosestellung bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, keiner anderen, wahrscheinlicheren, Erklärung der Symptome, klinischer oder radiologischer örtlicher Dissemination und einem Liquorbefund mit Oligoklonalen Banden, aber ohne andere atypische Veränderungen.

Ursprünglich wurden die McDonald-Kriterien größtenteils anhand von Daten aus Nordamerika und Europa entwickelt. Verschiedene Studien, welche in der Überarbeitung von 2017 zitiert werden, geben jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Kriterien nicht auch in Asien, im mittleren Osten und in Südamerika, wo die Prävalenz deutlich geringer ist, angewandt werden können. Gleiches gilt für Kinder, insbesondere ab elf Jahren. Wichtig ist jedoch, insbesondere bei einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für die Diagnose MS, Differentialdiagnosen auszuschließen.

1.1.6 Prognose

Aussagen über die Prognose einer MS-Erkrankung sind schwierig und können für individuelle Krankheitsverläufe kaum getroffen werden. Einigkeit besteht in Bezug auf eine reduzierte Lebenserwartung sowie eine im Laufe der Jahre zunehmende Behinderung und ein steigendes Risiko für Komplikationen. Die in Kohorten-Studien beobachteten Verläufe schwanken sehr, der Trend zeigt jedoch eine insgesamt eine Verbesserung der Prognose über die letzten 40 Jahre (Hemmer et al., 2021). Dies hängt mit unterschiedlichen Faktoren zusammen. Durch veränderte Diagnose-Kriterien und verbesserte diagnostische Möglichkeiten, wird die MS heute in früheren Krankheitsstadien diagnostiziert. Hinzu kommen eine gesteigerte allgemeine Lebenserwartung, eine verbesserte medizinische Versorgung sowie nicht zuletzt die ständige Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie (Sorensen et al., 2020).

1.1.7 Therapie

Bei der Therapie von MS wird zwischen der Schub-Therapie, der verlaufsmodifizierenden Therapie und der symptomatischen Therapie unterschieden. Ziel der symptomatischen Therapie ist vor allem die Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten und der Lebensqualität der Patienten, zum Beispiel durch nicht medikamentöse Therapien wie Physiotherapie oder Medikamente wie Spasmolytika, Laxantien oder Antidepressiva.

Zur Therapie des akuten Schubes empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer S2k-Leitlinie eine Hochdosis-Glukokortikosteroid-Therapie (Hemmer et al., 2021). Methylprednisolon ist aufgrund der geringen mineralokortikoiden Wirkung und der guten Liquorgängigkeit das am häufigsten eingesetzte Medikament. In der Regel erfolgt initial eine intravenöse Therapie, prinzipiell ist jedoch auch eine orale Medikamentengabe möglich. Als Zweitlinientherapie bei Nicht-Ansprechen auf Glukokortikosteroide gilt die Plasmapherese oder Immunadsorption als weitere Möglichkeit (Hemmer et al., 2021).

Die Ära der Beeinflussbarkeit des Krankheitsverlaufs von MS begann vor 25 Jahren mit der Zulassung von Interferon β 1b (Ransohoff et al., 2015). Anfang des Jahres 2017 waren für die verlaufsmodifizierende Therapie elf verschiedene Medikamente bei der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassen (Montalban et al., 2018).

Nach ihrer Wirksamkeit werden die Medikamente in drei Gruppen unterteilt. B-Interferone, Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat reduzieren die jährliche Schubrate im Vergleich mit Placebo um 30-50% und werden zur Therapie der milden, bis moderaten Form der RRMS eingesetzt. Cladribin, Fingolimod und Ozanimod reduzieren die jährliche Schubrate im Vergleich mit Placebo um 50-60% und die wirksamste Gruppe bilden Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab) und Natalizumab, welche die jährliche Schubrate im Vergleich mit Placebo um >60% bzw. im Vergleich mit der ersten Gruppe um >40% reduzieren (Hemmer et al., 2021). Aufgrund der Komplexität und der ständig neuen Möglichkeiten sollte die verlaufsmodifizierende Therapie in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (Montalban et al., 2018).

Da die genaue Pathophysiologie der MS nach wie vor unbekannt ist, lässt sich auch bei den meisten Medikamenten nicht erklären, wie genau sie in den Krankheitsverlauf eingreifen. Andersherum lassen jedoch die wirksamen und nicht-wirksamen Medikamente einen Rückschluss über die Krankheitsmechanismen zu und haben viel zu ihrem Verständnis beigetragen (Ransohoff et al., 2015). Dass alle bekannten Therapien das Immunsystem unterdrücken oder modifizieren, unterstützt die Annahme wonach eine abnorme Immunantwort eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie spielt (Dargahi et al., 2017). Leider sind solche Eingriffe in das Immunsystem mit Risiken verbunden. Neben sonstigen, dadurch bedingten, infektiologischen Komplikationen ist die wahrscheinlich gefürchtetste Nebenwirkung die sogenannte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), welche durch eine Reaktivierung des mit einer Durchseuchungsrate von rund 50%, weit verbreiteten John Cunningham-Virus (JCV) ausgelöst wird. Eine Therapie mit Natalizumab, einem humanisierten, monoklonalen Antikörper gegen das Zelladhäsionsmolekül α 4-Integrin, birgt das höchste PML-Risiko, hierunter werden jährliche Serokonversionsraten von 7,3% berichtet (Dwyer et al., 2021), weswegen eine regelmäßige Überwachung des Immunstatus alle 6 Monate erfolgen sollte (Meuth, 2020). Auch unter der Therapie mit DMF und Fingolimod sind PML-Fälle aufgetreten, wenn auch wesentlich seltener und meist im Zusammenhang mit einer Lymphopenie (Hemmer et al., 2021, Doshi and Chataway, 2016).

1.2 Dimethylfumarat (DMF)

Dimethylfumarat (DMF) gehört zu den Fumarsäureestern (FAE) und wird als Hauptbestandteil des Medikaments Fumaderm® (Biogen-Idec, Weston, MA, USA) schon seit 1994 als orale Therapie bei Psoriasis eingesetzt. In diesem Zusammenhang wurde der immunmodulierende Effekt von FAE vielfach untersucht (Mrowietz et al., 2009).

1.2.1 DMF-Therapie bei MS

Der genaue Mechanismus durch welchen DMF die beobachteten Effekte bewirkt ist unklar, einige Aspekte sind jedoch bekannt (Blair, 2019). So ist DMF der erste Wirkstoff unter den MS-Verlaufsmodulatoren, welcher unter anderem am Nuclear-Factor-related-Factor-2 (Nrf2), einem Transkriptionsfaktor, ansetzt. Nrf2 reguliert die Expression von vielen antioxidativen und entgiftenden Enzymen. Seine Abwesenheit führt zu einer Exazerbation von Experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE), einem Tiermodell für die MS (Johnson et al., 2010). In Präklinischen Versuchen wurde gezeigt, dass DMF und sein direkter Metabolit Monomethylfumarat (MMF) den Nrf2-Signalweg aktivieren und damit die Induktion von Phase-II-Genen der Entgiftung über Thiol-reaktive Elektrophile vermitteln, welche eine wesentliche Rolle bei der Zellreaktion auf oxidativen Stress und der Immun-Homöostase spielen (Linker et al., 2011). Die Aktivierung des Nrf2-Signalweges schützt somit Neuronen und Astrozyten vor einem induzierten Zelltod durch oxidativen Stress, welcher im Rahmen einer Entzündung auftritt. Der Nrf2-Signalweg ist außerdem für die mitochondriale Biogenese mitverantwortlich und es konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie mit DMF die Anzahl der mitochondrialen DNA-Kopien bei MS-Patienten signifikant ansteigt (Hayashi et al., 2017).

Der Transkriptionsfaktor „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NF- κ B) welcher eine Schlüsselrolle bei der Immunantwort spielt, wird zusätzlich durch DMF gehemmt (Miljkovic et al., 2015). Gleichzeitig reduziert DMF die Demyelinisierung bei Mäusen mit EAE um 60% (Linker et al., 2011) und schützt die Bluthirnschranke (Lim et al., 2016).

Ein weiterer großer Aspekt im Wirkmechanismus von DMF ist der Effekt auf T-Zellen. So wurde bei Patienten, die aufgrund einer Psoriasis mit FAE behandelt wurden, eine

Reduktion der T-Zellen und insbesondere der CD8-positiven T-Zellen, beobachtet (Hoxtermann et al., 1998). In einer später durchgeführten in vitro Studie zeigte sich, dass FAE in menschlichen T-Zellen eine Apoptose auslösen kann (Treumer et al., 2003). 2015 zeigten Spencer et al., dass die Reduktion von T-Zellen auch bei MS-Patienten unter DMF-Therapie zu beobachten ist, hier sind ebenfalls die CD8-positiven T-Zellen verstärkt betroffen (Spencer et al., 2015).

Klinisch imponiert die Wirkung von DMF vor allem als immunsuppressiv / immunmodulativ.

In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase-2 konnte gezeigt werden, dass DMF ebenso die jährliche Schubrate bei Patienten mit RRMS reduziert und MRT-Marker für die Krankheitsaktivität positiv beeinflusst (Kappos et al., 2008). Zwei ausschlaggebende Phase-3 Studien (DEFINE, CONFIRM) mit insgesamt mehr als 2600 RRMS-Patienten bekräftigen die signifikant positiven Effekte der Therapie mit DMF (Fox et al., 2012, Gold et al., 2012). Sie zeigen, dass DMF die jährliche Schubrate reduziert und die Anzahl der neuen Läsionen in der MRT-Bildgebung senkt und waren damit ausschlaggebend für die Zulassung durch die EMA Anfang 2014. Damit war DMF die erste zugelassene, orale Erstlinien-Therapie. Dass der positive, neuroprotektive Effekt von DMF im Tierversuch bereits zehn Tage nach Therapiebeginn nachweisbar war, legt eine schnelle, immunmodulierende Wirkung nahe (Linker et al., 2011). Bisher ist nicht geklärt, ob dieser schnell eintretende Effekt auch für RRMS gilt.

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind Flushs, Bauchschmerzen, Schwindel und Diarrhö. Sie sind in der Regel zu Beginn der Therapie am stärksten und werden im Verlauf schwächer. Signifikant mit DMF assoziiert ist außerdem das Auftreten von Lympho- oder Leukopenien (Xu et al., 2015, Al-Khamis, 2016, Spencer et al., 2015). Das PML-Risiko liegt bei DMF deutlich unter dem von Natalizumab, ist aber nichtsdestotrotz vorhanden. Bis zum September 2016 waren 4 Fälle bekannt bei circa 215.000 MS-Patienten unter DMF-Therapie (Berger, 2017).

1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist eine nicht-invasive Methode der Bildgebung, welche es ermöglicht wiederholt hochauflösende Scans insbesondere des Schädels durchzuführen, ohne, dass es wie beispielsweise bei der Computer-Tomografie zu einer Strahlenbelastung kommt.

1.3.1 physikalische Grundlage

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen drehen sich um ihre eigene Achse. Dieses Phänomen wird als Spin bezeichnet. Der Großteil der MRT-Bildgebung basiert auf dem Spin der Wasserstoffatomkerne. Durch den Spin bekommt der Kern magnetische Eigenschaften, ähnlich einem Stabmagneten mit zwei Polen. Normalerweise haben die Spins keine gemeinsame Ausrichtung, sondern orientieren sich willkürlich. Befinden sie sich aber in einem Magnetfeld, richten sie sich nach diesem aus. Dieses Prinzip bildet die Grundlage der MRT. Denn durch verschiedene weitere Magnetfelder können die Spins ausgelenkt und mit Energie aufgeladen werden. Die Zeit, die sie dann brauchen, um diese Energie wieder abzugeben und sich wieder am ersten Magnetfeld zu orientieren, ist für jedes Gewebe unterschiedlich. So lassen sich Gewebe voneinander unterscheiden (Plewes and Kucharczyk, 2012, Radue et al., 2016).

Klinisch von Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen T1- und T2-gewichteten Bildern. T1 oder auch longitudinale Relaxationszeit, ist der Zeitpunkt, an dem ein angeregtes Proton seine überschüssige Energie abgegeben hat und wieder in seinem ursprünglichen Energielevel ist, sprich sich wieder am longitudinalen Magnetfeld ausrichtet. T1 ist zum einen von der Magnetfeldstärke abhängig, zum anderen von der untersuchten Substanz (Currie et al., 2013). Fett hat beispielsweise eine kurze T1-Zeit und erscheint auf entsprechend gewichteten Bildern hell, während Wasser eine lange T1-Zeit hat und dunkel erscheint. T2 oder auch transverse Relaxationszeit, ist der Zeitpunkt, an dem eine transversale Magnetisierung durch aus der Phase geratene Spins verschwindet. In T2-gewichteten Bildern erscheint Wasser hell (Radue et al., 2016).

1.3.2 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Grundlage der fMRT ist der blood-oxygenation-level-dependend (BOLD) Kontrast, welcher beschreibt, dass Blut ein natürliches Kontrastmittel sein kann und sich entsprechend seines Oxygenierungszustands unterschiedlich darstellt (Ogawa et al., 1990). Das BOLD-Signal steigt dort an wo die Oxygenierung geringer ist, also mehr Sauerstoff verbraucht wird, was auf eine höhere Aktivität der Synapsen schließen lässt und kann somit es als indirekter Parameter für Hirnaktivität verwendet werden (Norris, 2006).

1.3.3 Ruhenetzwerke

Nach Entdeckung des BOLD-Effektes wurde dieser zunächst genutzt, um aufgabenbezogene Aktivierungen im Gehirn zu suchen, in der Hoffnung so bestimmten Regionen spezifischen Funktionen zuordnen zu können. Dabei wurde die Beobachtung gemacht, dass Aufgaben nicht nur zu Aktivierungen, sondern in einigen Regionen auch zu Deaktivierungen führen. Es könnte sich um die physiologischen Korrelate einer intrinsischen Hintergrundaktivität handeln, welche durch spezifische Aufgaben oder externe Stimuli unterbrochen wird und deren Pendant in psychologischen Modellen die konzeptuelle Gehirnfunktion darstellt (Binder et al., 1999). Raichle et al. bezeichneten 2001 diese Ruhenetzwerke („resting state networks“, RSN) als Default-Mode-Netzwerke (DMN) und rechneten ihnen Strukturen des medialen präfrontalen Kortex (MPFC), des posterioren Cingulum und des Precuneus zu. (Raichle et al., 2001) Seitdem konnten mit Methoden wie der saatpunktbasierten Korrelationsanalyse („seed-based correlation analysis“, SCA) und der unabhängigen Komponentenanalyse („independent component analysis“, ICA) über Profile der funktionellen Konnektivität („functional connectivity“, FC) verschiedene weitere Netzwerke mit ähnlichen Signalverläufen gefunden und als RSN identifiziert werden (Grod and Beckmann, 2014, Andrews-Hanna et al., 2010). Die Konnektivität scheint durch unterschiedliche Faktoren wie Schlafentzug oder verschiedene Medikamente beeinflussbar zu sein (Grod and Beckmann, 2014) und verändert sich außerdem mit dem Alter (Betz et al., 2014). Frühere Studien zeigen, dass Resting-state-fMRT-Aufnahmen bei MS-Patienten eine geeignete Methode sein könnten, um Therapieerfolge früher festzustellen (Leavitt et al., 2014). Zusätzlich könnte eine Normalisierung der funktionellen Netzwerkkonnektivität für eine Verlangsamung der Neurodegeneration und eine Verbesserung des langfristigen Krankheitsverlaufes sprechen (Ziemann et al., 2011).

1.3.4 Die unabhängige Komponentenanalyse

Die unabhängige Komponentenanalyse ist eine statistische Methode zur Unterscheidung von unabhängigen Quellsignalen, bei welchen weder Vorkenntnisse über die Quellen noch über ihre Zusammensetzung bestehen. Dieses Problem ist auch als „Blind source separation“ (BSS) bekannt und die häufigste Veranschaulichung ist das sogenannte Cocktail-Party-Problem: Bei einer Party sprechen verschiedene Menschen

durcheinander, im Hintergrund läuft Musik, Gläser klirren, Kinder schreien, irgendwo bellt ein Hund, und so weiter. Im Raum sind mehrere Mikrophone platziert, welche das ganze Durcheinander aufnehmen. Nun soll auf den Aufnahmen die Stimme von genau einer Person heraus gefiltert werden ohne, dass vorher bekannt ist, wo die Mikrophone sich exakt befinden und welche Person von Interesse sein wird (Xianchuan Yu, 2014). Bell und Sejnowski lösten dieses Problem 1995 mit einem, auf einem lernenden, neuronalen Netzwerk basierenden ICA-Algorithmus (Bell and Sejnowski, 1995). Wird die ICA für fMRT-Daten angewandt, lassen sich unabhängige Quellen zeitlich („temporal ICA“, tICA) oder örtlich („spatial ICA“, sICA) unterscheiden. Während bei der saarpunkt-basierten Korrelationsanalyse a priori ein Voxel oder eine Region ausgewählt werden muss, um andere Punkte damit zu vergleichen, ermöglicht die datengestützte ICA mit einem modellfreien Vorgehen Netzwerke mit ähnlichem Signalverlauf zu erfassen (Grodde and Beckmann, 2014, Cole et al., 2010). Dazu werden die fMRT-Daten in einer zweidimensionalen Matrix (Lokalisation und Zeit) dargestellt. Das bedeutet, dass ein Element dieser Matrix den BOLD-Wert eines Voxels zu einem bestimmten Zeitpunkt abbildet. Nun nimmt man an, dass diese Matrix das Produkt zweier unbekannter Matrizen ist, nämlich des zeitlichen Verlaufs und der räumlichen Karte, welche beide durch unabhängige Komponenten („independent components“, IC) geformt werden. Für die sICA wird davon ausgegangen, dass die Matrix der räumlichen Karte die Ursprungsquellen beinhaltet. Um diese ermitteln zu können, kommen Statistiken höherer Ordnung („higher order statistics“, HOS) zum Einsatz. Die HOS ermöglichen den Umgang mit einer nicht-Gaußschen Verteilung der Zufallsvariablen, was bei vielen in-vivo-Signalen der Fall ist (S McLaughlin and Department of Electrical Engineering, 1995). Sie sind somit der Schlüssel zur mathematischen Lösung der ICA. Zur Durchführung werden in der Regel bekannte Algorithmen verwendet. Die populärsten sind dabei Infomax, JADE und FastICA. (McKeown et al., 2003).

Das beschriebene Verfahren der ICA ist nicht nur für die Daten eines Individuums möglich, sondern lässt sich auch bei Datensätzen von Probandengruppen anwenden. Zwar wäre es auch möglich eine ICA für jeden einzelnen Probanden durchzuführen und die Ergebnisse zu vergleichen, der Ansatz eine ICA auf den gesamten Datensatz anzuwenden und unabhängigen Komponenten der einzelnen Probanden daraus zu rekonstruieren, erfordert jedoch weniger Rechenleistung und Interpretationsarbeit und führt zu den gleichen Ergebnissen (Calhoun et al., 2001).

1.4 Bildgebung bei MS

Wie bereits beschrieben, nimmt, neben der Klinik, die Bildgebung bei der Diagnose und der Verlaufsbeurteilung von MS eine zentrale Rolle ein.

1.4.1 strukturelle Bildgebung

In der klinischen Anwendung bei MS steht die strukturelle Bildgebung durch MRT-Aufnahmen im Vordergrund. Am besten für die Darstellung von supratentoriellen MS-Läsionen eignen sich T2 gewichtete FLAIR-Bilder (Bastianello et al., 1997). FLAIR steht für „Fluid-Activated Inversion Recovery“ und bedeutet, dass der Liquor nicht, wie eigentlich bei T2-Aufnahmen zu erwarten, hell, sondern stattdessen dunkel erscheint. Dadurch lassen sich helle, hyperintense MS-Läsionen besser erkennen. Die Ursachen der T2-FLAIR-Läsionen sind heterogen, sie können akute Entzündung, Demyelinisierung, Remyelinisierung oder chronische Vernarbung repräsentieren (Birnbauer, 2009). In T1-Aufnahmen stellen sich MS-Läsionen hingegen hypointens, sprich dunkel, dar. Das pathologische Pendant zu diesen dunklen Läsionen, auch „schwarze Löcher“ genannt, sind Axonverluste. Deswegen korrelieren die T1-Läsionen stärker mit der klinischen Beeinträchtigung der Patienten (Traboulsi, 2007). Um akut entzündliche Läsionen nachzuweisen, sind Aufnahmen mit Kontrastmittel notwendig. Durch die entzündungsbedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke, ist das Kontrastmittel hier außerhalb der Gefäße sichtbar (Runge et al., 1985).

1.4.2 funktionelle Bildgebung

Funktionelle Bildgebung, wie die fMRT, kann einen Beitrag zum besseren Verständnis von MS leisten. So konnte gezeigt werden, dass die kognitive Einschränkung, welche 40-70% der Patienten betrifft, nicht nur auf den Verlust von Gewebe zurückzuführen ist, sondern auch mit der progressiven Abnahme von Anpassungsmechanismen des ZNS zusammenhängt (Rocca et al., 2016). Aufgabenbezogene fMRT-Untersuchungen konnten zeigen, dass schon in frühen Stadien der RRMS eine kompensatorische, kortikale Reorganisation stattfindet (Audoin et al., 2003). Bei fast allen Patienten mit kognitiver Einschränkung ist eine Zunahme der FC in den meisten RSN, insbesondere im DMN, feststellbar, was ebenfalls als Kompensationsmechanismus betrachtet wird

(Rocca et al., 2016, Roosendaal et al., 2010). Andere Studien widersprechen der Kompensationshypothese jedoch und weisen eine Korrelation von reduzierter FC der RSN mit kognitiver Einschränkung nach (Faivre et al., 2012, Schoonheim et al., 2015). Eine Studie (Rocca et al., 2018) mit 215 MS-Patienten und 98 gesunden Kontrollen konnte zeigen, dass MS-Patienten eine reduzierte FC im DMN haben während bei den einzelnen RSN Regionen mit gesteigerter (visuell/sensorisch, subkortikal) oder reduzierter (sensomotorisch, kognitiv, thalamisch, zerebellär) FC vorkamen. Dieselbe Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen reduzierter RSN FC und T2-Läsionen, kognitiver Leistungsfähigkeit und EDSS-Scores. Für das Thalamus-RSN war dieser Zusammenhang jedoch umgekehrt. Da resting-state-fMRT-Aufnahmen vergleichsweise leicht durchzuführen sind und im Gegensatz zu aufgabenbezogenen-fMRT-Aufnahmen nicht von der individuellen Test-Leistung abhängen, werden sie immer wieder als Biomarker für das Krankheitsfortschreiten oder zur Überprüfung von Therapieerfolgen vorgeschlagen (Faivre et al., 2012). Wenn nicht das gesamte Netzwerk betrachtet wird, sondern nur bestimmte, ausgewählte Regionen („regions of interest“, ROI) analysiert werden, konnten sowohl bei Gesunden als auch bei MS-Patienten eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nachgewiesen werden (Pinter et al., 2016).

2 Zielsetzung der Arbeit

Die Hypothese lautet, dass sich die funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke durch die erfolgreiche Therapie mit DMF normalisiert.

Dabei ist es das Ziel dieser Arbeit den Einfluss von Dimethylfumarat auf die funktionelle Ruhenetzwerkkonnektivität bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose nach ein und zwei Jahren Behandlungszeit zu untersuchen. Dazu wurden bei Patienten mit RRMS fMRT-Messungen vor Beginn einer Therapie mit DMF und ein und zwei Jahre danach durchgeführt. Es wurden die Synchronisationswerte (Z-Scores), welche neuronale Synchronisation und somit funktionale Konnektivität anzeigen, von 14 *a priori* definierten Netzwerken und von netzwerkintrinsischen Clustern berechnet. Als Vergleichsgruppen dienten Patienten mit stabiler RRMS ohne Therapie oder unter Standardtherapie sowie gesunde Probanden.

3 Material und Methoden

3.1 Fallzahlen

Es war geplant zwanzig Patienten mit RRMS, welche eine Therapie mit DMF beginnen zu rekrutieren und diese mit zehn Patienten mit stabiler RRMS ohne, oder unter Standard-Therapie und zehn gesunden Probanden zu vergleichen. Da es sich um eine explorative Studie handelt und es zum Zeitpunkt der Studien-Konzeption noch keine vergleichbaren longitudinalen, resting-state-fMRT Daten gab, konnte keine verlässliche Vorhersage über die benötigten Gruppengrößen getroffen werden. Am Ende konnten die Daten von insgesamt 37 Probanden ausgewertet werden, davon zwanzig in der MS-DMF-Gruppe, sechs in der MS-Kontroll-Gruppe und zehn gesunde Kontrollen.

3.2 Probanden

Für die MS-DMF-Gruppe wurden Patienten mit RRMS rekrutiert, welche eine Therapie mit DMF begannen. Die Entscheidung zur Therapie wurde unabhängig von der Studie getroffen und fand unter Beachtung der durch die Europäische Arzneimittelbehörde zugelassenen Indikationen statt. Auch im Verlauf wurden alle klinischen

Entscheidungen, beispielsweise über das Fortführen oder Wechseln von Therapien und Behandlungen, unabhängig von der Studie durch den zuständigen Neurologen getroffen. Für die MS-Kontroll-Gruppe wurden Patienten mit RRMS rekrutiert, welche unter Standard-Therapie (Interferon beta 1a/1b oder Glatirameracetat) oder ohne Therapie stabil waren, also seit zwölf Monaten keinen Schub und keine kontrastmittelaufnehmende Läsion hatten. Zusätzlich wurden die Messungen mit gesunden Probanden durchgeführt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt (Projektnummer 594/2013BO1), die Studiendurchführung entspricht der letzten Version der Deklaration von Helsinki, und sämtliche Probanden gaben vor Studieneinschluss ihre schriftliche aufgeklärte Einwilligung in die Studienteilnahme.

Für die MS-DMF-Gruppe galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Eine Einverständniserklärung wurde nach einem Gespräch und der Aushändigung der Probanden-Aufklärung unterschrieben und liegt vor
- Diagnose einer schubförmig-remittierenden MS nach den McDonald-Kriterien von 2010 (Polman et al., 2011)
- Alter zwischen 18 und 55 Jahren bei Studienbeginn
- EDSS-Score zwischen 0 und 5,0 bei der Baseline-Untersuchung, wobei das Hauptinteresse sich auf die frühe Erkrankungsphase (EDSS-Score 0-2,0) bezieht, da nachträgliche Analysen der Untergruppen in den Phase III Studien DEFINE und CONFIRM einen besonders positiven Effekt von DMF in dieser Gruppe vermuten ließen (Gold et al., 2012)
- Die Indikation zu einer Behandlung mit DMF wurde unabhängig von, und vor Teilnahme an der Studie nach geltenden EU-Indikationen gestellt.

Für die MS-Kontroll-Gruppe galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Eine Einverständniserklärung wurde nach einem Gespräch und der Aushändigung der Probanden-Aufklärung unterschrieben und liegt vor
- Diagnose einer schubförmig-remittierenden MS nach den McDonald-Kriterien von 2010 (Polman et al., 2011)
- Alter zwischen 18 und 55 Jahren bei Studienbeginn
- EDSS-Score zwischen 0 und 5,0 bei der Baseline-Untersuchung

- Unter Standard-Therapie (Interferon beta 1a/1b oder Glatirameracetat) oder ohne Therapie, seit 12 Monaten keinen Schub und keine kontrastmittelaufnehmende Läsion im zerebralen MRT.

Für die gesunden Probanden galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Eine Einverständniserklärung wurde nach einem Gespräch und der Aushändigung der Probanden-Aufklärung unterschrieben und liegt vor

Folgende Ausschlusskriterien (für alle Gruppen) wurden festgelegt:

- Primär progressive, sekundär progressive oder progressiv-schubförmige MS
- Andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (F00-99 sowie G00-99 nach ICD10) außer MS
- MRT-Untauglichkeit aufgrund von MRT-Ausschlusskriterien (siehe unten)
- Maligne Erkrankungen; schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen oder eine bekannte Medikamentenüberempfindlichkeit in der Vorgeschichte; abnormale Laborwerte, welche auf eine schwere Erkrankung hinweisen; eine einschränkende Krankheit, welche eine Studienteilnahme ausschließt
- MS-Schub oder Therapie mit Kortikosteroiden innerhalb von 50 Tagen vor Studienbeginn und / oder eine ausgebliebene Stabilisierung nach einem vorangegangenen Schub
- Gadolinium-aufnehmende Läsionen in einem MRT vor Studienbeginn, welche nicht älter als drei Monate sind (um der Verwechslung mit einem anti-entzündlichen Effekt von DMF vorzubeugen, da Gd-aufnehmende Läsionen an sich bereits einen signifikanten Einfluss auf die Netzwerkkonnektivität haben können (Bellmann-Strobl et al., 2009))
- Positive Ergebnisse auf HIV, Hepatitis C Antikörper und/oder Hepatitis B Oberflächenantigene im Screening
- Eine vorausgegangene Behandlung mit Fumaderm® oder DMF, einer totalen Lymphbestrahlung, Cladribin, T-Zell- oder T-Zellrezeptor-Impfungen, einem therapeutischen Antikörper oder Fingolimod
- Weniger als ein Jahr Abstand zu einer Behandlung mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid

- Weniger als sechs Monate Abstand zu einer Behandlung mit einem Cyclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Natalizumab, Mycophenolat-Mofetil, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese, Apherese, oder einem anderen Prüfpräparat.

Folgende Ausschlusskriterien galten für die MRT-Messung:

- Schrittmacher
- Intrakranielle Implantate (z.B. Cochlea-Implantate)
- Künstliche Herzklappe
- Prothesen aus Metall
- Implantiertes ferromagnetisches Metall (z.B. Schrauben oder Platten von Operationen)
- Verhütungsspirale
- Metall- oder Granatsplitter
- Feste Zahnspangen
- Insulinpumpen
- Portkatheter
- Ferromagnetische Tattoos

Letztlich setzte sich die Studienpopulation wie folgt zusammen:

Probandengruppe	Gesamt	Anzahl weibliche Probanden	Anzahl männliche Probanden	Alter in Jahren, Mittelwert [Spannweite]	Jahre seit Erstdiagnose, Mittelwert [Spannweite]	Jahre seit ersten Symptomen, Mittelwert [Spannweite]
MS-DMF	20	15	5	33,10 [18-56]	2,04 [0-11]	5,97 [0-29]
MS-Kontrollen	6	3	3	42,67 [26-58]	3,70 [1,5-7]	6,88 [4-14,5]
Gesunde	10	5	5	34,80 [23-59]	-	-

Tabelle 1 Übersicht über die Studienpopulation

3.3 Ablauf der Messungen

Bei den Probanden in der MS-DMF-Gruppe und der MS-Kontroll-Gruppe wurden 2 Baseline-Messungen im Abstand von einer Woche durchgeführt. Dabei hat die erste Baseline-Messung in der MS-DMF-Gruppe maximal 14 Tage vor Therapiebeginn stattgefunden. Nach der zweiten Baseline-Messung folgten die weiteren Messungen im Abstand von 2 Wochen, einem Monat, zwei Monaten, sechs Monaten, zwölf Monaten und schließlich vierundzwanzig Monaten. Insgesamt wurden die Probanden acht Mal gemessen.

MS-DMF / MS-Kontrollen	Baseline 1	Baseline 2	V1 B2+0,5M	V2 B2+1M	V3 B2+2M	V4 B2+6M	V5 B2+12M	V6 B2+24M
fMRT	x	x	x	x	x	x	x	x
EDSS	x		x	x	x	x	x	x
MSFC	x		x	x	x	x	x	x
SDMT	x		x	x	x	x	x	x
FSS	x		x	x	x	x	x	x
SIP	x		x	x	x	x	x	x
OCT	x						x	x
MEG	x		x	x	x	x	x	x

Tabelle 2 Übersicht über den Studienablauf und die zu den unterschiedlichen Zeitpunkten erhobenen Messungen

Jeder Termin beinhaltete eine (f)MRT-Messung, eine MEG-Messung, die Erhebung von EDSS, SDMT, MSFC, FSS und SIP sowie bei der Baseline und nach zwölf und vierundzwanzig Monaten eine Messung der RNFLT mittels optischer Kohärenztomographie („optical coherence tomography“, OCT).

Bei den gesunden Probanden wurden im Abstand von 2 Jahren eine (f)MRT-Messung und eine MEG-Messung, sowie beim ersten Termin einmalig eine OCT-Messung durchgeführt.

Relevant für diese Dissertation sind lediglich die Baseline 1 und Baseline 2 Messungen sowie die Messungen 12 und 24 Monate nach Baseline.

3.4 Klinische Tests und Verlauf

Wie in der Übersicht bereits erwähnt, wurden bei den Gruppen MS-DMF und MS-Kontrollen eine Reihe von klinischen Tests durchgeführt, um den Krankheitsverlauf zu erfassen. Außerdem wurde bei jeder Visite nach Schüben, Medikamenten und extern durchgeführten MRT-Bildgebungen mit Kontrastmittel gefragt.

3.4.1 Expanded Disability Status Scale, EDSS

Die Expanded Disability Status Scale, EDSS, ist eine Skala, welche 1983 entwickelt wurde um das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung bei Patienten mit multipler Sklerose zu erfassen (Kurtzke, 1983). Es wird die Funktion von sieben verschiedenen neurologischen Systemen beurteilt, Pyramidenbahn (z.B. Paresen), Cerebellum (z.B. Ataxie), Hirnstamm (z.B. Nystagmus, Dysarthrie), Sensorium (z.B. Hyp-, Par-, Anästhesien), Blasen- und Mastdarmfunktion (z.B. Inkontinenz), Sehfunktion (z.B. Visusminderung, Skotom) und zerebrale oder mentale Funktion (z.B. verminderte Denkfähigkeit, Demenz). Außerdem spielt die Gehfähigkeit eine entscheidende Rolle. Die Skala reicht in 0,5er-Schritten von 0, neurologisch unauffällig, bis 10, Tod in Folge von MS.

Die Erhebung des EDSS-Werts wird häufig zur Diagnostik und Therapie-Planung eingesetzt und hat sich als wichtiger Endpunkt in klinischen Studien bewährt, auch wenn Schwächen wie die Sensitivität gegenüber leichten klinischen Veränderungen und die Reliabilität kritisiert werden (Meyer-Moock et al., 2014).

3.4.2 Symbol Digit Modalities Test, SDMT

Der Symbol Digit Modalities Test, SDMT, testet die Schnelligkeit der Informationsverarbeitung und hat eine hohe Sensitivität zur Erfassung von kognitiven Beeinträchtigungen durch MS, welche in der EDSS nicht ausreichend abgebildet wird. Der Test besteht aus einstelligen Ziffern, welche abstrakten Symbolen zugeordnet sind. Je neun Symbole sind in Reihen angeordnet und die entsprechenden Ziffern müssen von den Probanden zugeordnet werden. Für die Auswertung werden die, innerhalb einer bestimmten Zeit, korrekt zugeordneten Ziffern gezählt. Der Lerneffekt durch wiederholte Testung ist gering (Langdon et al., 2012, Strober et al., 2019).

3.4.3 Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC

Der MSFC wurde 1999 entwickelt mit dem Ziel den klinischen Zustand von MS-Patienten im Rahmen von Studien multidimensional messen und vergleichen zu können (Cutter et al., 1999). Er besteht aus drei Teilen. Die Gehfähigkeit wird durch die Zeit beurteilt die Patienten brauchen, um eine kurze Distanz zu gehen („Timed 25-Foot-Walk“, T25FT), dieser Test wird zwei Mal wiederholt. Die Schnelligkeit der Arm-Koordination wird getestet, indem die Patienten Stifte in ein Steckbrett stecken müssen, während die Zeit gestoppt wird („Nine Hole Peg Test“, 9HPT), dieser Test wird zwei Mal mit dem rechten und zweimal mit dem linken Arm wiederholt. Die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit wird durch einen Test gemessen, bei welchem die Patienten alle 3 Sekunden eine Zahl genannt bekommen, welche sie zu der letztgenannten Zahl addieren müssen („Paced Auditory Serial Addition Test“, PASAT), dabei werden alle richtigen Ergebnisse gezählt. Anschließend wird für jeden Test ein Z-Score gebildet. Dieser Z-Score gibt an um wie viele Standardabweichungen ein individuelles Ergebnis vom durchschnittlichen Ergebnis einer Vergleichspopulation abweicht. Da die Fallzahlen unserer Studie zu klein sind um als Referenzpopulation zu dienen, wurden die im MSFC-Manual vorgeschlagenen Werte einer repräsentativen Datenbank, welche ein breites Spektrum an MS-Patienten umfasst, genutzt (Jill S. Fischer, 2001).

$$MSFC\ Score = \frac{\left\{ \frac{\left(\frac{1}{\text{Durchschnitt } 9HPT} - 0,0439 \right)}{0,0101} - \frac{(\text{Durchschnitt } T25FT - 9,5353)}{11,4058} + \frac{(PASAT - 45,0311)}{12,0771} \right\}}{3}$$

Formel 1 Berechnung des MSFC-Score nach dem MSFC-Manual: Vom Kehrwert des Durchschnitts aller Messwerte für den 9HPT wird der Kehrwert des Referenzpopulations-Durchschnitts für den 9HPT abgezogen, das Ergebnis wird durch die Standardabweichung der Referenzpopulation geteilt, dies ergibt den Z-Score für den 9HPT. Die Differenz zwischen dem Durchschnitt der Messwerte für den T25FT und dem Referenzpopulations-Durchschnitt für den T25FT dividiert durch die Standardabweichung der Referenzpopulation ergibt den Z-Score für den T25FT. Die Differenz zwischen dem Ergebnis des PASAT und dem Referenzpopulations-Durchschnitt für den PASAT dividiert durch die Standardabweichung der Referenzpopulation ergibt den Z-Score für den PASAT. Alle Z-Scores werden addiert, der des T25FT allerdings mit umgekehrtem Vorzeichen, um die Richtung anzugleichen und schließlich durch 3 dividiert um den Mittelwert der Z-Scores als MSFC-Score zu erhalten.

Durch die Verwendung des Kehrwertes des 9HPT bei der Berechnung des MSFC-Scores kann ein niedrigerer Score als Verschlechterung des neurologischen Status gewertet werden.

3.4.4 Fatigue Severity Scale, FSS

Die Fatigue Severity Scale ist ein Fragebogen mit 9 Fragen, welche die die fatigue-bedingte Beeinträchtigung während verschiedenen Situationen abfragt. Die Probanden können jede Aussage mit 1 „stimme gar nicht zu“ bis 7 „stimme vollkommen zu“ bewerten. Der ursprünglich 1989 entwickelte Test zeigte sich auch in einer erneuten Validation 2008 als geeignetes Instrument zur Erfassung und Quantifizierung von Fatigue. Zur Auswertung und Interpretation wird der Mittelwert der 9 Antworten gebildet. Liegt der Wert bei 4 oder darüber, kann dies als Indikator für Fatigue gewertet werden (Krupp et al., 1989, Valko et al., 2008).

3.4.5 Sickness Impact Profile, SIP

Das Sickness Impact Profile ist ein 1981 entwickelter Fragebogen mit 136 Fragen zu verschiedenen Alltagsaktivitäten und soll den selbst wahrgenommenen Gesundheitszustand der Probanden quantifizieren (Bergner et al., 1981). Die Bereiche Gehfähigkeit, Körperpflege und Bewegung und Mobilität bilden die physische Dimension. Während die Bereiche mentale Fähigkeiten, Kommunikation, emotionales Verhalten und Sozialkontakte die psychische Dimension bilden. Zusätzlich werden die Bereiche Ruhen und Schlaf, Essen/Ernährung, Arbeit/Berufstätigkeit, Haushalt und Erholung und Freizeit abgefragt, sie werden jedoch keiner der beiden Dimensionen zugeordnet. Die Probanden können verschiedenen Aussagen über Einschränkungen in den entsprechenden Bereichen zustimmen oder diese ablehnen. Für die Auswertung wurde der Anteil der bejahten Einschränkungen berechnet, ein höherer Score bedeutet demnach eine größere Krankheitsbelastung.

3.4.6 Retinale Nervenfaserschicht

Die optische Kohärenztomografie in Spektralbereich (Spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT) ist eine Standarduntersuchung in der modernen Ophthalmologie. Sie wird für die in vivo Bildgebung der Netzhaut, zur Identifizierung der Photorezeptoren-Schicht und zur Messung der Netzhautdicke eingesetzt. In dieser Studie ist insbesondere die Messung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke (Retinal Nerve Fibre Layer Thickness, RNFLT) von Bedeutung. Mehrere Studien konnten in der Vergangenheit bei MS-Patienten eine Korrelation zwischen einer Abnahme der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und klinischen Parametern wie Sehschärfe oder Grad der Behinderung oder der MR-Bildgebung zeigen (Britze and Frederiksen, 2018).

3.5 funktionelle und strukturelle Magnetresonanztomographie

Alle MRT-Aufnahmen wurden an einem 3,0 Tesla-MR-Tomographen (3T Magnetom Prisma von Siemens) durchgeführt. Vor jeder Untersuchung wurden die Probanden erneut über den Untersuchungsablauf aufgeklärt, außerdem wurde jedes Mal eine Checkliste mit MRT-Ausschlusskriterien durchgegangen.

Folgende Sequenzen wurden erhoben:

Sequenz	Dauer
Localizer	10s
BOLD-Sequenz (rs-fMRT)	3 x 6min
(3D-T1w MPRAGE)	5min
(3D-T1w MP2RAGE)	5min
2D FLAIR axial	4min
(DTI-Sequenz)	8min
(2D-T2w axial)	8min
3D-DIR, axial 1x1x3mm	8min
Dauer insgesamt	~ 60min

Tabelle 3 Übersicht über die Sequenzen der MRT-Messung

Für die Aufnahmen wurde eine 64-Kanal-Kopfspule verwendet. Für die funktionellen Aufnahmen wurde eine T2*gewichtete EPI (Echoplanare Gradienten Echo)-Sequenz

gewählt, mit folgenden technischen Einstellungen: repetition time (TR) = 2000ms; echo time (TE)

= 32ms; flip angle (FA) = 80°; field of view (FOV) = 115,2mm²; matrix = 64x64, slice thickness = 3,2mm; 180 Sets von 36 verschachtelten, axialen Schichten parallel zu der Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur („anterior commissure – posterior commissure“, ACPC).

Während der ersten funktionellen Sequenz („Bedingung 1“) waren die Probanden angewiesen die Augen geschlossen zu halten, an nichts Besonderes zu denken und nicht einzuschlafen. Während der zweiten funktionellen Sequenz („Bedingung 2“) sollten die Augen geöffnet bleiben und ein Fixationskreuz fixiert werden. Während der dritten funktionellen Sequenz („Bedingung 3“) sollte die Fibonacci-Folge im Kopf gerechnet werden, mit weiterhin auf das Kreuz fixierten Augen.

Für die anatomische Zuordnung der funktionellen Daten wurde eine hochauflösende MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) Sequenz gewählt.

3.5.1 Datenauswertung fMRT

Für den Vorgang der Datenauswertung wurde eine große Studie aus dem Jahr 2012 von Rocca et.al. (Rocca et al., 2012) als Vorbild genommen, welche die funktionelle Netzwerkkonnektivität bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS untersucht hat. Für die Analyse der intrinsischen rs-fMRT-Aufnahmen wurden die Programme „Statistical Parametric Mapping“ genauer die Softwareversion SPM8 (The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK, 2009, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) und MarsBaR, „MARSeille Boîte À Région d’Intérêt“ (Brett et al., 2002/01/01) verwendet, sogenannte Toolboxes für die Software MATLAB (MATLAB, 2010. *version 7.10.0 (R2010a)*, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.). Des Weiteren wurde für die unabhängige Komponentenanalyse die „Group ICA of fMRI Toolbox“ (GIFT, 2007, <https://trendscenter.org/software/gift/>) eingesetzt.

3.5.1.1 Datenvorverarbeitung

Der erste Schritt besteht aus der Datenvorverarbeitung, durch welche die optimalen Bedingungen für die Auswertung geschaffen werden sollen. Kleinste Bewegungen des

Kopfes lassen sich nicht ausschließen und müssen nachträglich ausgeglichen werden, da durch sie Signale induziert werden können, die das eigentliche BOLD-Signal überlagern. Dazu werden die Bilder einer Reihe mit dem ersten Bild dieser Reihe verglichen und an diesem ausgerichtet. Der mathematische Hintergrund ist die euklidische Transformation, durch welche ein Bezugssystem wie ein starrer Körper in sechs Freiheitsgraden bewegt wird, ohne dabei gestaucht oder gedehnt zu werden. Anschließend wurden die Daten nach der SPM8 EPI-Vorlage durch eine Unterabtastung mit einer Auflösung von 3x3x4mm normalisiert und unter Verwendung eines 3D Gauß-Filters geglättet (Calhoun et al., 2001, Himberg et al., 2004). Dadurch kann hochfrequentes Rauschen vor der Weiterverarbeitung der Daten herausgefiltert werden, was keinen Einfluss auf das Ergebnis der ICA hat, aber weniger Rechenleistung erfordert (Hyvarinen and Oja, 2000).

3.5.1.2 Unabhängige Komponentenanalyse

Auf die Datenvorverarbeitung folgte die Bestimmung der FC der RSN durch eine unabhängige Komponentenanalyse mit der „Group ICA of fMRI Toolbox“ (GIFT, 2007, <https://trendscenter.org/software/gift/>) unter Berücksichtigung der drei Schritte Datenreduktion, Bestimmung von Gruppen ICs und Rekonstruktion von spezifischen ICs für jeden Probanden. Für den ersten Schritt wurden die Daten der einzelnen Messungen durch eine PCA in der zeitlichen Dimension reduziert („whitening“). Dann wurden die rs-fMRT-Daten aller Probanden miteinander verbunden und auf eine Gruppe reduziert. Die Gruppen ICs wurden mit Hilfe des Infomax-Algorithmus (Bell and Sejnowski, 1995) geschätzt und anschließend verwendet um die räumlichen und zeitlichen Profile beziehungsweise die ICs der einzelnen Probanden zu bestimmen (Rekonstruktion). Die Anzahl der Gruppen ICs wurde auf 40 festgelegt. Diese Zahl wurde von Rocca et al. (Rocca et al., 2012) mit Hilfe des Kriteriums der minimalen Beschreibungslänge („minimal description length“ MDL) bestimmt (Calhoun et al., 2001) und für diese Studie so übernommen. Die statistische Reliabilität der IC Zerlegung wurde einerseits mit der ICASSO-Toolbox (Himberg et al., 2004) geprüft, andererseits indem der Infomax-Algorithmus zehn Mal laufen gelassen wurde, jedes Mal mit unterschiedlichen Startbedingungen und ungeladenen Datensätzen. Die individuellen funktionellen Karten wurden in Z-Scores umgewandelt, bevor diese in die Gruppen-Statistik eingingen. So konnten Voxel-Werte gewonnen werden welche

unabhängig von Probanden und unterschiedlichen Amplituden des BOLD-Signals verglichen werden können. Dieses Vorgehen könnte auch die Vergleiche der FC der RSN zwischen verschiedenen Studiengruppen oder die longitudinale Betrachtung einer Gruppe beeinflussen (Allen et al., 2012).

3.5.1.3 Auswahl der Komponenten

Für die weitere Analyse wurden nur ICs ausgewählt, welche die funktionelle Ruhenetzwerkaktivität repräsentieren. Dafür wurden durch visuelle Begutachtung der räumlichen Muster sowie durch eine Frequenzanalyse der Spektren der geschätzten ICs, Komponenten, die eindeutig Artefakten zuzuschreiben waren, entfernt. Um aus den verbleibenden Komponenten die für die Analyse interessanten ICs mit potenziell funktioneller Relevanz zu wählen wurde ein systematischer Prozess angewandt. Dieser Prozess bestand aus einer Frequenzanalyse der Zeitverläufe, durch welche jene ICs mit einer hohen (über 50%) spektralen Leistungsdichte und einer niedrigen Frequenz (zwischen 0,01 und 0,05 Hz) herausgefiltert wurden. Anschließend wurden die RSN durch die räumliche Korrelation mit einem Satz von a priori definierten Netzwerk-Vorlagen bestimmt welche durch Shirer et al. beschrieben wurden (W. R. Shirer, 2011). Die ICs, welche den höchsten quadratischen Korrelationskoeffizienten (R^2 , in der GIFT-Software eingebettet) mit dieser Vorlage hatten, wurden ausgewählt.

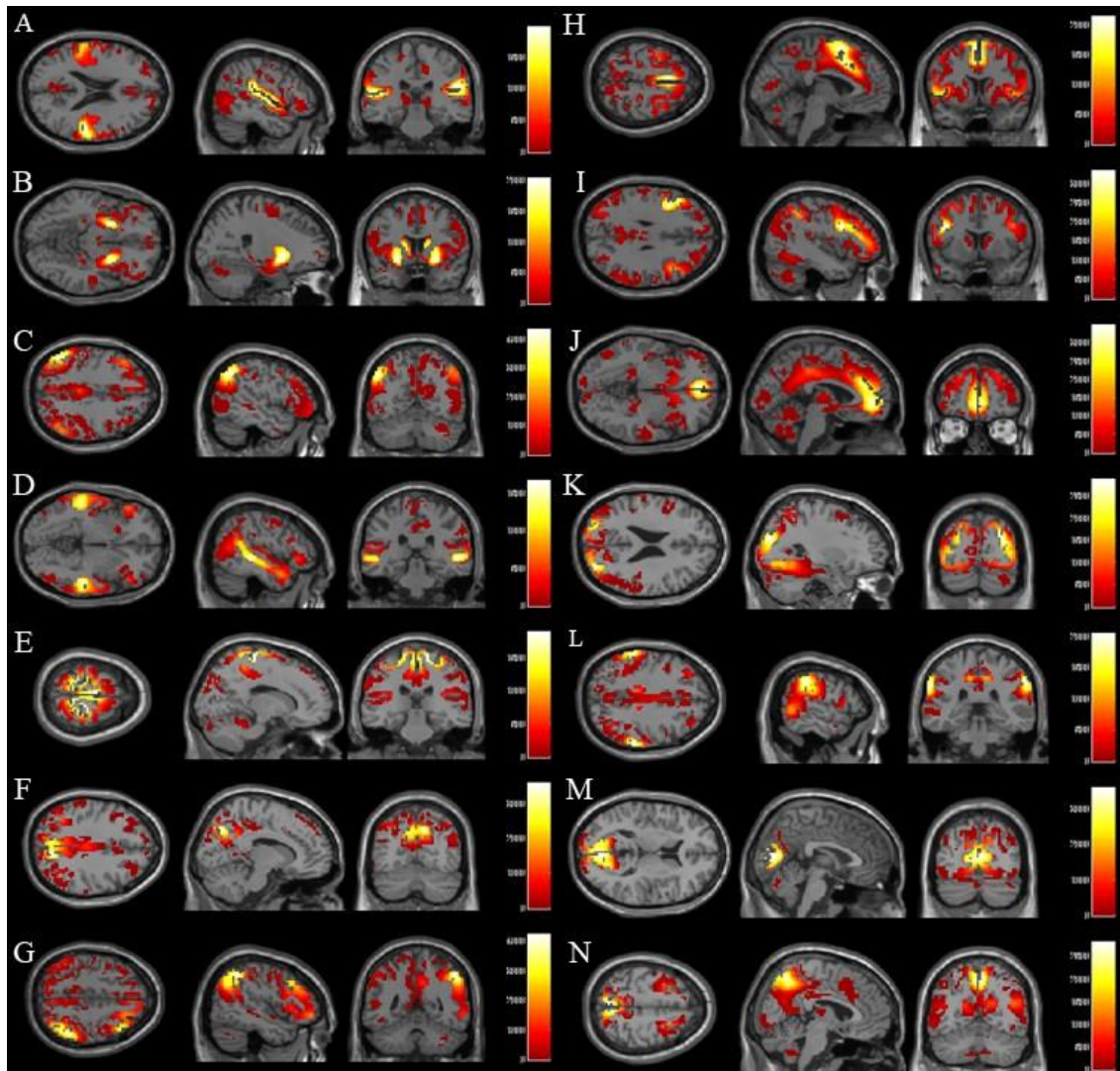


Abbildung 1: Darstellung der 14 ausgewählten Netzwerke: A Auditorisches-Netzwerk, B Basal-Ganglien-Netzwerk, C linkes Exekutiv-Netzwerk, D Sprach-Netzwerk, E Motorisches-Netzwerk, F Precuneus-Netzwerk, G Rechtes Exekutiv-Netzwerk, H Saliency-Netzwerk, I Visuospatiales-Netzwerk, J dorsales Default-Mode-Netzwerk, K Hohes-Visuelles-Netzwerk, L Post-Saliency-Netzwerk, M Primär-Visuelles-Netzwerk, N ventrales Default-Mode-Netzwerk

3.5.2 Analyse der strukturellen MRT-Daten zur Ermittlung des Volumens der grauen Substanz

Anhand von 3D FFE (Fast Field Echo)-Aufnahmen wurden die normalisierten Hirnvolumina und die Volumina der weißen und grauen Substanzen mit Hilfe der Structural Imaging Evaluation of Normalized Atrophy (SIENAx) Software berechnet (Smith et al., 2002). Um einen möglichen Einfluss einer Atrophie der grauen Substanz auf die Ruhenetzwerkaktivität zu berücksichtigen, wurden die durchschnittlichen Z-Scores der Volumina der grauen Substanz für jedes Cluster in jedem Netzwerk berechnet um diese als Kovariate in der statistischen Analyse verwenden zu können (Villain et al., 2008). Dazu wurden mit SPM8 T1-gewichtete FFE-Aufnahmen aller Probanden in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor aufgeteilt. Die Karten der grauen Substanz wurden analog zur Datenvorverarbeitung der fMRT-Daten räumlich normalisiert und unter Verwendung eines 3D Gauß-Filters geglättet. Es wurde ein Grenzwert festgelegt, um ausschließlich Pixel zu erhalten welche mit mindestens >50% Wahrscheinlichkeit zur grauen Substanz gehören. Die resultierenden Karten der grauen Substanz wurden verwendet, um Z-Scores für die Atrophie der grauen Substanz zu erhalten (Villain et al., 2008).

3.5.3 Läsionslast

Die Läsionslast wurde manuell in den T2-FLAIR-Bildern mit Hilfe der ITK-snap-software (www.itksnap.org) ermittelt (Yushkevich et al., 2019). Für die statistische Analyse wurden die Mittelwerte aus den Ergebnissen von zwei unabhängigen Untersuchern gebildet. Für die T1-Läsionslast erfolgte die Auswertung nur durch einen Untersucher.

3.6 Statistische Auswertungen

3.6.1 Gruppenvergleiche der funktionellen Netzwerkkonnektivität

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

Nach Erhalt der Synchronisations-Werte (Z-Scores) für die Netzwerkkonnektivität für jeden Probanden, wurden in einer Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) die Mittelwerte der drei Gruppen gebildet, für Geschlecht, Alter und Atrophie korrigiert und für jede Bedingung (1. Augen geschlossen, 2. Augen offen, 3. Kopfrechnen) jeder Messung miteinander verglichen. Für die Kovariaten Alter, Geschlecht und Volumen der grauen Substanz wurde ebenfalls geprüft, ob der Einfluss signifikant ist. Die Null-Hypothese lautete, dass es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Der p-Wert, bei welchem die Null-Hypothese verworfen werden kann, wurde auf $<0,05$ festgelegt. In diesem Fall wurden zur Identifizierung der signifikanten Unterschiede paarweise Vergleiche der einzelnen Gruppen durchgeführt, die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche wurden nach der Bonferroni-Methode korrigiert. Die ANOVA wird als univariat bezeichnet, da hier jeder Messzeitpunkt und jedes Netzwerk einzeln betrachtet wurden.

Die von der ANOVA ausgegebenen, für Geschlecht, Alter und Atrophie korrigierten Mittelwerte der funktionellen Konnektivität nach Gruppen und pro Messung und Bedingung wurden außerdem für die graphischen Darstellungen und für die Korrelationsanalysen verwendet.

In einer Multivarianzanalyse mit Kovariaten (multivariate analysis of covariance, MANCOVA) wurde der Effekt der Gruppenunterschiede sowie der Kovariaten Alter und Geschlecht auf die Veränderung der Konnektivität zwischen den einzelnen Messzeitpunkten, über alle Netzwerke hinweg, untersucht. Außerdem wurde geprüft, ob ein Einfluss auf die Unterschiede zwischen den Bedingungen der funktionellen Sequenzen vorliegt. Die Signifikanz wurde nach Wilks-Lambda berechnet, der p-Wert für ein signifikantes Ergebnis wurde hier ebenfalls auf $<0,05$ festgelegt.

3.6.2 Regressionsanalysen

Für einige der klinischen Tests wurde hypothesengesteuert, nach der statistischen Analyse die Korrelation mit der funktionellen Konnektivität in bestimmten Netzwerken untersucht.

Dazu wurde der Korrelationskoeffizient mit der KORREL-Funktion in der Software Excel (Microsoft Corporation, 2018. *Microsoft Excel*,

<https://office.microsoft.com/excel>.) nach der untenstehenden Formel berechnet.

$$\text{Korrelationskoeffizient } (X, Y) = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2(y - \bar{y})^2}}$$

Zur Überprüfung der Signifikanz wurde ein t-Wert berechnet und anschließend die t-Verteilung ermittelt mit der T.VERT.2S-Funktion in Excel berechnet. Für den resultierenden p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $< 0,05$ festgelegt. Zur graphischen Darstellung wurden Streudiagramme erstellt und eine lineare Regressions-Trendlinie eingefügt.

4 Ergebnisse

4.1 Univariate Varianzanalyse

Für die Baseline-Untersuchungen (zusammengefasst Baseline 1 und Baseline 2), Visite 5 (nach 12 Monaten) und Visite 6 (nach 24 Monaten) wurden zum jeweiligen Zeitpunkt die durchschnittliche, funktionelle Konnektivität der Gruppen für die Kovariaten Alter, Geschlecht und Atrophie korrigiert und für jede Bedingung in jedem der 14 Netzwerke miteinander verglichen. Insgesamt ergaben sich so 126 Vergleiche. Davon waren vier Gruppenunterschiede in drei Netzwerken signifikant:

4.1.1 Linkes Exekutiv-Netzwerk

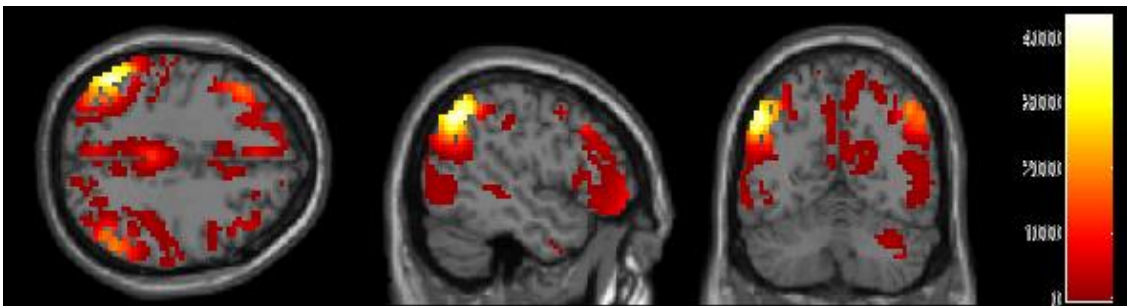


Abbildung 2 linkes Exekutiv-Netzwerk

Im linken Exekutiv-Netzwerk („Left executive control network“, LECN) unterschieden sich zum Zeitpunkt der sechsten Visite (nach 24 Monaten) in der zweiten Bedingung („Augen geöffnet“) die Probanden der MS-DMF-Gruppe signifikant von den gesunden Kontrollen.

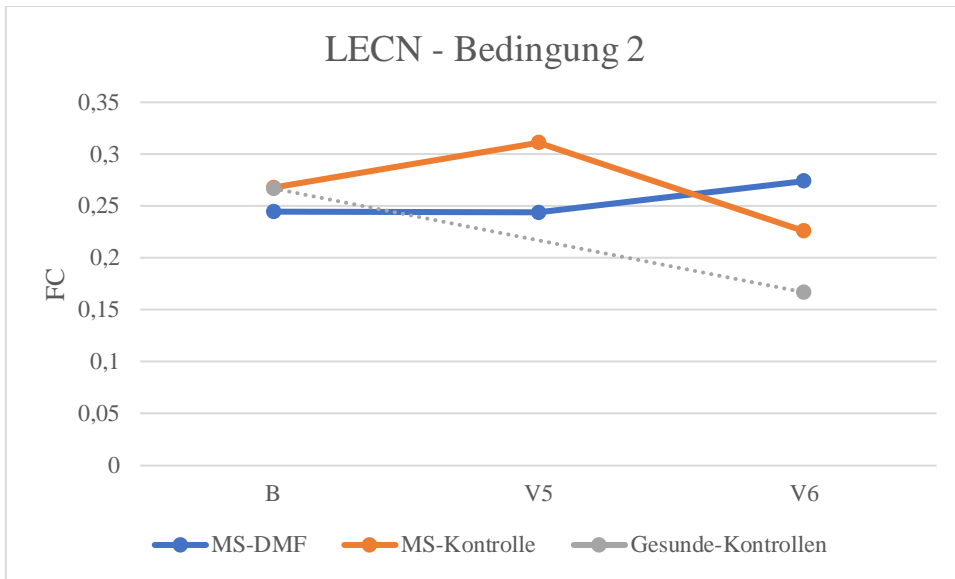


Abbildung 3 Funktionelle Konnektivität (FC) nach Gruppen im linken Exekutiv-Netzwerk (LECN) während Bedingung 2 („Augen geöffnet“) zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6)

				95% Konfidenzintervall		
Paarweiser Vergleich		Mittlere Differenz	Standard-Fehler	Signifikanz (p-Wert)	Untergrenze	Obergrenze
MS-DMF	Gesunde-Kontrollen	0,107	0,028	0,02	0,037	0,178

Tabelle 4 LECN Visite 6 Bedingung 2: Paarweiser Vergleich zwischen den Gruppen MS-Kontrolle und Gesunde-Kontrollen

4.1.2 Precuneus-Netzwerk

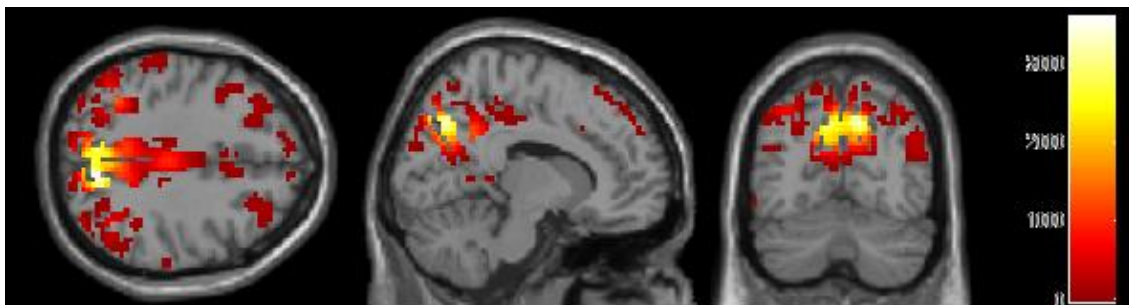


Abbildung 4 Precuneus-Netzwerk

Im Precuneus-Netzwerk unterschieden sich in der Baseline-Untersuchung in der ersten Bedingung („Augen geschlossen“) die Probanden der MS-Kontroll-Gruppe signifikant von den Probanden der MS-DMF-Gruppe und den gesunden Kontrollen.

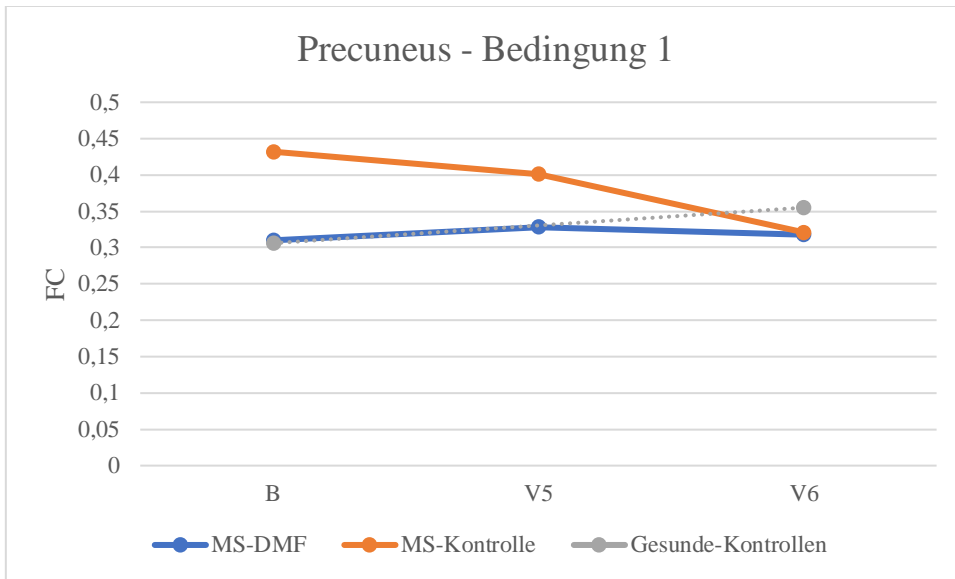


Abbildung 5 Funktionelle Konnektivität (FC) nach Gruppen im Precuneus-Netzwerk während Bedingung 1 („Augen geschlossen“) zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6)

					95% Konfidenzintervall	
	Paarweiser Vergleich:	Mittlere Differenz	Standard-Fehler	Signifikanz (p-Wert)	Untergrenze	Obergrenze
MS-Kontrollen	MS-DMF	0,122	0,04	0,015	0,02	0,223
	Gesunde-Kontrollen	0,126	0,043	0,02	0,017	0,235

Tabelle 5 Precuneus-Netzwerk Baseline Bedingung 1: Paarweise Vergleiche der Gruppe MS-Kontrollen mit den Gruppen MS-DMF und Gesunde-Kontrollen.

4.1.3 Primär-Visuelles-Netzwerk

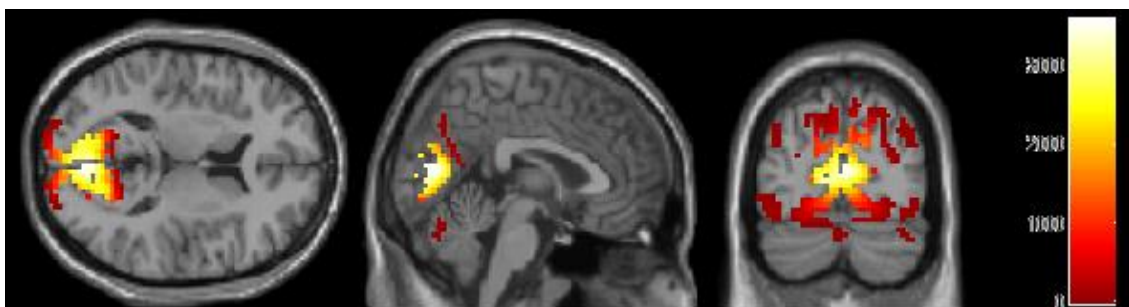


Abbildung 6 Primär-Visuelles-Netzwerk

Im Primär-Visuellen-Netzwerk („Primary Visual Network“) unterschieden sich in der Baseline-Untersuchung in der ersten Bedingung („Augen geschlossen“) die Probanden der MS-Kontroll-Gruppe signifikant von den gesunden Kontrollen. Im selben Netzwerk

unterschieden sich zum Zeitpunkt der fünften Visite (nach 12 Monaten) in der dritten Bedingung („Kopfrechnen“) die Probanden der MS-DMF-Gruppe signifikant von den Probanden der MS-Kontroll-Gruppe.

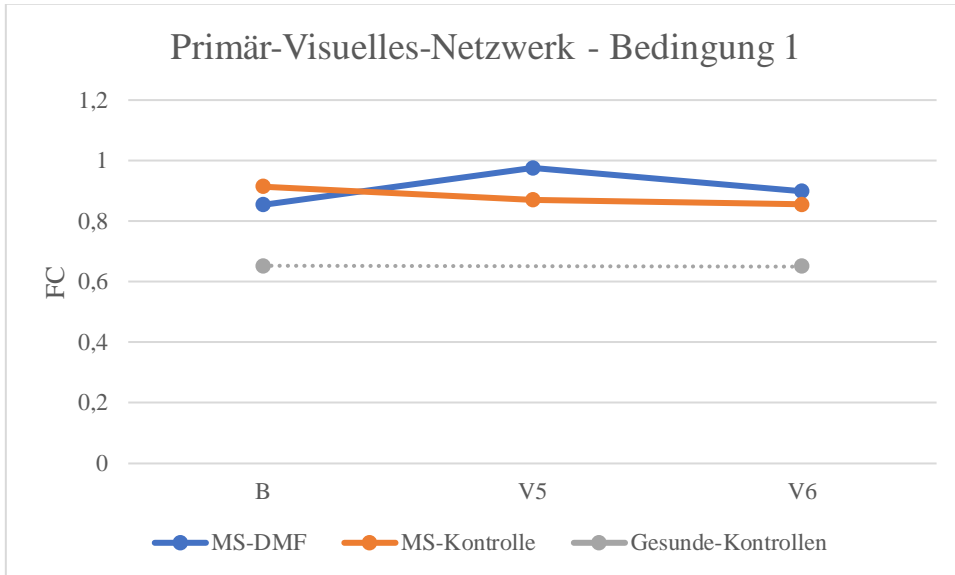


Abbildung 7 Funktionelle Konnektivität (FC) nach Gruppen im Primär-Visuellen-Netzwerk während Bedingung 1 („Augen geschlossen“) zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6)

				95% Konfidenzintervall		
Paarweiser Vergleich:		Mittlere Differenz	Standard-Fehler	Signifikanz (p-Wert)	Untergrenze	Obergrenze
MS-Kontrollen	Gesunde-Kontrollen	0,26	0,1	0,042	0,008	0,513

Tabelle 6 Primär Visuelles Netzwerk Baseline Bedingung 1: Paarweiser Vergleich zwischen den Gruppen MS-Kontrollen und Gesunde-Kontrollen

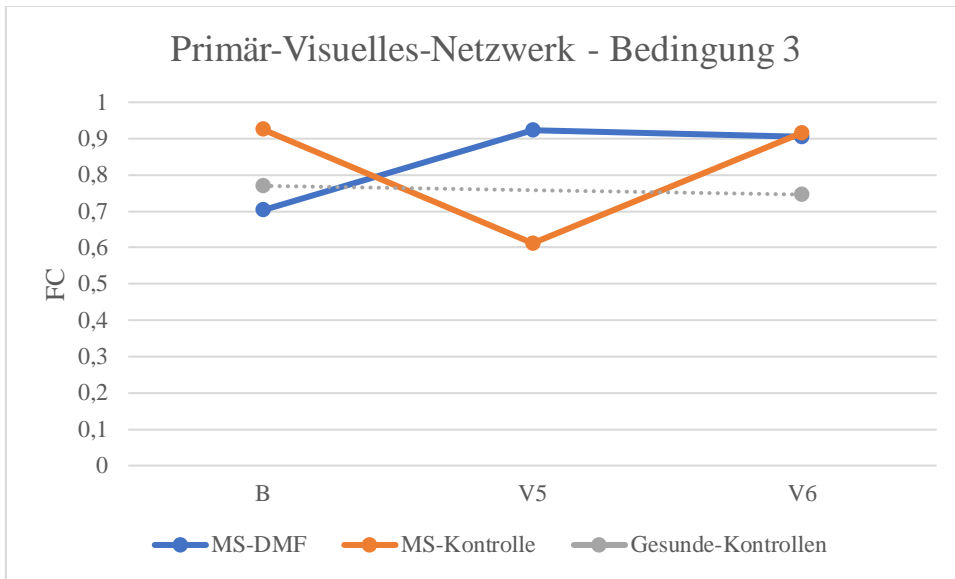


Abbildung 8 Funktionelle Konnektivität (FC) nach Gruppen im Primär-Visuellen-Netzwerk während Bedingung 3 („Kopfrechnen“) zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6)

Paarweiser Vergleich:		Mittlere Differenz	Standard-Fehler	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MS-Kontrolle	MS-DMF	-0,311	0,136	0,034	-0,595	-0,026

Tabelle 7 Primär Visuelles Netzwerk Visite 5 Bedingung 3: Paarweiser Vergleich zwischen den Gruppen MS-Kontrollen und MS-DMF

4.1.4 Kovariaten in der univariaten ANOVA

In der univariaten ANOVA wurden die Z-Scores der funktionellen Konnektivität für die Kovariaten Alter, Geschlecht und Atrophie korrigiert.

Von den untersuchten Kovariaten beeinflusste das Alter die funktionelle Konnektivität am stärksten. In 52 der 126 Betrachtungen (vierzehn Netzwerke, drei Messungen mit je drei Bedingungen) war der Einfluss signifikant. Dabei fiel insbesondere das Auditorische-Netzwerk auf, dort zeigte sich in acht von neun Fällen (drei Messungen mit je drei Bedingungen) ein signifikanter Einfluss.

Die Kovariaten Geschlecht und Atrophie beeinflussten die funktionelle Konnektivität in jeweils vier von 126 Betrachtungen signifikant, hier fiel kein Muster auf.

4.2 Multivarianzanalyse mit Kovariaten

In der MANCOVA wurde die Veränderung der funktionellen Konnektivität über alle Netzwerke hinweg zwischen zwei Messzeitpunkten berechnet (Visiten). Diese Veränderung wurde zwischen den verschiedenen Gruppen verglichen (Visiten*Gruppe). Zusätzlich wurde der Einfluss der Kovariaten Alter und Geschlecht betrachtet (Visiten*Alter, Visiten*Geschlecht).

Außerdem wurde geprüft ob sich die Bedingungen signifikant voneinander unterscheiden (Bedingung) und wie die Gruppenzugehörigkeit, das Alter und das Geschlecht diesen Unterschied beeinflussen (Bedingung *Gruppe, Bedingung *Alter, Bedingung *Geschlecht).

Der dritte Vergleich untersucht, wie sich die funktionelle Konnektivität zwischen zwei Visiten in Abhängigkeit von der Bedingung ändert (Visiten* Bedingung) und betrachtet wiederum den Einfluss von Gruppenzugehörigkeit, Alter und Geschlecht auf diese Veränderung (Visiten* Bedingung *Gruppe, Visiten* Bedingung *Alter, Visiten* Bedingung *Geschlecht).

Für den Vergleich der Baseline-Untersuchung mit der fünften Visite (nach zwölf Monaten) fiel in der Betrachtung über alle Netzwerke hinweg keiner der oben beschriebenen Effekte signifikant aus.

Effekt	Signifikanz nach Wilks-Lambda
Visiten	0,972
Visiten*Alter	0,776
Visiten*Geschlecht	0,400
Visiten*Gruppe	0,791
Bedingung	0,080
Bedingung *Alter	0,395
Bedingung *Geschlecht	0,776
Bedingung *Gruppe	0,807
Visiten* Bedingung	0,240
Visiten* Bedingung *Alter	0,439
Visiten* Bedingung *Geschlecht	0,816
Visiten* Bedingung *Gruppe	0,143

Tabelle 8 MANCOVA Baseline - Visite 5

Im Anschluss wurden die beschriebenen Effekte für jedes Netzwerk einzeln geprüft, dabei zeigten sich acht von 168 Effekten (12 Effekte, 14 Netzwerke) signifikant (siehe Tabelle 9). Vier dieser signifikanten Effekte traten im Primär-Visuellen-Netzwerk auf. Dort beeinflusste die Gruppenzugehörigkeit die Veränderung der funktionellen Konnektivität zwischen der Baseline und Visite 5. Außerdem unterschieden sich die Bedingungen und dieser Unterschied wurde zusätzlich vom Alter beeinflusst. Die Gruppenzugehörigkeit hatte wiederum einen Effekt auf den longitudinalen Unterschied zwischen den Bedingungen.

Netzwerk	Effekt	Signifikanz nach Wilks-Lambda
Primär-Visuell	Visiten * Gruppe	0,017
Primär-Visuell	Bedingung	0,005
Primär-Visuell	Bedingung * Alter	0,025
Primär-Visuell	Visiten * Bedingung * Gruppe	0,026
Sprache	Bedingung	0,001
Sprache	Bedingung * Alter	0,034
Precuneus	Bedingung * Gruppe	0,015
Visuospatial	Visiten * Bedingung * Gruppe	0,023

Tabelle 9 MANCOVA Baseline - Visite 5, Betrachtung der einzelnen Netzwerke, nur signifikante

Für den Vergleich der Baseline-Untersuchung mit der Visite 6 (nach 24 Monaten) zeigte sich über alle Netzwerke hinweg eine signifikante Veränderung der funktionellen Konnektivität unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Des Weiteren war der Einfluss des Alters auf diese Veränderung signifikant.

Effekt	Signifikanz nach Wilks-Lambda
Visiten	0,007
Visiten*Alter	0,006
Visiten*Geschlecht	0,534
Visiten*Gruppe	0,414
Bedingung	0,575
Bedingung *Alter	0,792
Bedingung *Geschlecht	0,382
Bedingung *Gruppe	0,689
Visiten* Bedingung	0,195
Visiten* Bedingung *Alter	0,371
Visiten* Bedingung *Geschlecht	0,504
Visiten* Bedingung *Gruppe	0,154

Tabelle 10 MANCOVA Baseline - Visite 6

In der Betrachtung der einzelnen Netzwerke zeigten sich zehn von 168 Effekten (12 Effekte, 14 Netzwerke) signifikant (siehe Tabelle 11). Im Primär-Visuellen-, Sprach- und linken Exekutiv-Netzwerk beeinflusste die Gruppenzugehörigkeit die Veränderung der funktionellen Konnektivität zwischen den Messzeitpunkten signifikant.

Netzwerk	Effekt	Signifikanz nach Wilks-Lambda
Primär-Visuell	Visiten * Gruppe	0,033
Primär-Visuell	Visiten * Bedingung	0,032
Primär-Visuell	Visiten * Bedingung * Alter	0,024
Sprache	Visiten * Gruppe	0,041
Sprache	Bedingung	0,005
LECN	Visiten * Gruppe	0,010
LECN	Visiten * Bedingung	0,036
Precuneus	Visiten * Bedingung	0,012
Precuneus	Visiten * Bedingung * Gruppe	0,006
Post-Saliency	Visiten * Bedingung * Gruppe	0,031

Tabelle 11 MANCOVA Baseline - Visite 6, Betrachtung der einzelnen Netzwerke, nur signifikante

Im Gegensatz zur univariaten Analyse, wurden bei der MANCOVA für den „Visite*Gruppe“-Effekt nicht die einzelnen Bedingungen getrennt betrachtet, sondern alle Bedingungen einer Visite zusammengefasst. Im Primär-Visuellen-Netzwerk war dieser Effekt sowohl zwischen Baseline und fünfter Visite als auch zwischen Baseline und sechster Visite signifikant. Abbildung 9 zeigt den Verlauf nach Gruppen im Primär-Visuellen-Netzwerk über alle Bedingungen hinweg.

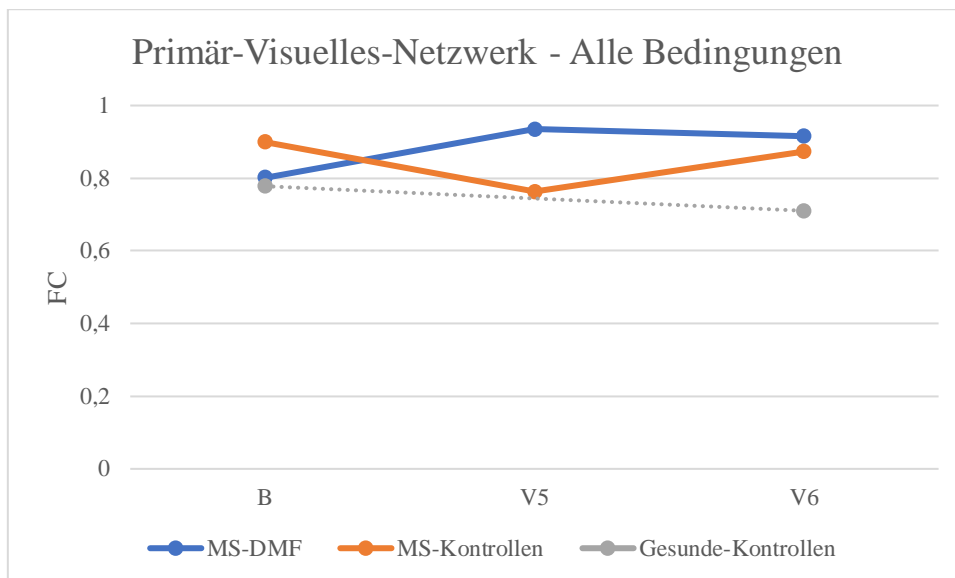


Abbildung 9 Funktionelle Konnektivität (FC) im Primär-Visuellen-Netzwerk über alle Bedingungen, für die Gruppen MS-DMF und MS-Kontrollen zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), für die Gesunden-Kontrollen wurden die Ergebnisse zu den Zeitpunkten B und V6 mit einer Trendlinie verbunden

4.3 Klinische Tests und Verlauf

4.3.1 Schübe und Medikation

Während der gesamten Studiendauer erlitten acht Probanden klinisch relevante Krankheitsschübe. In der MS-DMF Gruppe traten im Durchschnitt mehr Schübe auf, allerdings war der Unterschied zur MS-Kontrollgruppe nicht statistisch relevant (Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz, MS-DMF vs. MS-Kontrolle, $F = 0,14$; $p = 0,73$).

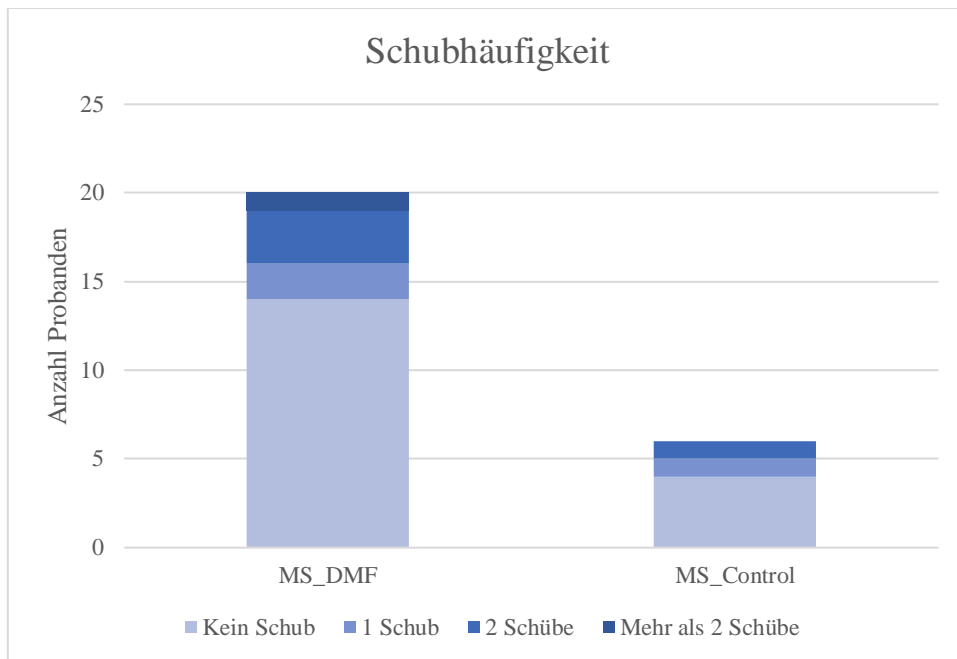


Abbildung 10 Verteilung der Schubhäufigkeit nach Gruppen

Schübe während der Studiendauer	MS-DMF	MS-Kontroll
Mittelwert	0,75	0,50
Standardabweichung	1,65	0,84
kein Schub, Anteil [absolut]	70% [14]	66,6% [4]
1 Schub, Anteil [absolut]	10% [2]	16,6% [1]
2 Schübe, Anteil [absolut]	15% [3]	16,6% [1]
Mehr als 2 Schübe, Anteil [absolut]	5% [1]	0

Tabelle 12 Schübe während der Studiendauer nach Gruppen

Bei je zwei Probanden aus jeder Gruppe wurde während der Studiendauer auf Grund einer Zunahme von Schüben die medikamentöse Therapie eskaliert.

4.3.2 Läsionslast

In beiden Gruppen fand sich nur eine geringe Änderung der T2-Läsionslast über den Zeitraum von zwei Jahren, welcher sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen unterschied. In der MS-DMF-Gruppe fanden sich zwei Probanden mit einer sehr hohen T2-Läsionslast bereits zur Baseline-Untersuchung. Aufgrund der insgesamt nur geringen Gruppengröße und damit reduzierten Aussage des Mittelwertes wurden diese Werte für die statistischen Analysen beibehalten und nicht ausgeschlossen. Die leichte Abnahme der durchschnittlichen T2-Läsionslast in der MS-DMF-Gruppe hat zwei Hauptursachen, zum einen hatte ein Proband bei der Baseline-Untersuchung mit 40,5 (Durchschnitt zwischen beiden Untersuchern) eine hohe Anzahl an T2-Läsionen, für die sechste Visite gibt es jedoch keine Daten von diesem Probanden. Zum anderen wurden für die Probandin, welche bei der Baseline-Untersuchung 104,5 T2-Läsionen hatte, nach zwei Jahren nur noch 93,5 T2-Läsionen gezählt. Bei einer weiteren Probandin sank die T2-Läsionslast von 10 auf 8,5 gezählte T2-Läsionen, für alle anderen Probanden blieb sie gleich oder nahm zu.

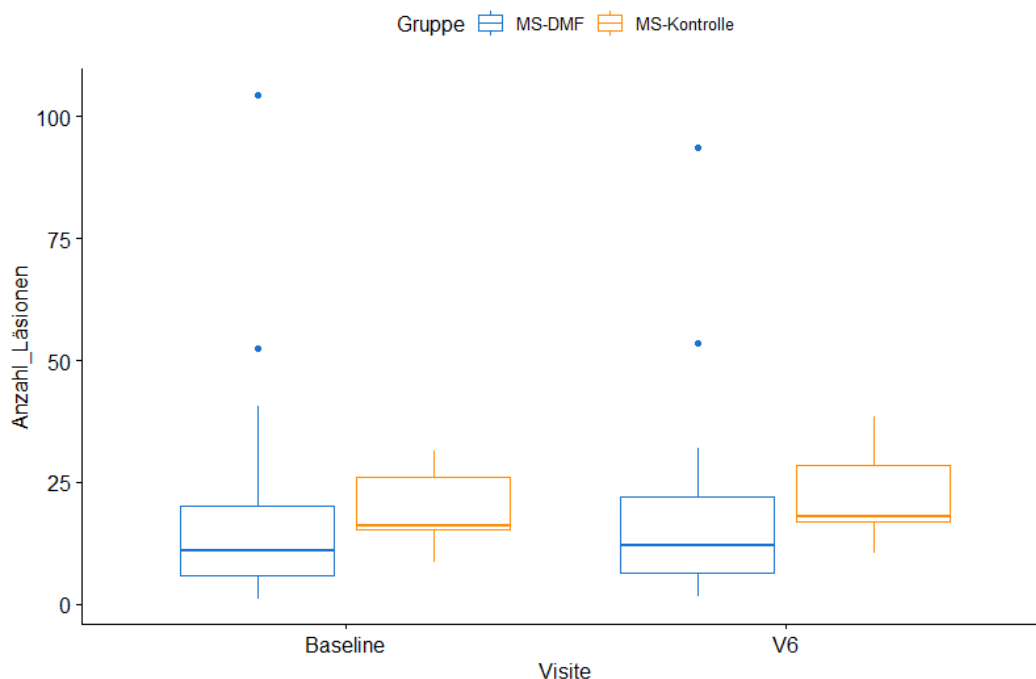


Abbildung 11 Boxplot zur Anzahl der T2-Läsionen zu den Zeitpunkten Baseline und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

Anzahl T2-Läsionen	Baseline	Visite 6	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert			
Anzahl T2-Läsionen [Standardabweichung]	20,05 [23,89]	19,81 [21,8]	0,97* [0,71]
MS-Kontroll Mittelwert			
Anzahl T2-Läsionen [Standardabweichung]	19,42 [9,05]	22,25 [10,64]	0,63* [0,73]
T-Test Gruppenvergleich, p-Wert [F-Test]	0,93** [0,04]	0,72* [0,73]	

Tabelle 13 Durchschnittliche Anzahl der T2-Läsionen nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

** Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz*

*** Zweistichproben-t-Test bei ungleicher Varianz*

Ähnlich verhielt es sich mit dem T2-Läsions-Volumen, auch dies änderte sich im Durchschnitt innerhalb der zwei Jahre kaum. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht signifikant.

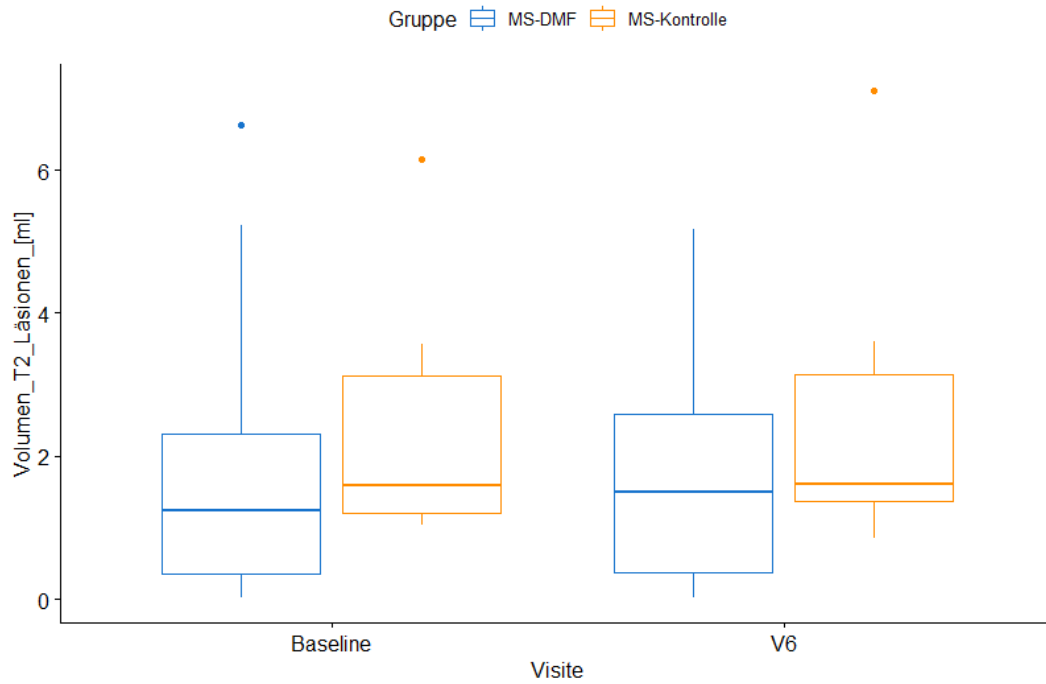


Abbildung 12 Boxplot zum T2-Läsionsvolumen in ml zu den Zeitpunkten Baseline und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

Volumen der T2-Läsionen insgesamt	Baseline	Visite 6	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert Volumen T2-Läsionen in ml [Standardabweichung]	1,88 [1,94]	1,81 [1,63]	0,91* [0,49]
MS-Kontroll Mittelwert Volumen T2-Läsionen in ml [Standardabweichung]	2,51 [2,01]	2,68 [2,37]	0,90* [0,73]
T-Test Gruppenvergleich, p-Wert [F-Test]	0,51* [0,87]	0,33* [0,26]	

Tabelle 14 Durchschnittliches Gesamtvolumen der T2-Läsionen nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

Die Anzahl und das Volumen der T1-Läsionen waren bei den meisten Probanden über den Studienzeitraum stabil, beziehungsweise erhöhten sich nur minimal. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

	Baseline	Visite 6	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert Anzahl T1-Läsionen [Standardabweichung]	8,56 [9,52]	8,33 [8,72]	0,94* [0,72]
MS-Kontroll Mittelwert Anzahl T1-Läsionen [Standardabweichung]	7,67 [4,08]	7,67 [4,41]	1,00* [0,87]
T-Test Gruppenvergleich, p-Wert [F-Test]	0,83* [0,06]	0,86* [0,12]	

Tabelle 15 Durchschnittliche Anzahl der T1-Läsionen nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

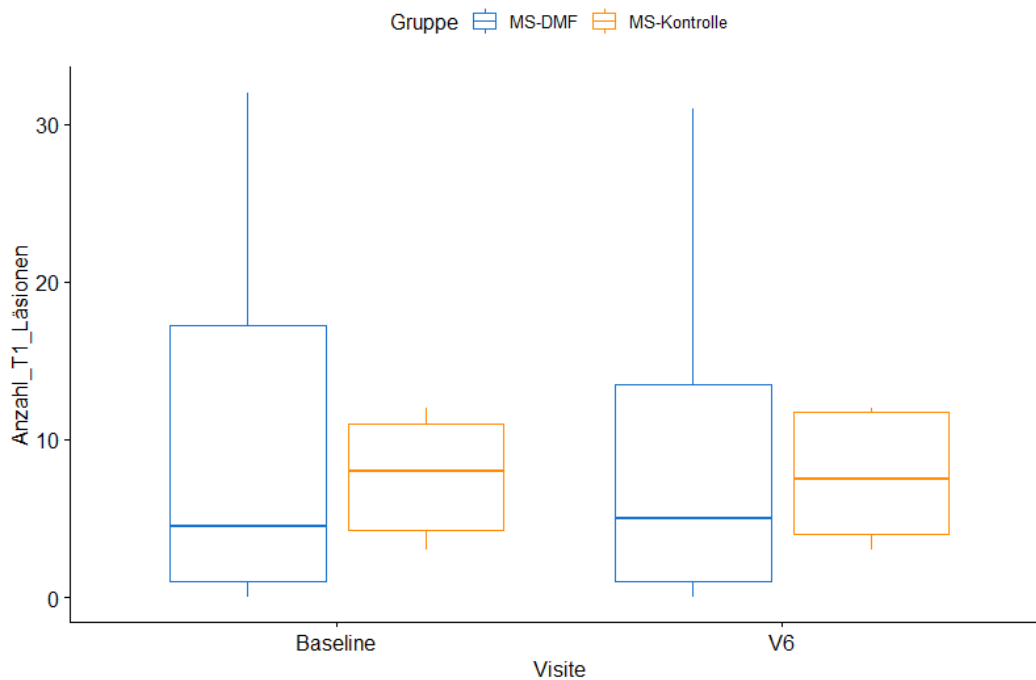


Abbildung 13 Boxplot zur Anzahl der T1-Läsionen zu den Zeitpunkten Baseline und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum abgebildet.

Volumen der T1-Läsionen insgesamt	Baseline	Visite 6	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert Volumen T1-Läsionen in ml [Standardabweichung]	0,56 [0,76]	0,59 [0,82]	0,92* [0,77]
MS-Kontroll Mittelwert Volumen T1-Läsionen in ml [Standardabweichung]	0,54 [0,46]	0,58 [0,50]	0,89* [0,88]
T-Test Gruppenvergleich, p-Wert [F-Test]	0,95* [0,25]	0,98* [0,25]	

Tabelle 16 Durchschnittliches Gesamtvolumen der Läsionen nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

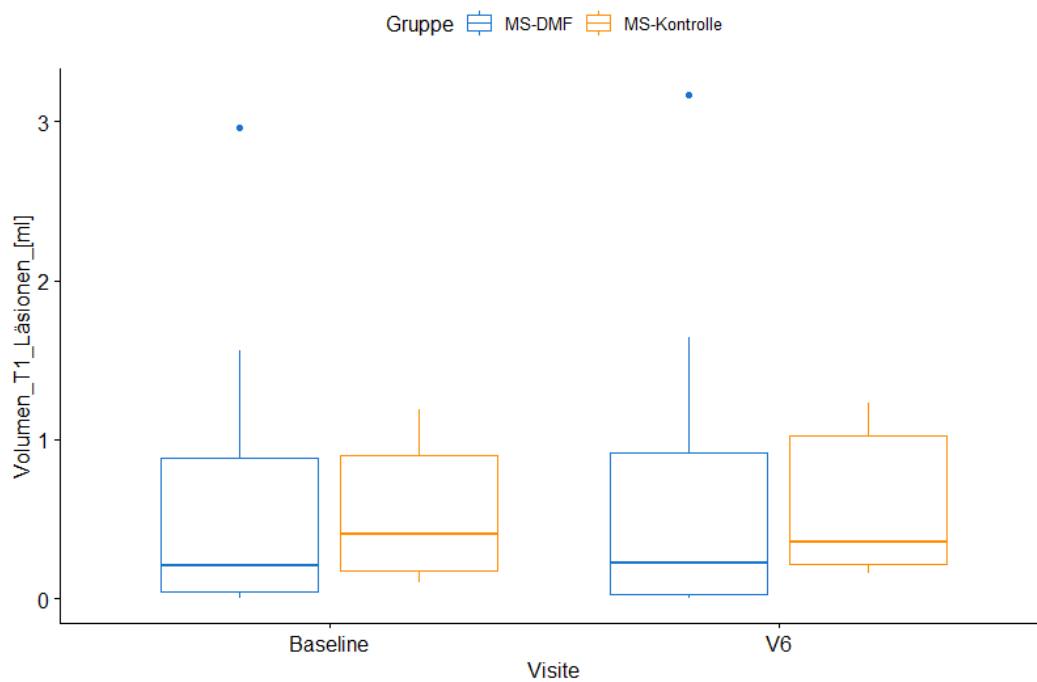


Abbildung 14 Boxplot zum T1-Läsionsvolumen in ml zu den Zeitpunkten Baseline und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

4.3.3 Expanded Disability Status Scale, EDSS

Der durchschnittliche EDSS-Wert unterschied sich zu keinem Zeitpunkt (Baseline = Baseline, v7 = 12 Monate, v8 = 24 Monate) signifikant zwischen den beiden Gruppen MS-DMF und MS-Kontrolle. Auch die longitudinalen Veränderungen innerhalb beider Gruppen waren nicht signifikant. Für die statistischen Vergleiche wurde der nicht parametrische Mann-Whitney U Test verwendet, wobei alpha auf 0,05 festgelegt wurde.

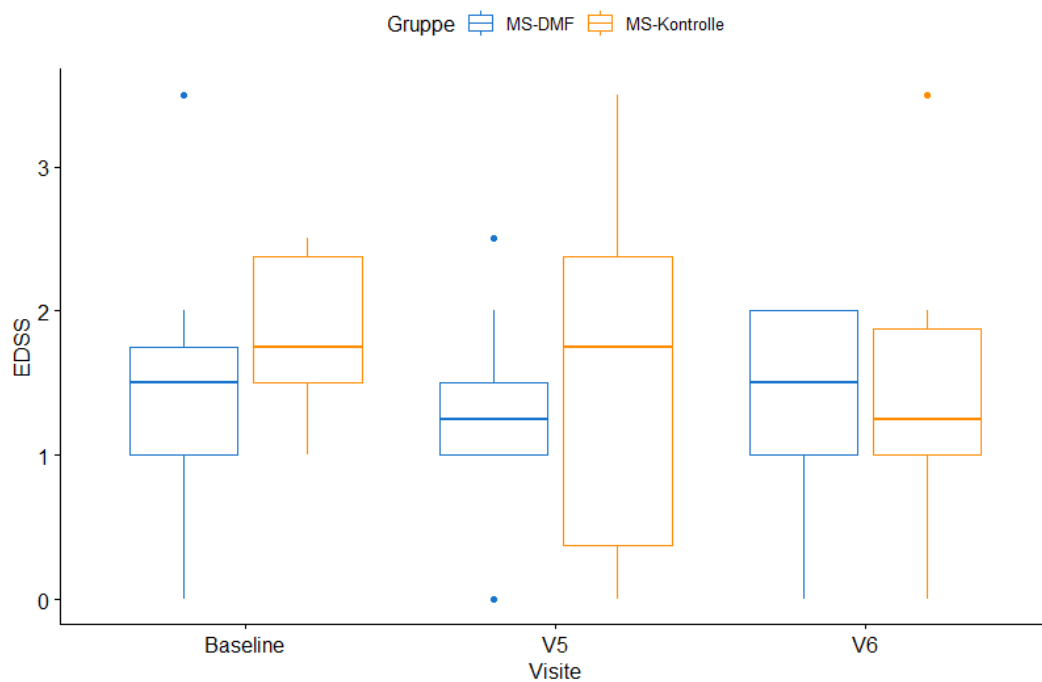


Abbildung 15 Boxplot zum EDSS-Wert zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

	Baseline	Visite 5	Visite 6	MWU-Test Baseline vs. V5	MWU-Test Baseline vs. V6
MS-DMF Mittelwert					
EDSS	1,45	1,19	1,24	Nicht signifikant	Nicht signifikant
[Standardabweichung]	[0,74]	[0,67]	[0,69]		
MS-Kontroll Mittelwert					
EDSS	1,83	1,50	1,75	Nicht signifikant	Nicht signifikant
[Standardabweichung]	[0,61]	[1,34]	[1,19]		
MWU-Test Gruppenvergleich	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Nicht signifikant		

Tabelle 17 Durchschnittlicher EDSS-Wert nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen und statistischen Vergleichen mit dem Mann-Whitney U Test (MWU-Test)

4.3.5 Single Digit Modalities Test, SDMT

Die beiden Gruppen MS-DMF und MS-Kontrolle unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt (Baseline = Baseline, V5 = 12 Monate, V6 = 24 Monate) signifikant voneinander. Allerdings war die Verbesserung des durchschnittlichen Test-Ergebnisses der MS-DMF Gruppe zu V5 und zu V6, jeweils im Vergleich zur Baseline, statistisch signifikant ($p=0,00$ für V5, $p=0,02$ für V6).

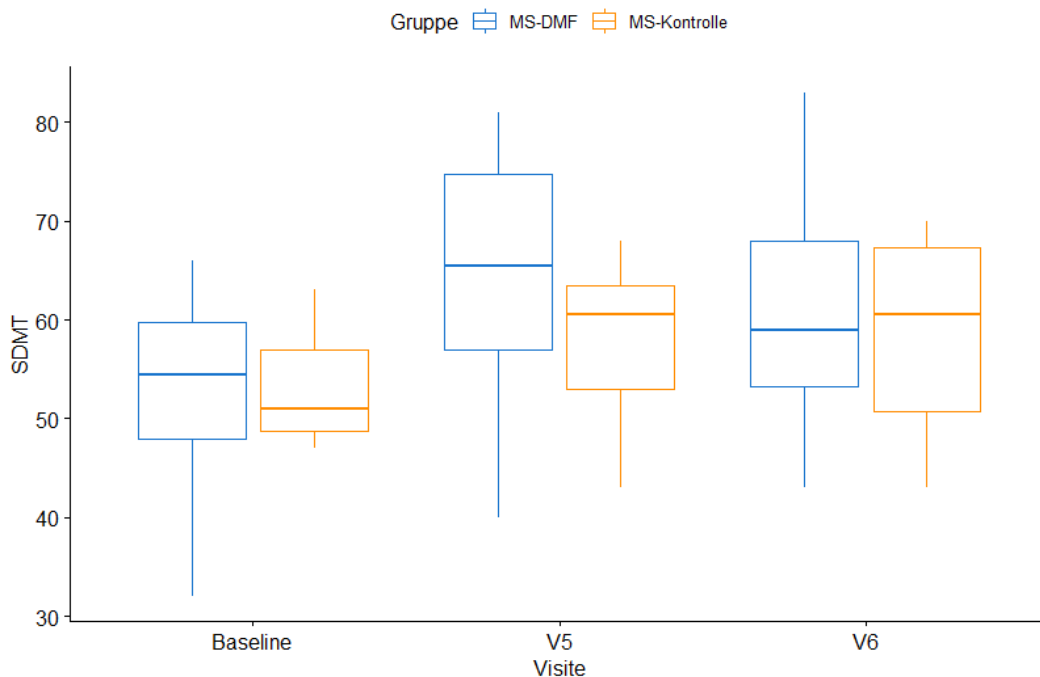


Abbildung 16 Boxplot zum SDMT-Wert zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum abgebildet.

SDMT	Baseline	Visite 5	Visite 6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert SDMT [Standardabweichung]	53,72 [8,31]	64,61 [11,19]	62,00 [11,38]	0,00* [0,23]	0,02* [0,21]
MS-Kontrolle Mittelwert SDMT [Standardabweichung]	53,17 [6,40]	57,83 [9,24]	58,50 [11,00]	0,33* [0,44]	0,33* [0,26]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,89* [0,54]	0,21* [0,66]	0,53* [0,97]		

Tabelle 18 Durchschnittlicher SDMT-Wert nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test
* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

4.3.6 Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC

Der MSFC-Score verbesserte sich in der MS-DMF-Gruppe im Verlauf. Die Verbesserung in dieser Gruppe war sowohl nach einem wie auch nach zwei Jahren signifikant. Diese Dynamik fand sich in der MS-Kontroll-Gruppe nicht, dort war der Baseline-Wert höher, was für einen besseren neurologischen Status spricht, hielt sich dann aber weitestgehend stabil. Im direkten Vergleich war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Durch viele fehlende Werte für den „Timed 25-Foot-Walk“, T25FT, eine der drei Komponenten des MSFC, fehlen auch für den MSFC 26 von 78 Einzel-Messwerten, was die Aussagekraft der Durchschnittswerte einschränkt.

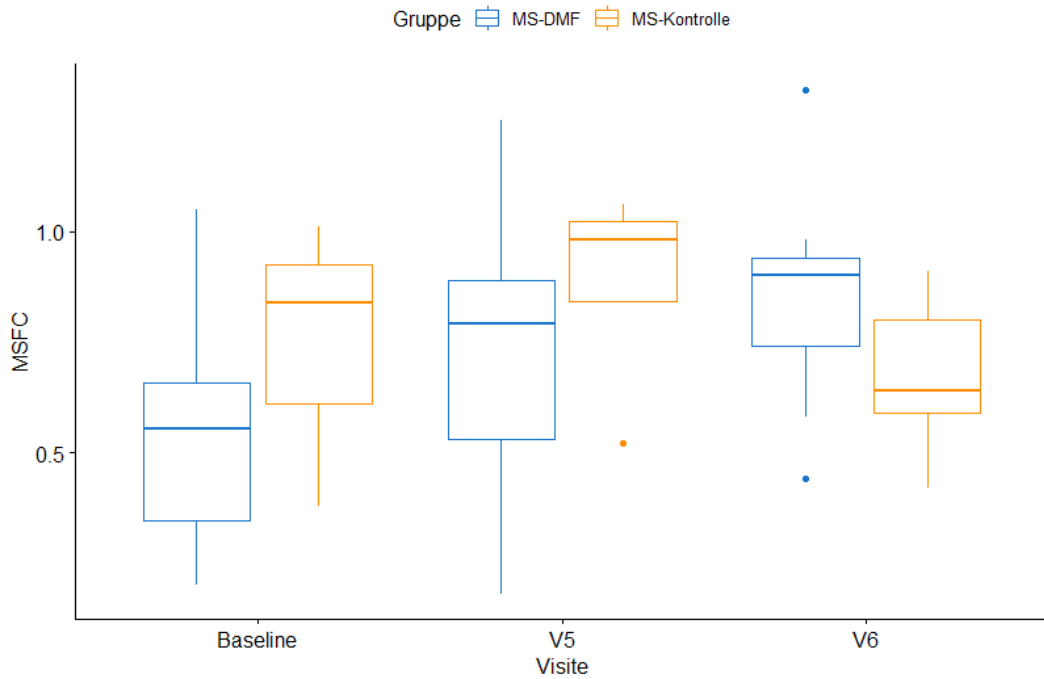


Abbildung 17 Boxplot zum MSFC-Wert zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

MSFC	Baseline	Visite 5	Visite 6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert MSFC [Standardabweichung]	0,54 [0,23]	0,76 [0,30]	0,85 [0,24]	0,03* [0,33]	0,00* [0,81]
MS-Kontrolle Mittelwert MSFC [Standardabweichung]	0,74 [0,33]	0,89 [0,25]	0,67 [0,19]	0,54* [0,63]	0,70* [0,33]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,21* [0,37]	0,48* [0,79]	0,20* [0,62]		

Tabelle 19 Durchschnittlicher MSFC-Wert nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

Im Folgenden sind die Ergebnisse der einzelnen Tests des MSFC aufgeführt.

Die Probanden der MS-DMF-Gruppe verbesserten sich im Vergleich zur Baseline nach einem Jahr signifikant im „Nine-Hole-Peg-Test“, 9HPT. In der erneuten Messung nach zwei Jahren setzte sich dieser Trend nicht fort. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

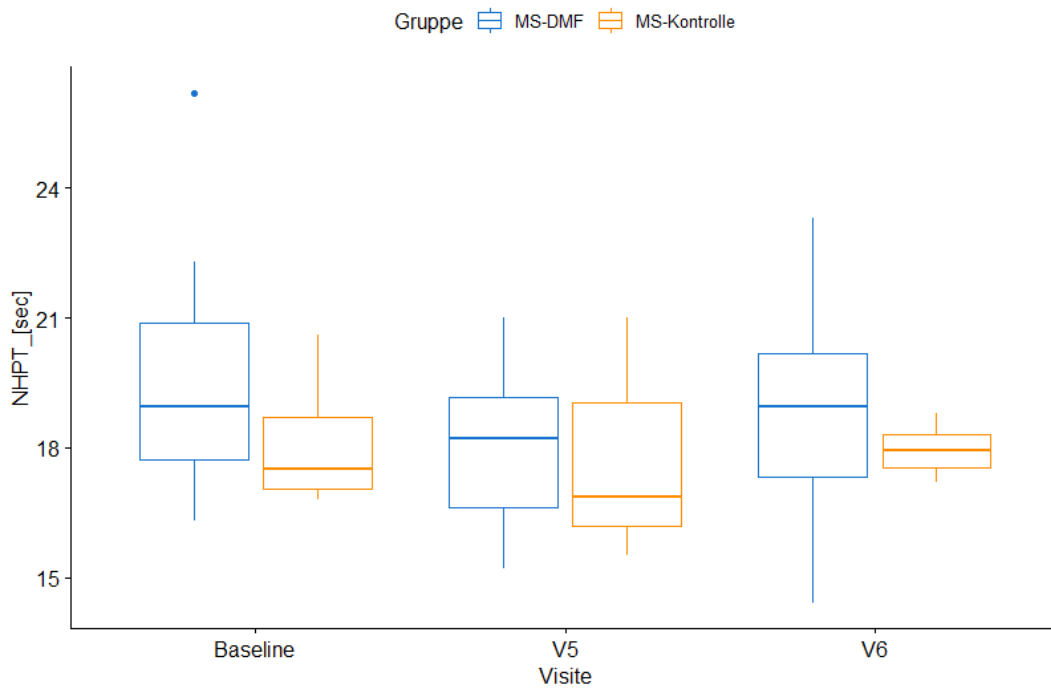


Abbildung 18 Boxplot zum Nine-Hole-Peg-Test (in Sekunden) zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

MSFC – Nine-Hole-Peg-Test	Baseline	Visite 5	Visite 6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert 9HPT, Sekunden [Standardabweichung]	19,49 [2,43]	18,00 [1,56]	18,75 [2,20]	0,04* [0,08]	0,36* [0,70]
MS-Kontrolle Mittelwert 9HPT, Sekunden [Standardabweichung]	18,07 [1,47]	17,65 [2,20]	17,94 [0,60]	0,71* [0,40]	0,85* [0,07]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,20* [0,25]	0,68* [0,30]	0,18** [0,01]		

Tabelle 20 Durchschnittliches Ergebnis 9HPT in Sekunden nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz ** Zweistichproben-t-Test bei ungleicher Varianz

Beide Gruppen verbesserten ihr Ergebnis nach einem Jahr im Vergleich zur Baseline im „Paced Auditory Serial Addition Test“, PASAT. Diese Verbesserung war für keine der beiden Gruppen signifikant. Nach zwei Jahren erzielten die Probanden der MS-DMF-Gruppe im Durchschnitt ein ähnlich gutes Ergebnis, die MS-Kontroll-Gruppe schnitt etwas schlechter ab, allerdings waren auch diese Veränderungen im Vergleich zur Baseline nicht signifikant. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

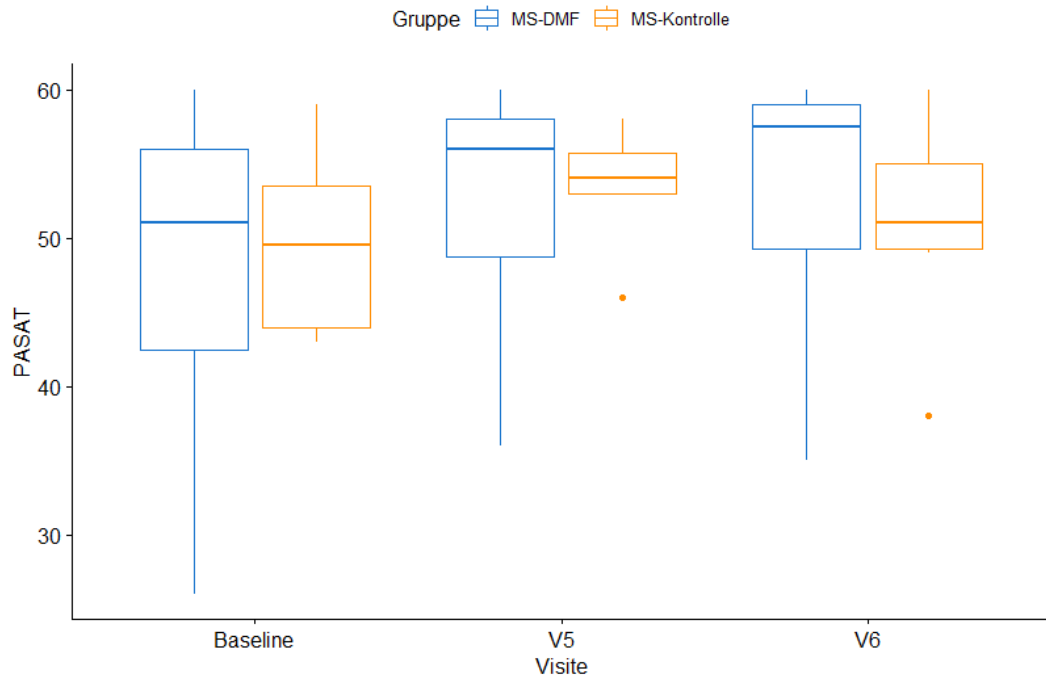


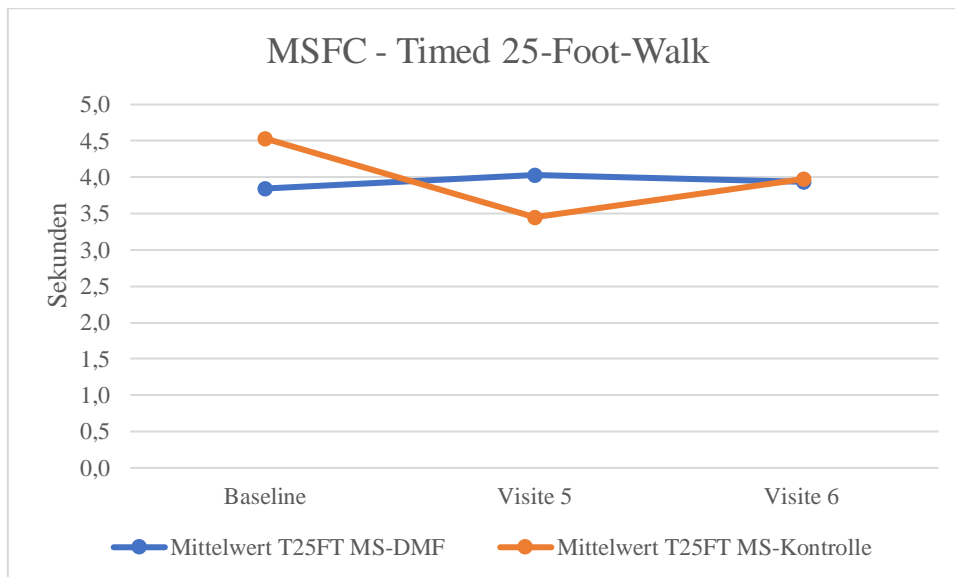
Abbildung 19 Boxplot zum PASAT zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

MSFC – PASAT	Baseline	Visite 5	Visite 6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert PASAT [Standardabweichung]	48,67 [8,63]	53,11 [7,27]	53,28 [7,99]	0,11* [0,49]	0,12* [0,75]
MS-Kontrolle Mittelwert PASAT [Standardabweichung]	49,67 [6,44]	53,50 [4,14]	50,83 [7,49]	0,25* [0,35]	0,78* [0,75]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,80* [0,49]	0,91* [0,19]	0,53* [0,91]		

Tabelle 21 Durchschnittliches Ergebnis PASAT nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

Für den „Timed 25-Foot-Walk“, T25FT, fehlen 26 von 78 Einzel-Messwerten, was die Aussagekraft der Durchschnittswerte einschränkt. In der MS-Kontroll-Gruppe wurde der Wert nur für drei Probanden in der Baseline-Untersuchung erhoben, bei Visite 5 waren es in dieser Gruppe 4 Probanden, allerdings liegen nur für einen Probanden für beide Messungen Ergebnisse vor, die anderen überschneiden sich nicht. Eine longitudinale Betrachtung ergibt hier keinen Sinn. In der MS-DMF-Gruppe fehlen vor allem Werte für die Visite 6. In den Vergleichen fällt bei Baseline ein besseres Ergebnis in der MS-DMF-Gruppe auf, während es zum Zeitpunkt der fünften Visite genau umgekehrt ist. Eine sinnvolle statistische Auswertung dieses Tests ist auf Grund der fehlenden Messwerte nicht möglich.



MSFC – T25FT	Baseline	Visite 5	Visite 6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert T25FT, Sekunden [Standardabweichung]	3,84 [0,63]	4,03 [0,60]	3,93 [0,49]	0,43* [0,94]	0,72* [0,56]
MS-Kontrolle Mittelwert T25FT, Sekunden [Standardabweichung]	4,53 [0,42]	3,45 [0,13]	3,98 [0,55]	0,00* [0,09]	0,19* [0,78]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,09* [0,67]	0,01** [0,02]	0,88* [0,83]		

Tabelle 22 Durchschnittliches Ergebnis T25FT nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz ** Zweistichproben-t-Test bei ungleicher Varianz

4.3.7 Fatigue Severity Scale, FSS

Der durchschnittliche FSS-Wert unterschied sich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung signifikant zwischen den beiden Gruppen MS-DMF und MS-Kontrolle und war bei den Patienten der MS-DMF-Gruppe höher. In den späteren Visiten wurde der Unterschied vor allem durch einen steigenden FSS-Wert in der MS-Kontroll-Gruppe ausgeglichen.

Die longitudinalen Veränderungen innerhalb beider Gruppen waren nicht signifikant. Bei beiden Gruppen war der Anteil der Probanden mit einem FSS-Wert über 4 (positiver Indikator für Fatigue) hoch. In der MS-DMF Gruppe waren bei der Baseline-Untersuchung 70% betroffen, nach zwölf Monaten 78% und nach 24 Monaten 61%. In der MS-Kontroll-Gruppe war die Prävalenz mit 20% bei der Baseline-Untersuchung, 33% nach 12 Monaten und 50% nach 24 Monaten geringer, stieg aber tendenziell im Zeitraum über 24 Monate an.

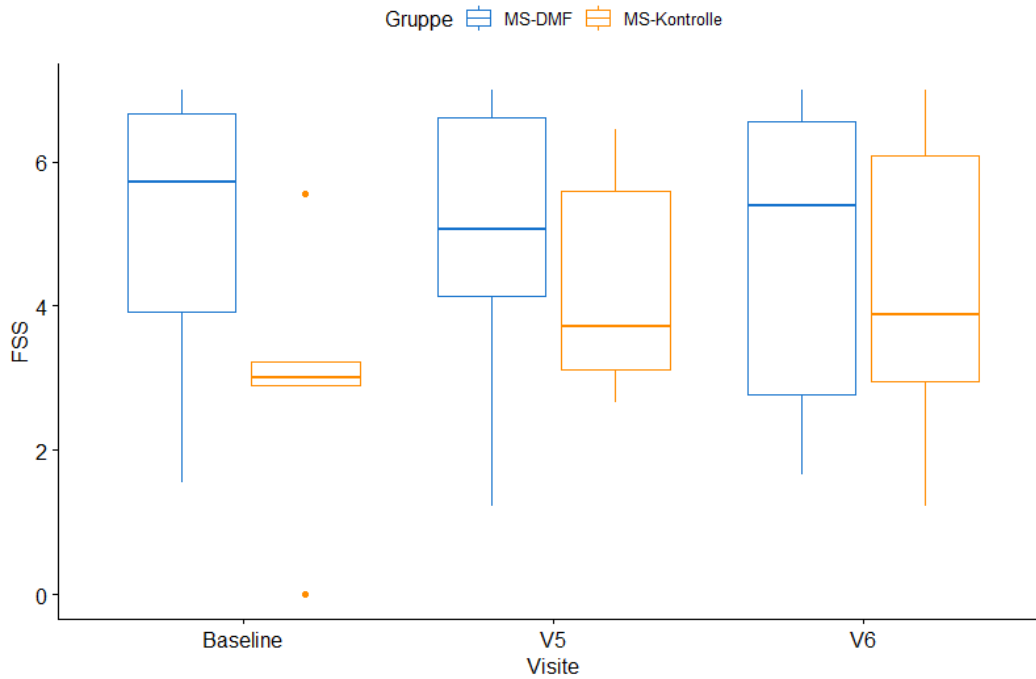


Abbildung 20 Boxplot zum FSS zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

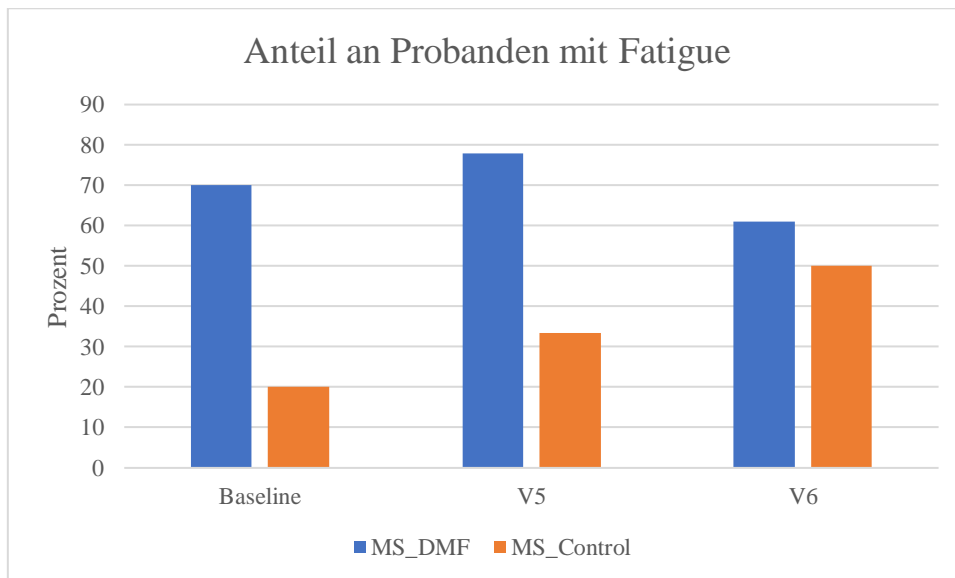


Abbildung 21 Anteil an Probanden mit Fatigue (FSS > 4) in Prozent zu den Zeitpunkten Baseline, Visite5 (V5) und Visite 6 (V6) nach Gruppen

	Baseline	Visite 5	Visite 6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
FSS					
MS-DMF Mittelwert					
FSS	5,13	4,99	4,74	0,80*	0,52*
[Standardabweichung]	[1,69]	[1,79]	[1,94]	[0,79]	[0,54]
MS-Kontrolle Mittelwert					
FSS	2,93	4,28	4,24	0,25*	0,34*
[Standardabweichung]	[1,97]	[1,61]	[2,25]	[0,66]	[0,82]
T-Test Gruppenvergleich, p-Wert [F-Test]	0,02* [0,61]	0,41* [0,82]	0,61* [0,64]		

Tabelle 23 Durchschnittlicher FSS-Wert nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

4.3.8 Sickness Impact Profile, SIP

Der durchschnittliche SIP-Wert unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den beiden Gruppen MS-DMF und MS-Kontrolle. Auch die longitudinalen Veränderungen innerhalb beider Gruppen waren nicht signifikant.

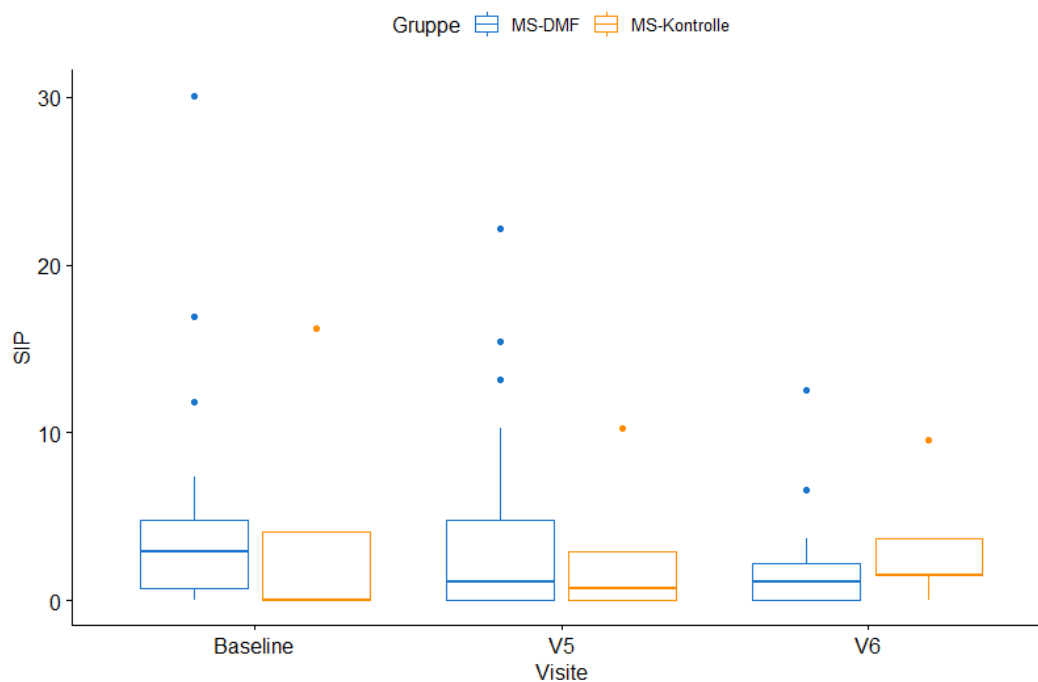


Abbildung 22 Boxplot zum SIP zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

SIP	Baseline	V5	V6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert SIP [Standardabweichung]	5,03 [7,08]	4,37 [6,36]	2,08 [3,05]	0,77* [0,67]	0,11** [0,00]
MS-Kontroll Mittelwert SIP [Standardabweichung]	4,05 [8,10]	2,78 [4,37]	3,26 [3,78]	0,77* [0,26]	0,85* [0,18]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,81* [0,64]	0,62* [0,45]	0,48* [0,52]		

Tabelle 24 Durchschnittlicher SIP-Wert nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz ** Zweistichproben-t-Test bei ungleicher Varianz

4.3.9 Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, RNFLT

Die durchschnittliche Dicke der retinalen Nervenfaserschicht („Retinal Nerve Fibre Layer Thickness“, RNFLT) unterschied sich zu keinem signifikant zwischen den beiden Gruppen MS-DMF und MS-Kontrolle. Auch die longitudinalen Veränderungen innerhalb beider Gruppen waren nicht signifikant. Dies gilt sowohl für das rechte (RNFLT rechts) wie für das linke (RNFLT links) Auge. Auf beiden Seiten fiel jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den gesunden Kontrollen und den MS-Patienten auf. Bei den Gesunden war die retinale Nervenfaserschicht dicker. Eine longitudinale Messung hat in dieser Gruppe nicht stattgefunden.

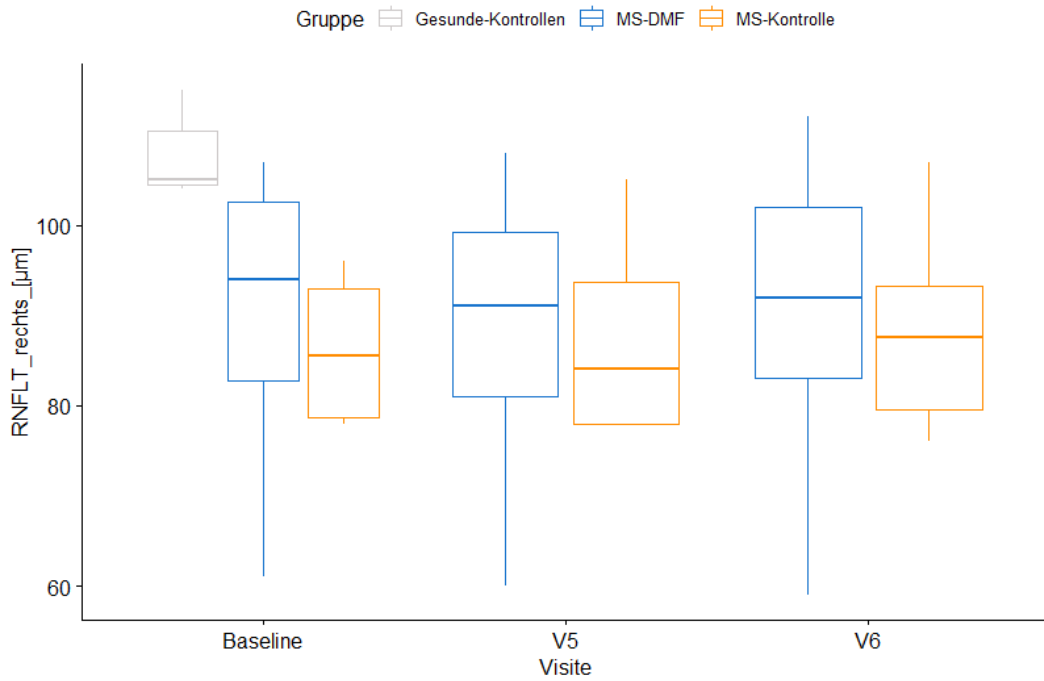


Abbildung 23 Boxplot zur RNFLT rechts in μm zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum abgebildet.

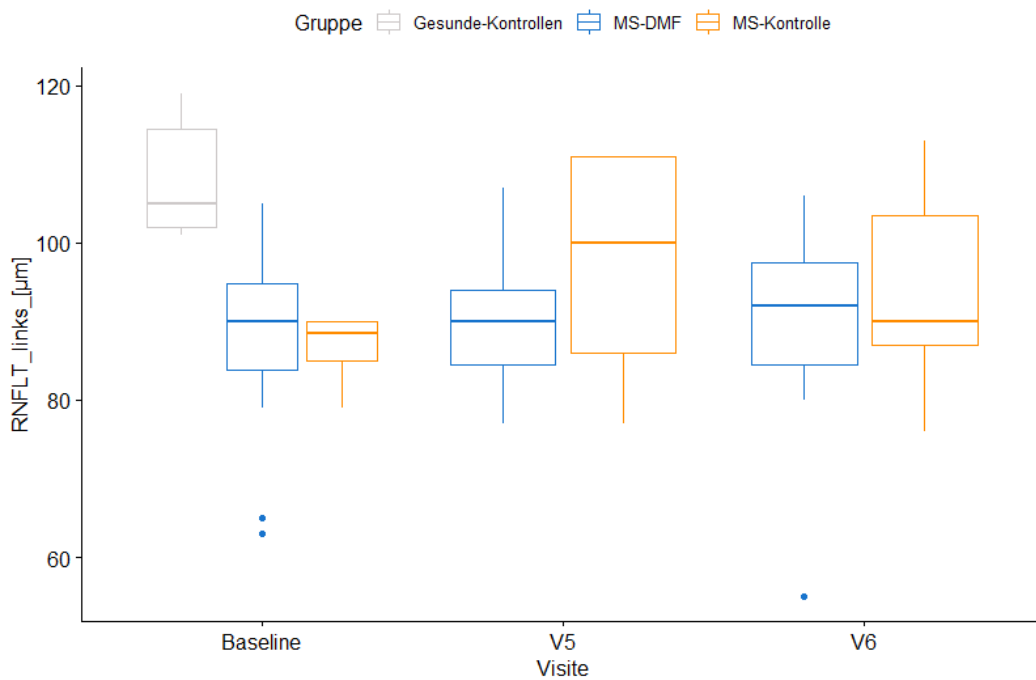


Abbildung 24 Boxplot zur RNFLT links in μm zu den Zeitpunkten Baseline, Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6), nach Gruppen. Es werden der Median, das untere Quartil (25%), das obere Quartil (75%), das Minimum, und das Maximum, sowie die Ausreißer (Abstand vom oberen / unteren Quartil größer als 1,5x Interquartilsabstand) abgebildet.

RNFLT rechts	Baseline	V5	V6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert
MS-DMF Mittelwert RNFLT rechts, μm [Standardabweichung]	90,95 [14]	89,25 [13,52]	91,40 [14,67]	0,72* [0,92]	0,93* [0,81]
MS-Kontrolle Mittelwert RNFLT rechts, μm [Standardabweichung]	86,25 [9,11]	87,75 [12,82]	88,33 [11,62]	0,85* [0,59]	0,77* [0,73]
T-Test Gruppenvergleich, p- Wert [F-Test]	0,54* [0,49]	0,85* [0,98]	0,63* [0,58]		
Mittelwert RNFLT rechts, μm Gesunde-Kontrollen	107,71				
T-Test MS vs. Gesunde-Kontrollen, p- Wert [F-Test]	0,00** [0,01]				

Tabelle 25 Durchschnittliche RNFLT rechts in μm nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz ** Zweistichproben-t-Test bei ungleicher Varianz

RNFLT links	Baseline	V5	V6	T-Test Baseline vs. V5, p-Wert [F-Test]	T-Test Baseline vs. V6, p-Wert [F-Test]
MS-DMF Mittelwert RNFLT links, μm [Standardabweichung]	88,65 [10,87]	89,93 [7,93]	90,00 [12,04]	0,71* [0,25]	0,74* [0,64]
MS-Kontrolle Mittelwert RNFLT links, μm [Standardabweichung]	86,50 [5,20]	97,00 [16,89]	93,83 [13,98]	0,28* [0,08]	0,35* [0,13]
T-Test Gruppenvergleich, p-Wert [F-Test]	0,71* [0,23]	0,24* [0,05]	0,55* [0,67]		
Mittelwert RNFLT links, μm Gesunde-Kontrollen	108,29				
T-Test MS vs. Gesunde-Kontrollen, p-Wert [F-Test]	0,00* [0,46]				

Tabelle 26 Durchschnittliche RNFLT links in μm nach Gruppe und Messzeitpunkt mit Standardabweichungen, T-Test und F-Test

* Zweistichproben-t-Test bei gleicher Varianz

4.4 Korrelation der funktionellen Konnektivität mit klinischen Daten

Für den EDSS-Wert, als wichtigsten klinischen Verlaufsparemeter der MS wurde die Korrelation mit der funktionellen Konnektivität für jedes Netzwerk berechnet. Ebenso für die Fatigue-Severity-Skala, da sich hier ein Unterschied zwischen den Gruppen zur Baseline gezeigt hatte und Fatigue in der Studienpopulation eine größere Rolle gespielt hat als sonstige Parameter des EDSS.

Für das in den Gruppenvergleichen der funktionellen Konnektivität auffällige Primär-Visuelle Netzwerk wurde außerdem die Korrelation zwischen der funktionellen Konnektivität und der retinalen Nervenfaserschichtdicke geprüft.

4.4.1 EDSS und funktionelle Konnektivität

Zur Berechnung der Korrelation und der Darstellung in den Streudiagrammen wurden für die Probanden der MS-DMF- und der MS-Kontroll-Gruppe der EDSS-Wert für die Baseline, die fünfte und sechste Visite, und die durchschnittliche funktionelle Konnektivität über alle Bedingungen hinweg im jeweiligen Netzwerk, miteinbezogen. Nur für die vier Netzwerke Auditorisches-, Primär-Visuelles-, Sprach- und Salience-Netzwerk, zeigte sich eine signifikante Korrelation. Diese war in allen Fällen schwach negativ.

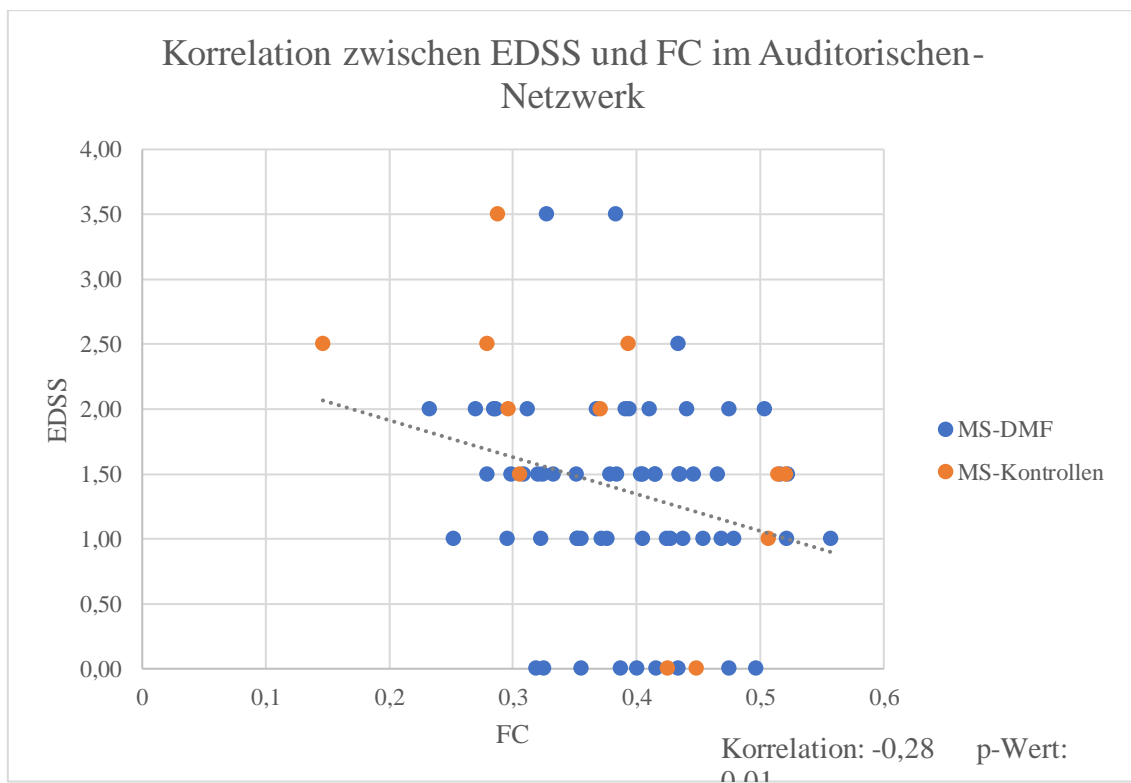


Abbildung 25 Streudiagramm, Korrelation zwischen dem EDSS-Wert und der funktionellen Konnektivität im Auditorischen-Netzwerk, lineare Regression mit den Daten beider Gruppen

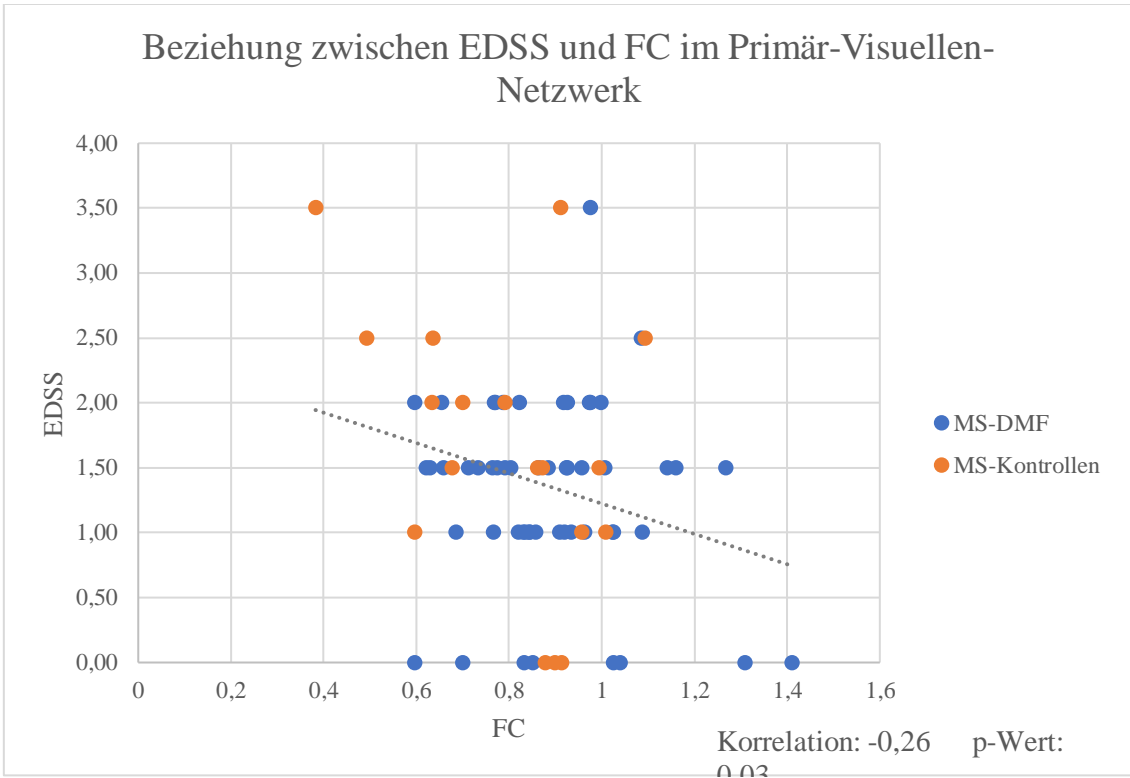


Abbildung 26 Streudiagramm, Korrelation zwischen dem EDSS-Wert und der funktionellen Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk, lineare Regression mit den Daten beider Gruppen

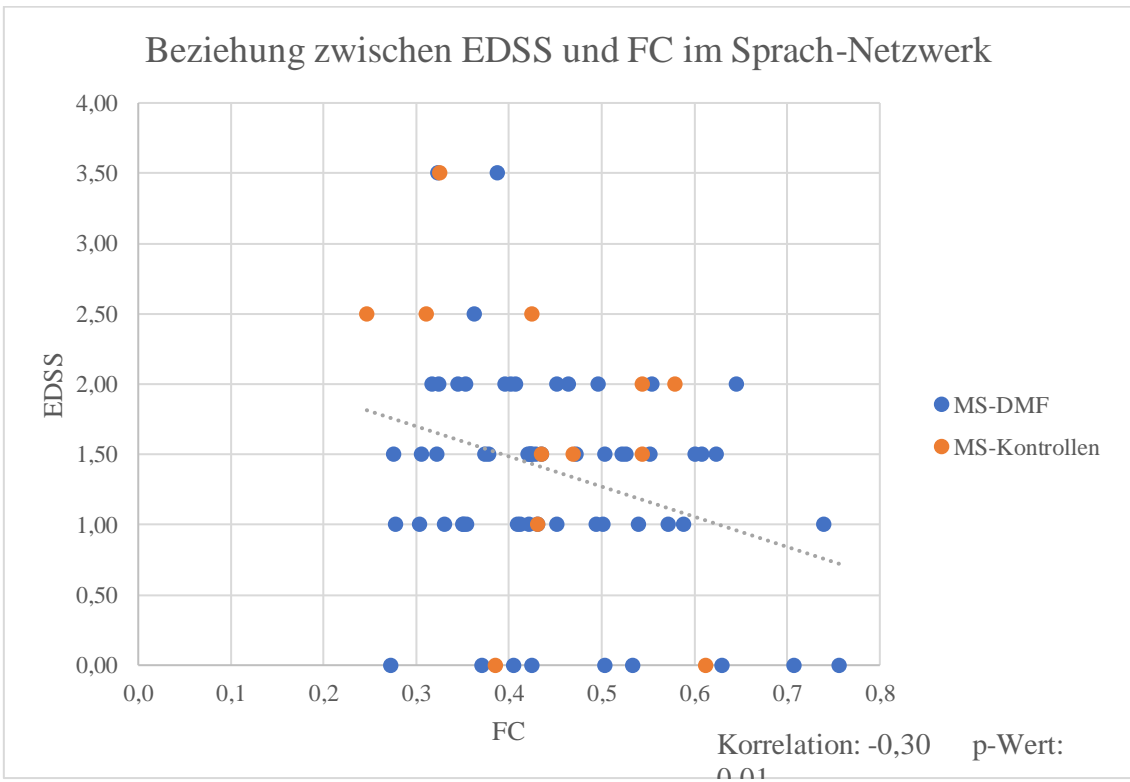
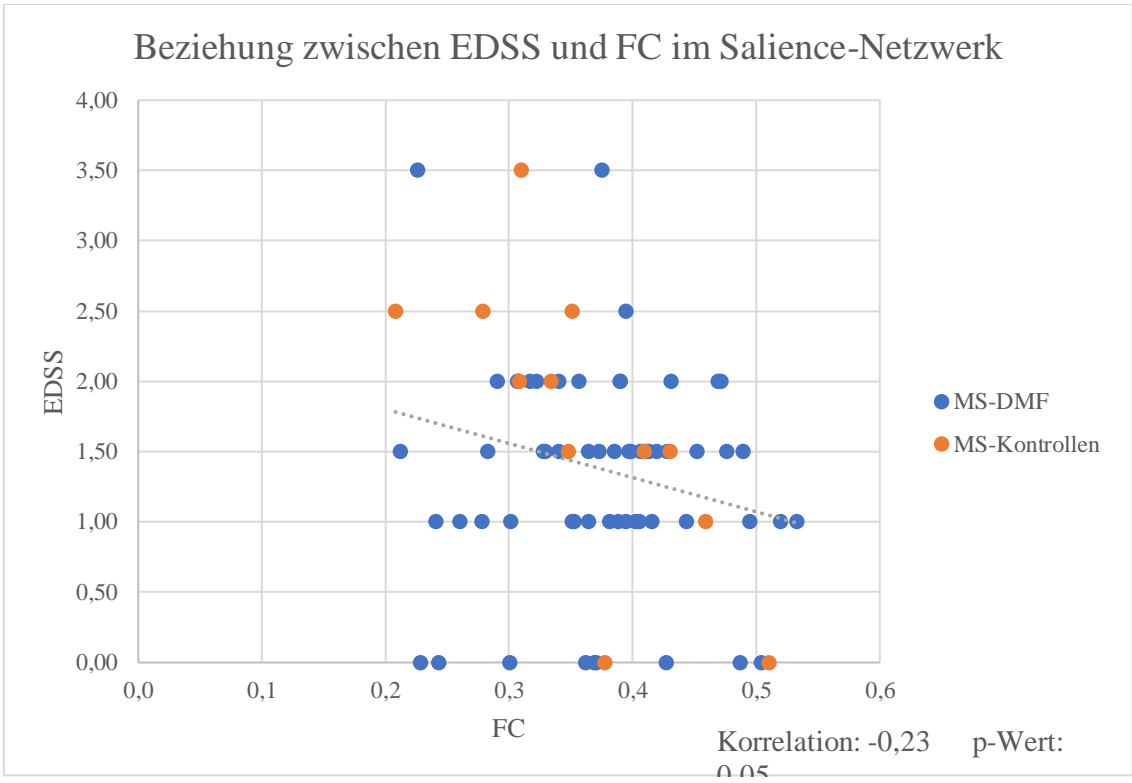


Abbildung 27 Streudiagramm, Korrelation zwischen dem EDSS-Wert und der funktionellen Konnektivität im Sprach-Netzwerk, lineare Regression mit den Daten beider Gruppen



4.4.2 FSS und funktionelle Konnektivität

Analog zum Vorgehen für den EDSS erfolgte die Berechnung der Korrelation zwischen FSS und funktioneller Konnektivität. Diese war nur im Precuneus-Netzwerk signifikant. Dort zeigte sich eine schwach positive Korrelation.

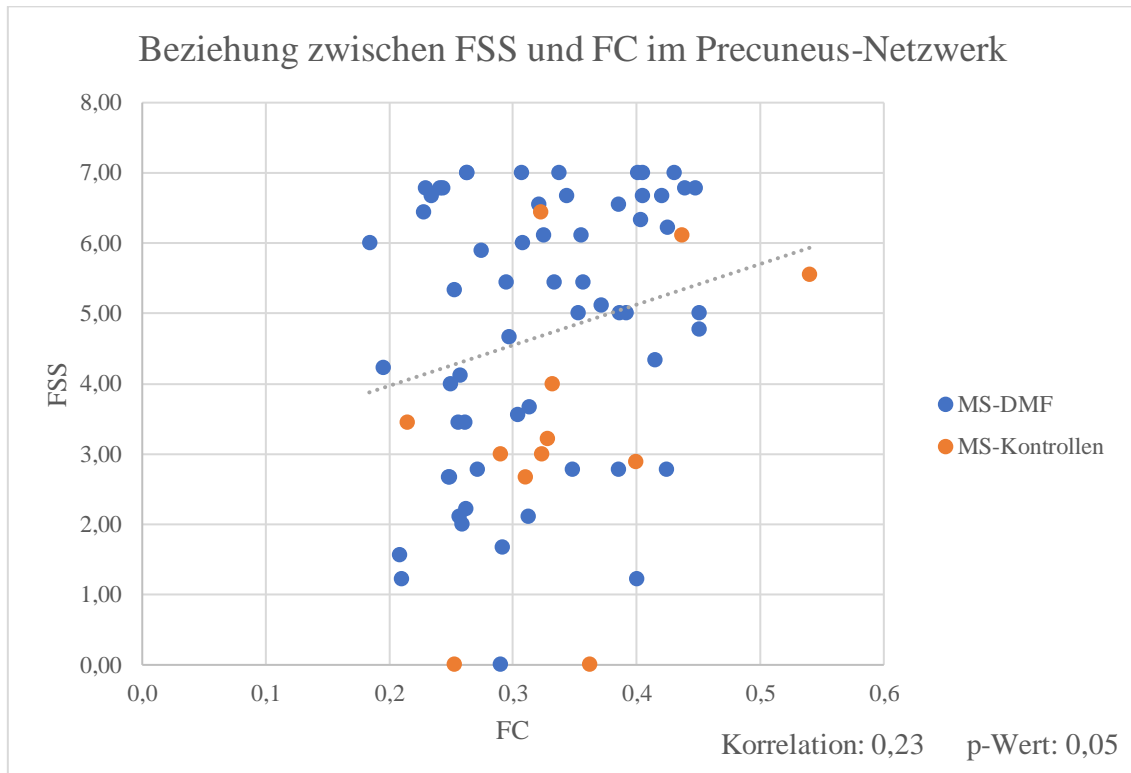


Abbildung 29 Streudiagramm, Korrelation zwischen dem FSS-Wert und der funktionellen Konnektivität im Precuneus-Netzwerk, lineare Regression mit den Daten beider Gruppen

4.4.3 RNFLT und funktionelle Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk

Zur Berechnung und Darstellung in den Streudiagrammen wurden für die Probanden aller Gruppen für die Baseline, die fünfte und sechste Visite, der durchschnittliche RNFLT-Wert beider Augen und die durchschnittliche funktionelle Konnektivität über alle Bedingungen hinweg im Primär-Visuellen-Netzwerk, miteinbezogen. Eine Korrelation zwischen der retinalen Nervenfaserschichtdicke und der funktionellen Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk konnte nicht gezeigt werden.

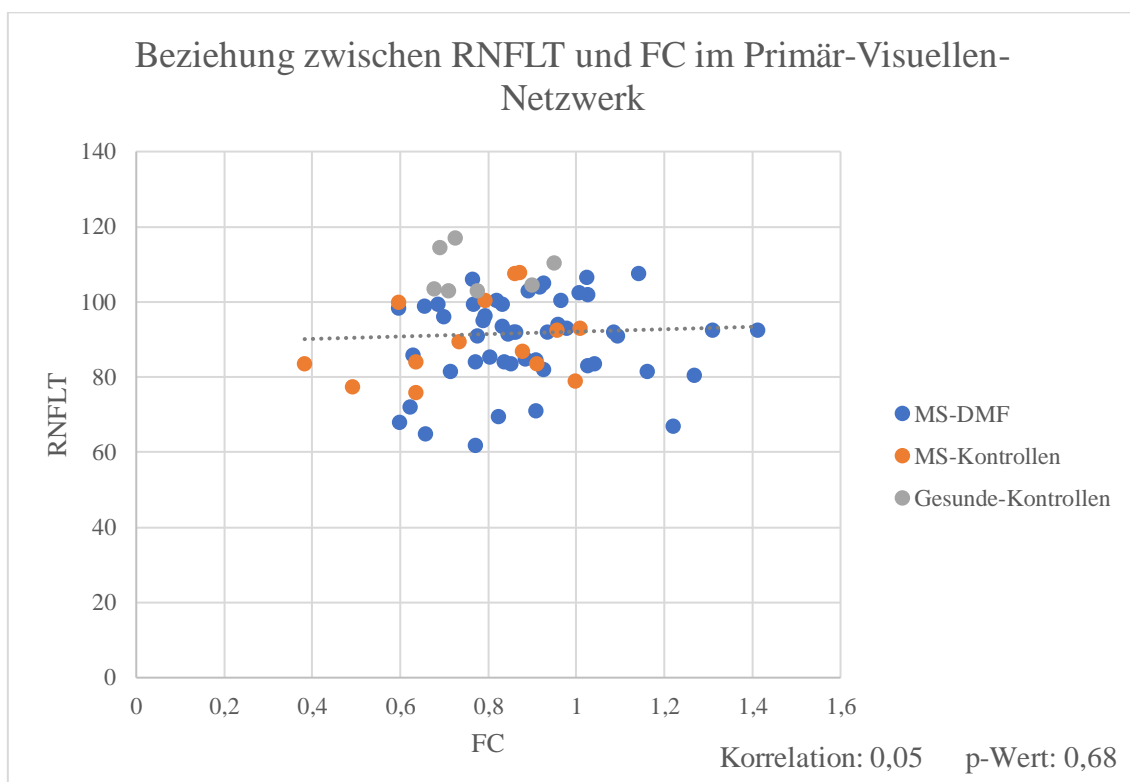


Abbildung 30 Streudiagramm, Korrelation zwischen dem RNFLT-Wert und der funktionellen Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk, lineare Regression mit den Daten beider Gruppen

5 Diskussion

Es konnten sowohl zu verschiedenen Zeitpunkten als auch im zeitlichen Verlauf für verschiedene Netzwerke Gruppenunterschiede gezeigt werden. Die eher zufällig anmutende Verteilung lässt allerdings keine klare Beurteilung der Hypothese, dass sich die funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke durch eine Therapie mit DMF normalisiert, zu. Für die signifikanten Tests lässt sich eine Alpha-Fehler-Kumulierung auf Grund der großen Anzahl von Analysen nicht ausschließen. Zwar wurde versucht, trotz des explorativen Charakters der Studie, eine hypothesengesteuerte Auswertung vorzunehmen, allein auf Grund des longitudinalen Studiendesigns mit mehreren Messzeitpunkten und der Betrachtung der 14 Netzwerke in drei funktionellen Bedingungen, ist die Datenmenge jedoch beachtlich. Dementsprechend hätte eine breite Korrektur der statistischen Tests für mehrfache Vergleiche zu einer Maskierung jeglicher Effekte geführt, weswegen darauf verzichtet wurde. Stattdessen wurde die Möglichkeit der Alpha-Fehler-Kumulierung bei der Interpretation berücksichtigt und die Ergebnisse auf Plausibilität geprüft. Erschwerend kam eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Mittelwerte durch die geringe Gruppengröße, insbesondere in der MS-Kontroll-Gruppe, hinzu.

Weiterhin gab es grundlegende Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung in Bezug auf die Krankheitsaktivität zu Studienbeginn. Während für die MS-Kontrollgruppe Patienten mit einem stabilen Verlauf, welche seit 12 Monaten keinen Schub erlitten hatten, rekrutiert wurden, wurden in der MS-DMF-Gruppe hauptsächlich Patienten eingeschlossen bei denen, häufig nach einem Schub oder nach der Erstdiagnose, eine Therapie mit DMF begonnen wurde. Dieser Effekt sollte durch das Ausschlusskriterium, dass ein Schub oder eine Kortison-Behandlung mindestens 50 Tage zurück liegen müssen, kontrolliert werden. Es bleibt jedoch schwierig in der MS-DMF-Gruppe für Verbesserungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung zwischen einem spezifischen Therapieeffekt und einer generellen neurologischen Verbesserung nach einem Schub zu unterscheiden.

5.1 Gruppenunterschiede der funktionellen Konnektivität in den Ruhenetzwerke

In der ANOVA waren vier signifikante Gruppenunterschiede aufgefallen (siehe Abbildung 31 und Tabelle 27). In der MANCOVA beeinflusste die Gruppenzugehörigkeit die Veränderung der funktionellen Konnektivität zwischen der Baseline und der fünften Visite in einem Netzwerk und zwischen der Baseline und der sechsten Visite in drei Netzwerken signifikant (siehe Tabelle 28).

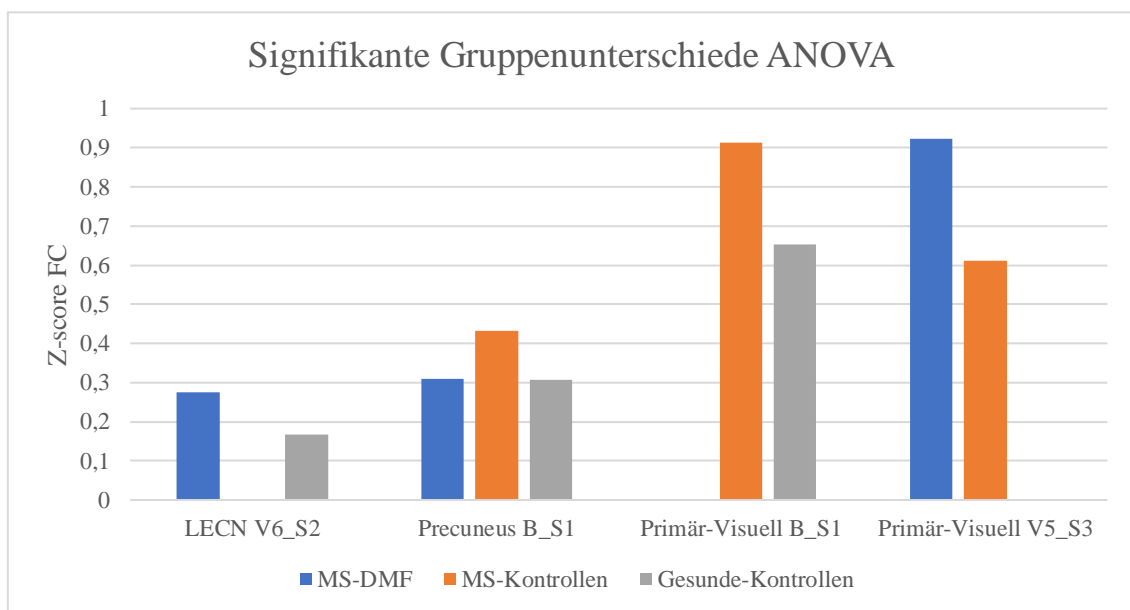


Abbildung 31 Signifikante Gruppenunterschiede in der ANOVA nach Netzwerk (LECN = linkes Exekutivnetzwerk), Visite (B = Baseline, V5 = Visite 5, V6 = Visite 6) und Bedingung (S1 = Augen geschlossen, S2 = Augen geöffnet, S3 = Kopfrechnen)

Netzwerk	Visite	Bedingung	Gruppe mit der höheren FC	Gruppe(n) mit der niedrigeren FC
LECN	V6	S2 (Augen geöffnet)	MS-DMF: 0,274	Gesunde-Kontrollen: 0,167
Precuneus	B	S1 (Augen geschlossen)	MS-Kontrollen: 0,432	MS-DMF: 0,310 Gesunde-Kontrollen: 0,306
Primär-Visuell	B	S1 (Augen geschlossen)	MS-Kontrollen: 0,914	Gesunde-Kontrollen: 0,653
Primär-Visuell	V5	S3 (Kopfrechnen)	MS-DMF: 0,923	MS-Kontrollen: 0,612

Tabelle 27 Zusammenstellung signifikanter Gruppenunterschiede in der ANOVA mit Informationen zu Netzwerk (LECN = linkes Exekutivnetzwerk), Zeitpunkt, Bedingung, und durchschnittlicher, funktioneller Konnektivität (FC) der Gruppen

Netzwerk	Visiten
Primär-Visuell	B → V5
Primär-Visuell	B → V6
Sprache	B → V6
LECN	B → V6

Tabelle 28 Zusammenstellung der Netzwerke mit einem signifikanten „Visiten*Gruppe“-Effekt in der MANCOVA

Auffällig dabei war das Primär-Visuelle Netzwerk, welches sich in beiden Analysen für verschiedene Gruppenunterschiede signifikant zeigte. Eine Übersicht über die funktionelle Konnektivität in diesem Netzwerk zu den verschiedenen Zeitpunkten und für die jeweiligen Gruppen, bietet die Abbildung 32.

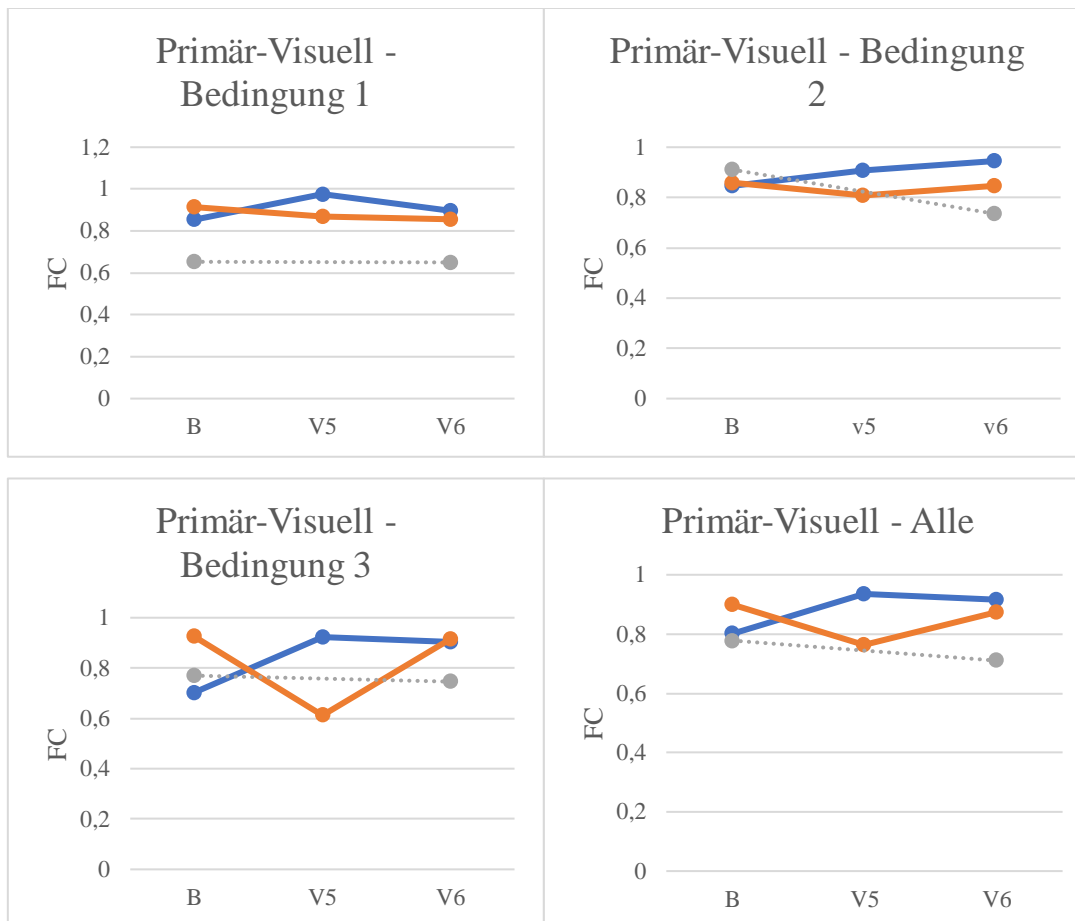


Abbildung 32 Primär-Visuelles-Netzwerk: Funktionelle Konnektivität zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6). BLAU = MS-DMF, ORANGE = MS-Kontrollen, GRAU = Gesunde-Kontrollen.

Im Primär-Visuellen-Netzwerk hatten in der ersten Bedingung beide MS-Gruppen im Vergleich zu den gesunden-Kontrollen jeweils zur Baseline und bei der sechsten Visite eine höhere funktionelle Konnektivität (siehe Abbildung 32, Bedingung 1). Demnach könnte man für diese Bedingung einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einem möglicherweise kompensatorischen Anstieg der Konnektivität vermuten. Wenn man die MS-Gruppen gemeinsam betrachtet und mit den gesunden Kontrollen vergleicht, zeigt sich im T-Test jedoch kein signifikanter Unterschied. Gegen diese Theorie spricht außerdem, dass die funktionelle Konnektivität und der EDSS-Wert negativ korrelieren (s. Abbildung 26) und, dass sich bei Rocca et al die funktionellen Konnektivitäten von gesunden Kontrollen und MS-Patienten im Primär-Visuellen-Netzwerk zwar ebenfalls unterscheiden, aber hier die Gesunden eine höhere Konnektivität aufwiesen (Rocca et al., 2012). Der signifikante „Visite*Gruppe“-Effekt, welcher einen Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Veränderung der funktionellen Konnektivität angibt, hing für die fünfte Visite mit der gegenläufigen Entwicklung von MS-DMF und MS-Kontrollen zusammen (siehe Abbildung 32, Alle

Bedingungen). Für die sechste Visite waren die Veränderungen der gesunden Kontrollen im Gegensatz zu der MS-DMF-Gruppe auffällig. Da es sich um unterschiedliche Gruppeneffekte handelt, war bei der gemeinsamen Betrachtung der Verläufe kein konsistentes Muster erkennbar.

Für die anderen Netzwerke verhielt es sich ähnlich. Im linken Exekutiv-Netzwerk fiel in der ANOVA für die sechste Visite in der zweiten Bedingung ein signifikanter Unterschied zwischen der MS-DMF-Gruppe und den gesunden Kontrollen auf. In der MANCOVA war der „Visite*Gruppe“-Effekt für den Verlauf zwischen Baseline und sechster Visite ebenfalls positiv. Bei der gemeinsamen Betrachtung der verschiedenen Bedingungen, Gruppen und Verläufe ist eine eindeutige Interpretation wiederum nicht möglich (siehe Abbildung 33).

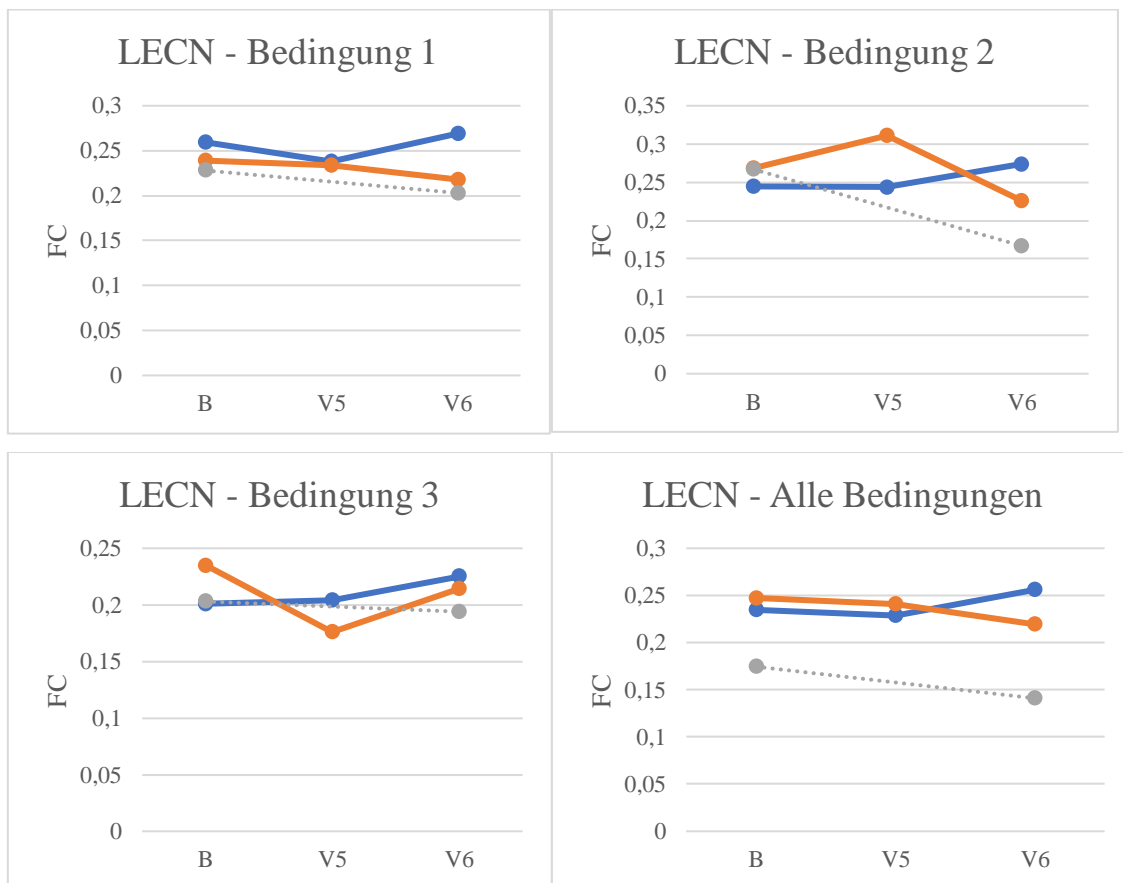


Abbildung 33 Linkes Exekutiv-Netzwerk (LECN): Funktionelle Konnektivität zu den Zeitpunkten Baseline (B), Visite 5 (V5) und Visite 6 (V6). BLAU = MS-DMF, ORANGE = MS-Kontrollen, GRAU = Gesunde-Kontrollen.

Das Sprach- und Precuneus-Netzwerk fielen je in einem Vergleich signifikant auf, was in Zusammenschau mit der oben beschriebenen Problematik jedoch als wahrscheinlich zufälliges Ergebnis gewertet wurde.

In mehreren anderen Studien konnte ein kompensatorischer Anstieg der funktionellen Konnektivität als Ausgleich für strukturelle Läsionen in aktiven Krankheitsphasen (Droby et al., 2016) und insgesamt in den frühen Abschnitten der Erkrankung gezeigt werden, während sich dieser Effekt mit zunehmender Krankheitsdauer abzuschwächen scheint (Basile et al., 2014). In dieser Studie war die Verteilung des Alters und der Erkrankungsdauer innerhalb der Gruppen sehr inhomogen. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass die individuellen Verläufe der funktionellen Konnektivität sehr unterschiedlich waren und sich schlecht im Mittelwert der Gruppen abbilden ließen, wodurch die zufällig erscheinende Verteilung der Daten verstärkt würde.

5.2 Klinische Daten und Tests

Wie für die Interpretation der funktionellen Konnektivität ist auch bei den klinischen Tests eine eingeschränkte Beurteilbarkeit durch die geringe Gruppengröße der MS-Kontroll-Gruppe und die Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung zu beachten. Die Ergebnisse des zum MSFC gehörenden „Timed 25-Foot-Walk“, T25FT, sind auf Grund der vielen fehlenden Datenpunkte wie oben beschrieben nicht verwertbar. Der für die retinale Nervenfaserschichtdicke gezeigte Unterschied zwischen Gesunden und MS-Patienten war erwartet, da der Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Schichtdicke und dem Fortschreiten der Erkrankung bereits mehrfach nachgewiesen wurde (Bsteh et al., 2019).

Die Fatigue-Severity-Skala, FSS, zeigte dass die Probanden der MS-DMF-Gruppe zu Beginn der Studie deutlich häufiger und stärker von Fatigue betroffen waren als die Probanden in der MS-Kontroll-Gruppe. Im Verlauf verbesserte sich der Wert in der MS-DMF-Gruppe tendenziell leicht, während er in der MS-Kontroll-Gruppe anstieg und sich dem der MS-DMF-Gruppe annäherte. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass wie oben beschrieben die Einschlusskriterien der beiden Gruppen zu einer Verzerrung beigetragen haben, indem in der MS-DMF-Gruppe größtenteils Probanden waren, die 50 Tage vor Studienbeginn einen Schub erlitten hatten, während in der MS-Kontroll-Gruppe alle Probanden seit mindestens 12 Monaten schubfrei waren. Zur Pathophysiologie der Fatigue bestehen verschiedene Theorien wonach strukturelle Schäden der grauen und weißen Substanz ebenso eine Rolle zu spielen scheinen wie entzündliche Prozesse und eine veränderte Netzwerk-Konnektivität (Manjaly et al., 2019). Alle Faktoren werden durch einen Krankheitsschub verändert

und es ist wahrscheinlich, dass ein zurückliegender Schub auch nach 50 Tagen noch einen Einfluss auf die in der FSS erfasste Fatigue haben kann.

Neben den Vergleichen zwischen den Gruppen wurden auch die longitudinalen Verläufe betrachtet.

Außer dem nur eingeschränkt auswertbaren MSFC, zeigte sich hier eine signifikante Verbesserung der MS-DMF-Gruppe im „Symbol-Digit-Modalities-Test“, SDMT. Der Test bildet die kognitive Einschränkung bei MS ab und das bessere Abschneiden der MS-DMF-Gruppe zu späteren Zeitpunkten im Vergleich zur Baseline könnte, wie für die Fatigue beschrieben, mit der unterschiedlichen Gruppenzusammensetzung in Bezug auf die Krankheitsaktivität zu Studienbeginn zusammenhängen.

Der bedeutendste klinische Parameter, der EDSS unterschied sich zu keinem Zeitpunkt zwischen den Gruppen und veränderte sich auch in der longitudinalen Betrachtung nicht signifikant.

5.3 Korrelationen

Die signifikante, schwach negative Korrelation zwischen dem EDSS und der funktionellen Konnektivität im Auditorischen-, Primär-Visuellen-, Sprach- und Saliency-Netzwerk scheint zunächst etwas überraschend, da Sehen zwar im EDSS abgebildet ist, die anderen Funktionen, jedoch der verbalen und nonverbalen Kommunikation und der Integration von sensorischen, emotionalen und kognitiven Informationen zugeordnet werden (Menon, 2015) und damit in den Bereich der kognitiven Leistungen fallen, welche im EDSS nicht direkt repräsentiert sind (Meyer-Moock et al., 2014). Stattdessen wäre eine Korrelation zwischen EDSS und motorischem Netzwerk erwartet worden, hier betrug der Korrelationskoeffizient jedoch nur -0,16 und war mit einem p-Wert von 0,17 nicht signifikant. Eine Erklärung ist die Zusammensetzung der Studienpopulation. Die Patienten beider Gruppen hatten insgesamt niedrige EDSS-Werte und wiesen kaum motorische Einschränkungen auf, Punkte im EDSS wurden vor allem für visuelle Einschränkungen und Fatigue vergeben. In der Studie von Rocca et al zeigte sich ein ähnliches Bild, bei einer ähnlichen Verteilung der EDSS-Werte zeigte sich auch dort eine negative Korrelation zwischen EDSS und funktioneller Konnektivität im Exekutiv-, Default-Mode- und Arbeitsgedächtnis-Netzwerk (Rocca et al. 2012). Die negative Korrelation wird hier so

interpretiert, dass zunehmende strukturelle Schäden die funktionelle Konnektivität beeinträchtigen und beides gemeinsam zur klinischen Verschlechterung beiträgt (Rocca et al., 2012). Der an anderer Stelle beschriebene kompensatorische Effekt der funktionellen Konnektivität scheint hier nicht zu zutreffen. Da im Gegensatz zu der geringen motorischen Beeinträchtigung jedoch viele Patienten unter Fatigue litten, dem FSS-Wert nach über 50% in der MS-DMF-Gruppe, wurde die Korrelation zwischen FSS und funktioneller Konnektivität ebenfalls untersucht. Nur im Precuneus-Netzwerk zeigte sich eine schwach positive Korrelation. Für den Zusammenhang zwischen Fatigue und funktioneller Konnektivität im Precuneus-Netzwerk sowie in anderen Netzwerken sind in anderen Studien sowohl negative als auch positive Korrelationen beschrieben worden (Chalah et al., 2015), vermutlich treten abhängig von der Krankheitsphase anfängliche kompensatorische Mechanismen mit gesteigerter Konnektivität und im Verlauf eine verminderte Konnektivität durch strukturelle Schäden in den Vordergrund.

6 Zusammenfassung

Für die funktionelle Konnektivität und die sonstigen Tests konnten vereinzelt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen oder im longitudinalen Verlauf gezeigt werden, ebenso waren manche Korrelationen der funktionellen Konnektivität mit klinischen Skalen signifikant. Insgesamt ergab sich jedoch kein konsistentes Muster.

Die Studie weist einige methodologische Schwächen auf, wie zum Beispiel eine zu geringe Patientenzahl, insbesondere in der MS-Kontroll-Gruppe wo nicht alle geplanten Patienten rekrutiert werden konnten, eine wahrscheinliche Alphafehler-Kumulierung durch eine große Anzahl an Datenpunkten und statistischen Tests und Vergleichen und die unterschiedliche Krankheitsaktivität zwischen MS-DMF-Gruppe und MS-Kontroll-Gruppe zu Studienbeginn. Dadurch kann die Hypothese, dass eine Therapie mit Dimethylfumarat Einfluss auf die funktionelle Ruhenetzwerkkonnektivität bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose hat, nicht unterstützt, aber auch nicht klar widerlegt werden. Dass es größere Effekte gibt, ist auf Grund der Ergebnisse als unwahrscheinlich einzuschätzen, kleine Effekte können nicht ausgeschlossen werden. Für eine eindeutigere Beantwortung wären eine weitere Studie mit größeren Patientenzahlen und besser vergleichbareren Gruppen notwendig.

7 Abkürzungsverzeichnis

9HPT	Nine Hole Peg Test
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
CIS	clinically isolated syndrome, klinisch isoliertes Syndrom
DMN	Default-Mode-Netzwerke
EAE	experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EMA	European Medicines Agency, europäische Arzneimittelbehörde
FAE	Fumarsäureester
FC	functional connectivity, funktionelle Konnektivität
FFE	Fast Field Echo
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
HOS	higher order statistics, Statistiken höherer Ordnung
IC	independent components, unabhängige Komponenten
ICA	independent component analysis, unabhängige Komponentenanalyse
JCV	John Cunningham-Virus
LECN	left executive control network, linkes Exekutiv-Netzwerk
MANCOVA	multivariate analysis of covariance, Multivarianzanalyse mit Kovariaten
MMF	Monomethylfumarat
MPRAGE	magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomografie
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
Nrf2	Nuclear-Factor-related-Factor-2
OCT	optical coherence tomography, Optische Kohärenztomographie
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	primary progressive MS, primär progrediente MS
RECN	right executive control network, rechtes Exekutiv-Netzwerk
RSN	resting state networks, Ruhenetzwerke
SCA	seed-based correlation analysis, saarpunkt-basierte Korrelationsanalyse
sICA	spatial ICA, örtliche ICA
SPM8	Statistical Parametric Mapping, Version 8

SPMS	secondary progressive MS, sekundär progrediente MS
T25FT	Timed 25-Foot-Walk
tICA	temporal ICA, zeitliche ICA
ZNS	zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- AL-KHAMIS, F. A. 2016. The use of immune modulating drugs for the treatment of multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*, 21, 4-9.
- ALLEN, E. A., ERHARDT, E. B., WEI, Y., EICHELE, T. & CALHOUN, V. D. 2012. Capturing inter-subject variability with group independent component analysis of fMRI data: a simulation study. *Neuroimage*, 59, 4141-59.
- ANDREWS-HANNA, J. R., REIDLER, J. S., SEPULCRE, J., POULIN, R. & BUCKNER, R. L. 2010. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65, 550-62.
- ANGELONI, B., BIGI, R., BELLUCCI, G., MECHELLI, R., BALLERINI, C., ROMANO, C., MORENA, E., PELLICCIARI, G., RENIE, R., RINALDI, V., BUSCARINU, M. C., ROMANO, S., RISTORI, G. & SALVETTI, M. 2021. A Case of Double Standard: Sex Differences in Multiple Sclerosis Risk Factors. *Int J Mol Sci*, 22.
- AUDOIN, B., IBARROLA, D., RANJEVA, J. P., CONFORT-GOUNY, S., MALIKOVA, I., ALI-CHERIF, A., PELLETIER, J. & COZZONE, P. 2003. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp*, 20, 51-8.
- BASILE, B., CASTELLI, M., MONTELEONE, F., NOCENTINI, U., CALTAGIRONE, C., CENTONZE, D., CERCIGNANI, M. & BOZZALI, M. 2014. Functional connectivity changes within specific networks parallel the clinical evolution of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20, 1050-7.
- BASTIANELLO, S., BOZZAO, A., PAOLILLO, A., GIUGNI, E., GASPERINI, C., KOUDRIAVTSEVA, T., MILLEFIORINI, E., HORSFIELD, M. A., COLONNESE, C., TONI, D., FIORELLI, M., POZZILLI, C. & BOZZAO, L. 1997. Fast spin-echo and fast fluid-attenuated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18, 699-704.
- BEECHAM, A. H., PATSOPOULOS, N. A., XIFARA, D. K., DAVIS, M. F., KEMPPINEN, A., COTSAPAS, C., SHAH, T. S., SPENCER, C., BOOTH, D., GORIS, A., OTURAI, A., SAARELA, J., FONTAINE, B., HEMMER, B., MARTIN, C., ZIPP, F., D'ALFONSO, S., MARTINELLI-BONESCHI, F., TAYLOR, B., HARBO, H. F., KOCKUM, I., HILLERT, J., OLSSON, T., BAN, M., OKSENBERG, J. R., HINTZEN, R., BARCELLOS, L. F., AGLIARDI, C., ALFREDSSON, L., ALIZADEH, M., ANDERSON, C., ANDREWS, R., SONDERGAARD, H. B., BAKER, A., BAND, G., BARANZINI, S. E., BARIZZONE, N., BARRETT, J., BELLENGUEZ, C., BERGAMASCHI, L., BERNARDINELLI, L., BERTHELE, A., BIBERACHER, V., BINDER, T. M., BLACKBURN, H., BOMFIM, I. L., BRAMBILLA, P., BROADLEY, S., BROCHET, B., BRUNDIN, L., BUCK, D., BUTZKUEVEN, H., CAILLIER, S. J., CAMU, W., CARPENTIER, W., CAVALLA, P., CELIUS, E. G., COMAN, I., COMI, G., CORRADO, L., COSEMANS, L., COURNU-REBEIX, I., CREE, B. A., CUSI, D., DAMOTTE, V., DEFER, G., DELGADO, S. R., DELOUKAS, P., DI SAPIO, A., DILTHEY, A. T., DONNELLY, P., DUBOIS, B., DUDDY, M., EDKINS, S., ELOVAARA, I., ESPOSITO, F., EVANGELOU, N., FIDDES, B., FIELD, J., FRANKE, A., FREEMAN, C., FROHLICH, I. Y., GALIMBERTI, D.,

- GIEGER, C., GOURRAUD, P. A., GRAETZ, C., GRAHAM, A., GRUMMEL, V., GUASCHINO, C., HADJIXENOFONTOS, A., HAKONARSON, H., HALFPENNY, C., HALL, G., HALL, P., HAMSTEN, A., HARLEY, J., HARROWER, T., HAWKINS, C., HELLENTHAL, G., HILLIER, C., et al. 2013. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*, 45, 1353-60.
- BELBASIS, L., BELLOU, V., EVANGELOU, E., IOANNIDIS, J. P. & TZOULAKI, I. 2015. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*, 14, 263-73.
- BELL, A. J. & SEJNOWSKI, T. J. 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput*, 7, 1129-59.
- BELLMANN-STROBL, J., WUERFEL, J., AKTAS, O., DORR, J., WERNECKE, K. D., ZIPP, F. & PAUL, F. 2009. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis. *Neurology*, 73, 1624-7.
- BERGER, J. R. 2017. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*, 12, 59-63.
- BERGNER, M., BOBBITT, R. A., CARTER, W. B. & GILSON, B. S. 1981. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care*, 19, 787-805.
- BETZEL, R. F., BYRGE, L., HE, Y., GONI, J., ZUO, X. N. & SPORNS, O. 2014. Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *Neuroimage*, 102 Pt 2, 345-57.
- BINDER, J. R., FROST, J. A., HAMMEKE, T. A., BELLGOWAN, P. S., RAO, S. M. & COX, R. W. 1999. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci*, 11, 80-95.
- BIRNBAUM, G. 2009. *Multiple Sclerosis*, Oxford, Oxford University Press.
- BLAIR, H. A. 2019. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. *Drugs*, 79, 1965-1976.
- BRETT, M., ANTON, J. L., VALABRGUE, R. & POLINE, J.-B. 2002/01/01. Region of interest analysis using an SPM toolbox. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. *Neuroimage* 13.
- BRITZE, J. & FREDERIKSEN, J. L. 2018. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*, 32, 884-888.
- BROWNE, P., CHANDRARATNA, D., ANGOOD, C., TREMLETT, H., BAKER, C., TAYLOR, B. V. & THOMPSON, A. J. 2014. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83, 1022-4.
- BSTEH, G., HEGEN, H., TEUCHNER, B., AMPROSI, M., BEREK, K., LADSTATTER, F., WURTH, S., AUER, M., DI PAULI, F., DEISENHAMMER, F. & BERGER, T. 2019. Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 25, 196-203.
- CALHOUN, V. D., ADALI, T., PEARLSON, G. D. & PEKAR, J. J. 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, 14, 140-51.
- CHALAH, M. A., RIACHI, N., AHDAB, R., CREANGE, A., LEFAUCHEUR, J. P. & AYACHE, S. S. 2015. Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation. *Front Cell Neurosci*, 9, 460.
- COLE, D. M., SMITH, S. M. & BECKMANN, C. F. 2010. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*, 4, 8.

- COMPSTON, A. & COLES, A. 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372, 1502-17.
- CURRIE, S., HOGGARD, N., CRAVEN, I. J., HADJIVASSILIOU, M. & WILKINSON, I. D. 2013. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J*, 89, 209-23.
- CUTTER, G. R., BAIER, M. L., RUDICK, R. A., COOKFAIR, D. L., FISCHER, J. S., PETKAU, J., SYNDULKO, K., WEINSHENKER, B. G., ANTEL, J. P., CONFAVREUX, C., ELLISON, G. W., LUBLIN, F., MILLER, A. E., RAO, S. M., REINGOLD, S., THOMPSON, A. & WILLOUGHBY, E. 1999. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (Pt 5), 871-82.
- DARGAHI, N., KATSARA, M., TSELIOS, T., ANDROUTSOU, M. E., DE COURTEN, M., MATSOUKAS, J. & APOSTOLOPOULOS, V. 2017. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci*, 7.
- DENDROU, C. A., FUGGER, L. & FRIESE, M. A. 2015. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*, 15, 545-58.
- DOBSON, R. & GIOVANNONI, G. 2019. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*, 26, 27-40.
- DOBSON, R., GIOVANNONI, G. & RAMAGOPALAN, S. 2013. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 427-32.
- DOSHI, A. & CHATAWAY, J. 2016. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*, 16, s53-s59.
- DROBY, A., YUEN, K. S., MUTHURAMAN, M., REITZ, S. C., FLEISCHER, V., KLEIN, J., GRACIEN, R. M., ZIEMANN, U., DEICHMANN, R., ZIPP, F. & GROPPA, S. 2016. Changes in brain functional connectivity patterns are driven by an individual lesion in MS: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging Behav*, 10, 1117-1126.
- DWYER, C. M., JOKUBAITIS, V. G., STANKOVICH, J., BAKER, J., HAARTSEN, J., BUTZKUEVEN, H., CARTWRIGHT, A., SHUEY, N., FRAGOSO, Y. D., RATH, L., SKIBINA, O., FRYER, K., BUTLER, E., COLEMAN, J., MACINTRYE, J., MACDONELL, R. & VAN DER WALT, A. 2021. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*, 14, 1756286421998915.
- FAIVRE, A., RICO, A., ZAARAOUI, W., CRESPIY, L., REUTER, F., WYBRECHT, D., SOULIER, E., MALIKOVA, I., CONFORT-GOUNY, S., COZZONE, P. J., PELLETIER, J., RANJEVA, J. P. & AUDOIN, B. 2012. Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18, 1251-8.
- FOX, R. J., MILLER, D. H., PHILLIPS, J. T., HUTCHINSON, M., HAVRDOVA, E., KITA, M., YANG, M., RAGHUPATHI, K., NOVAS, M., SWEETSER, M. T., VIGLIETTA, V. & DAWSON, K. T. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1087-97.
- FRIESE, M. A., SCHATTLING, B. & FUGGER, L. 2014. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 10, 225-38.
- GOLD, R., KAPPOS, L., ARNOLD, D. L., BAR-OR, A., GIOVANNONI, G., SELMAJ, K., TORNATORE, C., SWEETSER, M. T., YANG, M., SHEIKH, S. I. & DAWSON, K. T. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1098-107.
- GRODD, W. & BECKMANN, C. F. J. D. N. 2014. Funktionelle MRT des Gehirns im Ruhezustand. 85, 690-700.

- HAYASHI, G., JASOLIYA, M., SAHDEO, S., SACCA, F., PANE, C., FILLA, A., MARSILI, A., PUORRO, G., LANZILLO, R., BRESCIA MORRA, V. & CORTOPASSI, G. 2017. Dimethyl fumarate mediates Nrf2-dependent mitochondrial biogenesis in mice and humans. *Hum Mol Genet*, 26, 2864-2873.
- HEDSTROM, A. K., HILLERT, J., OLSSON, T. & ALFREDSSON, L. 2021. Factors affecting the risk of relapsing-onset and progressive-onset multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- HEMMER, B., AL., E. & AL., E. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- HIMBERG, J., HYVARINEN, A. & ESPOSITO, F. 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*, 22, 1214-22.
- HOLSTIEGE J, S. A., GOFFRIER B, BÄTZING J. 2017. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09*.
- HOXTERMANN, S., NUCHEL, C. & ALTMAYER, P. 1998. Fumaric acid esters suppress peripheral CD4- and CD8-positive lymphocytes in psoriasis. *Dermatology*, 196, 223-30.
- HYVARINEN, A. & OJA, E. 2000. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw*, 13, 411-30.
- JILL S. FISCHER, A. J. J., JUDITH E. KNIKER, RICHARD A. RUDICK, GARY CUTTER 2001. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) - administration and scoring manual. *National Multiple Sclerosis Society*.
- JOHNSON, D. A., AMIRAHMADI, S., WARD, C., FABRY, Z. & JOHNSON, J. A. 2010. The absence of the pro-antioxidant transcription factor Nrf2 exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Toxicol Sci*, 114, 237-46.
- KAPPOS, L., GOLD, R., MILLER, D. H., MACMANUS, D. G., HAVRDOVA, E., LIMMROTH, V., POLMAN, C. H., SCHMIERER, K., YOUSRY, T. A., YANG, M., ERAKSOY, M., MELUZINOVA, E., REKTOR, I., DAWSON, K. T., SANDROCK, A. W. & O'NEILL, G. N. 2008. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 372, 1463-72.
- KRUPP, L. B., LAROCCA, N. G., MUIR-NASH, J. & STEINBERG, A. D. 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46, 1121-3.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- LANGDON, D. W., AMATO, M. P., BORINGA, J., BROCHET, B., FOLEY, F., FREDRIKSON, S., HAMALAINEN, P., HARTUNG, H. P., KRUPP, L., PENNER, I. K., REDER, A. T. & BENEDICT, R. H. 2012. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*, 18, 891-8.
- LEAVITT, V. M., WYLIE, G. R., GIRGIS, P. A., DELUCA, J. & CHIARAVALLLOTI, N. D. 2014. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*, 8, 394-402.

- LIM, J. L., VAN DER POL, S. M., DI DIO, F., VAN HET HOF, B., KOOIJ, G., DE VRIES, H. E. & VAN HORSSSEN, J. 2016. Protective effects of monomethyl fumarate at the inflamed blood-brain barrier. *Microvasc Res*, 105, 61-9.
- LINKER, R. A., LEE, D. H., RYAN, S., VAN DAM, A. M., CONRAD, R., BISTA, P., ZENG, W., HRONOWSKY, X., BUKO, A., CHOLLATE, S., ELLRICHMANN, G., BRUCK, W., DAWSON, K., GOELZ, S., WIESE, S., SCANNEVIN, R. H., LUKASHEV, M. & GOLD, R. 2011. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134, 678-92.
- LUBLIN, F. D. 2014. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*, 72 Suppl 1, 1-5.
- LUBLIN, F. D. & REINGOLD, S. C. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 907-11.
- LUCAS, R. M., BYRNE, S. N., CORREALE, J., ILSCHNER, S. & HART, P. H. 2015. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*, 5, 413-24.
- MANJALY, Z. M., HARRISON, N. A., CRITCHLEY, H. D., DO, C. T., STEFANICS, G., WENDEROTH, N., LUTTEROTTI, A., MULLER, A. & STEPHAN, K. E. 2019. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 642-651.
- MCKEOWN, M. J., HANSEN, L. K. & SEJNOWSK, T. J. 2003. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Curr Opin Neurobiol*, 13, 620-9.
- MENON, V. 2015. Saliency Network. In: TOGA, A. W. (ed.) *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Elsevier.
- MEUTH, S., WIENDL, H. 2020. *Qualitätshandbuch MS / NMOSD - 5. überarbeitete und erweiterte Auflage Januar 2020, Praktische Aspekte der Therapie mit Natalizumab* [Online]. www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de: Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V. [Accessed 2021].
- MEYER-MOOCK, S., FENG, Y. S., MAEURER, M., DIPPEL, F. W. & KOHLMANN, T. 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 14, 58.
- MILJKOVIC, D., BLAZEVSKI, J., PETKOVIC, F., DJEDOVIC, N., MOMCILOVIC, M., STANISAVLJEVIC, S., JEVTIC, B., MOSTARICA STOJKOVIC, M. & SPASOJEVIC, I. 2015. A comparative analysis of multiple sclerosis-relevant anti-inflammatory properties of ethyl pyruvate and dimethyl fumarate. *J Immunol*, 194, 2493-503.
- MILLER, D. H., CHARD, D. T. & CICCARELLI, O. 2012. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, 11, 157-169.
- MONTALBAN, X., GOLD, R., THOMPSON, A. J., OTERO-ROMERO, S., AMATO, M. P., CHANDRARATNA, D., CLANET, M., COMI, G., DERFUSS, T., FAZEKAS, F., HARTUNG, H. P., HAVRDOVA, E., HEMMER, B., KAPPOS, L., LIBLAU, R., LUBETZKI, C., MARCUS, E., MILLER, D. H., OLSSON, T., PILLING, S., SELMAJ, K., SIVA, A., SORENSEN, P. S., SORMANI, M. P., THALHEIM, C., WIENDL, H. & ZIPP, F. 2018.ECTRIMS/EAN *European Journal of Neurology*, 25, 215-237.

- MROWIETZ, U., ROSTAMI-YAZDI, M., NEUREITHER, M. & REICH, K. 2009. [15 years of fumaderm: fumaric acid esters for the systemic treatment of moderately severe and severe psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 7 Suppl 2, S3-16.
- NORRIS, D. G. 2006. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *23*, 794-807.
- OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. & TANK, D. W. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868-72.
- OH, J., VIDAL-JORDANA, A. & MONTALBAN, X. 2018. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*, 31, 752-759.
- OLSEN, J. A. & AKIRAV, E. M. 2015. Remyelination in multiple sclerosis: cellular mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Neurosci Res*, 93, 687-96.
- ORTIZ, G. G., PACHECO-MOISES, F. P., MACIAS-ISLAS, M. A., FLORES-ALVARADO, L. J., MIRELES-RAMIREZ, M. A., GONZALEZ-RENOVATO, E. D., HERNANDEZ-NAVARRO, V. E., SANCHEZ-LOPEZ, A. L. & ALATORRE-JIMENEZ, M. A. 2014. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res*, 45, 687-97.
- PATSOPOULOS, N. A. 2018. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8.
- PEARCE, J. M. 2005. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 54, 49-53.
- PINTER, D., BECKMANN, C., KOINI, M., PIRKER, E., FILIPPINI, N., PICHLER, A., FUCHS, S., FAZEKAS, F. & ENZINGER, C. 2016. Reproducibility of Resting State Connectivity in Patients with Stable Multiple Sclerosis. *PLoS One*, 11, e0152158.
- PLEWES, D. B. & KUCHARCZYK, W. 2012. Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging*, 35, 1038-54.
- POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., BANWELL, B., CLANET, M., COHEN, J. A., FILIPPI, M., FUJIHARA, K., HAVRDOVA, E., HUTCHINSON, M., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MONTALBAN, X., O'CONNOR, P., SANDBERG-WOLLHEIM, M., THOMPSON, A. J., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B. & WOLINSKY, J. S. 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69, 292-302.
- RADUE, E. W., WEIGEL, M., WIEST, R. & URBACH, H. 2016. Introduction to Magnetic Resonance Imaging for Neurologists. *Continuum (Minneapolis)*, 22, 1379-1398.
- RAICHLE, M. E., MACLEOD, A. M., SNYDER, A. Z., POWERS, W. J., GUSNARD, D. A. & SHULMAN, G. L. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 676-82.
- RANSOHOFF, R. M., HAFLER, D. A. & LUCCHINETTI, C. F. 2015. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*, 11, 134-42.
- ROCCA, M. A., DE MEO, E. & FILIPPI, M. 2016. Functional MRI in investigating cognitive impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 134 Suppl 200, 39-46.
- ROCCA, M. A., VALSASINA, P., LEAVITT, V. M., RODEGHER, M., RADAELLI, M., RICCITELLI, G. C., MARTINELLI, V., MARTINELLI-BONESCHI, F., FALINI, A., COMI, G. & FILIPPI, M. 2018. Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment. *Mult Scler*, 24, 459-471.

- ROCCA, M. A., VALSASINA, P., MARTINELLI, V., MISCI, P., FALINI, A., COMI, G. & FILIPPI, M. 2012. Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 79, 1449-57.
- ROOSENDAAL, S. D., SCHOONHEIM, M. M., HULST, H. E., SANZ-ARIGITA, E. J., SMITH, S. M., GEURTS, J. J. & BARKHOF, F. 2010. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain*, 133, 1612-21.
- RUNGE, V. M., SCHOERNER, W., NIENDORF, H. P., LANIADO, M., KOEHLER, D., CLAUSSEN, C., FELIX, R. & JAMES, A. E. 1985. Initial clinical evaluation of gadolinium DTPA for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 3, 27-35.
- S MCLAUGHLIN, A. S., J FACKRELL & DEPARTMENT OF ELECTRICAL ENGINEERING, U. O. E. 1995. Introducing Higher Order Statistics (HOS) for the Detection of Nonlinearities. *UK Nonlinear News*.
- SCHOONHEIM, M. M., HULST, H. E., BRANDT, R. B., STRIK, M., WINK, A. M., UITDEHAAG, B. M., BARKHOF, F. & GEURTS, J. J. 2015. Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 84, 776-83.
- SMITH, S. M., ZHANG, Y., JENKINSON, M., CHEN, J., MATTHEWS, P. M., FEDERICO, A. & DE STEFANO, N. 2002. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*, 17, 479-89.
- SORENSEN, P. S., SELLEBJERG, F., HARTUNG, H. P., MONTALBAN, X., COMI, G. & TINTORE, M. 2020. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*, 143, 2637-2652.
- SPENCER, C. M., CRABTREE-HARTMAN, E. C., LEHMANN-HORN, K., CREE, B. A. & ZAMVIL, S. S. 2015. Reduction of CD8(+) T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2, e76.
- STROBER, L., DELUCA, J., BENEDICT, R. H., JACOBS, A., COHEN, J. A., CHIARAVALLI, N., HUDSON, L. D., RUDICK, R. A., LAROCCA, N. G. & MULTIPLE SCLEROSIS OUTCOME ASSESSMENTS, C. 2019. Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 25, 1781-1790.
- SWEENEY, M. D., ZHAO, Z., MONTAGNE, A., NELSON, A. R. & ZLOKOVIC, B. V. 2019. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev*, 99, 21-78.
- THE-MULTIPLE-SCLEROSIS-INTERNATIONAL-FEDERATION 2013. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. *London: Multiple Sclerosis International Federation*
- Available at: <http://www.msif.org/about-ms/publications-and-resources/>.
- THE-MULTIPLE-SCLEROSIS-INTERNATIONAL-FEDERATION 2020. Atlas of MS, 3rd Edition. www.atlasofms.org.
- THOMPSON, A. J., BANWELL, B. L., BARKHOF, F., CARROLL, W. M., COETZEE, T., COMI, G., CORREALE, J., FAZEKAS, F., FILIPPI, M., FREEDMAN, M. S., FUJIHARA, K., GALETTA, S. L., HARTUNG, H. P., KAPPOS, L., LUBLIN, F. D., MARRIE, R. A., MILLER, A. E., MILLER, D. H., MONTALBAN, X., MOWRY, E. M., SORESENSEN, P. S., TINTORE, M., TRABOULSEE, A. L., TROJANO, M., UITDEHAAG, B. M. J., VUKUSIC, S., WAUBANT, E., WEINSHENKER, B. G., REINGOLD, S. C. & COHEN, J. A.

- 2018a. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17, 162-173.
- THOMPSON, A. J., BARANZINI, S. E., GEURTS, J., HEMMER, B. & CICCARELLI, O. 2018b. Multiple sclerosis. *Lancet*, 391, 1622-1636.
- TRABOULSEE, A. 2007. MRI relapses have significant pathologic and clinical implications in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 256 Suppl 1, S19-22.
- TREUMER, F., ZHU, K., GLASER, R. & MROWIETZ, U. 2003. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol*, 121, 1383-8.
- VALKO, P. O., BASSETTI, C. L., BLOCH, K. E., HELD, U. & BAUMANN, C. R. 2008. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep*, 31, 1601-7.
- VILLAIN, N., DESGRANGES, B., VIADER, F., DE LA SAYETTE, V., MEZENGE, F., LANDEAU, B., BARON, J. C., EUSTACHE, F. & CHETELAT, G. 2008. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 28, 6174-81.
- W. R. SHIRER, S. R., E. RYKHLEVSKAIA, V. MENON, M. D. GREICIUS 2011. Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cerebral Cortex*.
- WALTON, C., KING, R., RECHTMAN, L., KAYE, W., LERAY, E., MARRIE, R. A., ROBERTSON, N., LA ROCCA, N., UITDEHAAG, B., VAN DER MEI, I., WALLIN, M., HELME, A., ANGOOD NAPIER, C., RIJKE, N. & BANEKE, P. 2020. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*, 26, 1816-1821.
- XIANCHUAN YU, D. H., JINDONG XU 2014. Blind Source Separation: Theory and Applications. *Blind Source Separation: Theory and Applications*. First Edition ed. Science Press: John Wiley & Sons Singapore Pte. Ltd.
- XU, Z., ZHANG, F., SUN, F., GU, K., DONG, S. & HE, D. 2015. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd011076.
- YUSHKEVICH, P. A., PASHCHINSKIY, A., OGUZ, I., MOHAN, S., SCHMITT, J. E., STEIN, J. M., ZUKIC, D., VICORY, J., MCCORMICK, M., YUSHKEVICH, N., SCHWARTZ, N., GAO, Y. & GERIG, G. 2019. User-Guided Segmentation of Multi-modality Medical Imaging Datasets with ITK-SNAP. *Neuroinformatics*, 17, 83-102.
- ZIEMANN, U., WAHL, M., HATTINGEN, E. & TUMANI, H. 2011. Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. *Prog Neurobiol*, 95, 670-85.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der 14 ausgewählten Netzwerke	31
Abbildung 2 linkes Exekutiv-Netzwerk	35
Abbildung 3 Funktionelle Konnektivität im linken Exekutiv-Netzwerk (LECN).....	36
Abbildung 4 Precuneus-Netzwerk	36
Abbildung 5 Funktionelle Konnektivität im Precuneus-Netzwerk	37
Abbildung 6 Primär-Visuelles-Netzwerk	37
Abbildung 7 Funktionelle Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk	38
Abbildung 8 Funktionelle Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk	39
Abbildung 9 Funktionelle Konnektivität im Primär-Visuellen-Netzwerk	43
Abbildung 10 Verteilung der Schubhäufigkeit nach Gruppen	44
Abbildung 11 Boxplot zur Anzahl der T2-Läsionen	45
Abbildung 12 Boxplot zum T2-Läsionsvolumen	47
Abbildung 13 Boxplot zur Anzahl der T1-Läsionen	48
Abbildung 14 Boxplot zum T1-Läsionsvolumen	49
Abbildung 15 Boxplot zum EDSS-Wert	50
Abbildung 16 Boxplot zum SDMT-Wert	51
Abbildung 17 Boxplot zum MSFC-Wert	53
Abbildung 18 Boxplot zum Nine-Hole-Peg-Test.....	54
Abbildung 19 Boxplot zum PASAT	56
Abbildung 20 Boxplot zum FSS	59
Abbildung 21 Anteil an Probanden mit Fatigue (FSS > 4)	59
Abbildung 22 Boxplot zum SIP	60
Abbildung 23 Boxplot zur RNFLT rechts	62
Abbildung 24 Boxplot zur RNFLT links	62
Abbildung 25 Korrelation zwischen EDSS-Wert und FC im Auditorischen-Netzwerk ..	65
Abbildung 26 Korrelation zwischen EDSS-Wert und FC im Primär-Visuellen-Netzwerk ..	66
Abbildung 27 Korrelation zwischen EDSS-Wert und FC im Sprach-Netzwerk	66
Abbildung 28 Korrelation zwischen EDSS-Wert und FC im Saliency-Netzwerk	67
Abbildung 29 Korrelation zwischen FSS-Wert und FC im Precuneus-Netzwerk	68
Abbildung 30 Korrelation zwischen RNFLT-Wert und FC im Primär-Visuellen-Netzwerk ..	69
Abbildung 31 Signifikante Gruppenunterschiede in der ANOVA	71
Abbildung 32 Primär-Visuelles-Netzwerk: Funktionelle Konnektivität	73
Abbildung 33 Linkes Exekutiv-Netzwerk (LECN): Funktionelle Konnektivität	74

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über die Studienpopulation	22
Tabelle 2 Übersicht über den Studienablauf.....	23
Tabelle 3 Übersicht über die Sequenzen der MRT-Messung.....	27
Tabelle 4 LECN Visite 6 Bedingung 2	36
Tabelle 5 Precuneus-Netzwerk Baseline Bedingung 1	37
Tabelle 6 Primär Visuelles Netzwerk Baseline Bedingung 1	38
Tabelle 7 Primär Visuelles Netzwerk Visite 5 Bedingung 3	39
Tabelle 8 MANCOVA Baseline - Visite 5	40
Tabelle 9 MANCOVA Baseline - Visite 5	41
Tabelle 10 MANCOVA Baseline - Visite 6	42
Tabelle 11 MANCOVA Baseline - Visite 6	42
Tabelle 12 Schübe während der Studiendauer nach Gruppen	44
Tabelle 13 Durchschnittliche Anzahl der T2-Läsionen	46
Tabelle 14 Durchschnittliches Gesamtvolumen der T2-Läsionen	47
Tabelle 15 Durchschnittliche Anzahl der T1-Läsionen	48
Tabelle 16 Durchschnittliches Gesamtvolumen der T1-Läsionen	49
Tabelle 17 Durchschnittlicher EDSS-Wert	51
Tabelle 18 Durchschnittlicher SDMT-Wert	52
Tabelle 19 Durchschnittlicher MSFC-Wert	53
Tabelle 20 Durchschnittliches Ergebnis 9HPT	55
Tabelle 21 Durchschnittliches Ergebnis PASAT	56
Tabelle 22 Durchschnittliches Ergebnis T25FT	58
Tabelle 23 Durchschnittlicher FSS-Wert.....	60
Tabelle 24 Durchschnittlicher SIP-Wert.....	61
Tabelle 25 Durchschnittliche RNFLT rechts	63
Tabelle 26 Durchschnittliche RNFLT links	64
Tabelle 27 Zusammenstellung signifikanter Gruppenunterschiede in der ANOVA	72
Tabelle 28 Zusammenstellung der Netzwerke mit einem signifikanten „Visiten*Gruppe“-Effekt in der MANCOVA	72

11. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Klinik für Neurologie in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Dr. Ulf Ziemann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Ulf Ziemann (Ärztlicher Direktor, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Universitätsklinik Tübingen) und Dr. med. Johannes Tünnerhoff (Facharzt, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Universitätsklinik Tübingen).

Die Koordination der Messtermine, die fMRT-Messungen, die neurologische Untersuchung inklusive EDSS sowie Durchführung der klinischen Tests und Fragebögen FSS, SIP, SDMT, MSFC erfolgte von März 2013 bis Oktober 2016 durch Herrn Yeho Kim (Doktorand) und von Oktober 2016 bis September 2019 durch mich, jeweils unter Supervision und in Zusammenarbeit mit Dr. med. Johannes Tünnerhoff. An den fMRT-Messungen waren außerdem Frau Edyta Charyasz und Dr. Paolo Belardinelli beteiligt. Die OCT-Messungen wurden durch Herrn Benjamin Beier an der Universitäts-Augenklinik in Tübingen durchgeführt.

Die Berechnung der Z-Scores der funktionellen Netzwerk-Konnektivität erfolgte durch Dr. med. Tünnerhoff. Die T1-Läsionen wurden von Herrn Yeho Kim und die T2-Läsionen von Herrn Yeho Kim und Herrn Tünnerhoff manuell segmentiert. Die statistische Auswertung erfolgte unter der Anleitung von Dr. med. Tünnerhoff durch mich.

Ich versichere hiermit, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hannah Magdalena Krämer

Hanoi, den 26.02.2022

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Johannes Tünnerhoff, der mir als direkter Betreuer der Doktorarbeit stets zur Seite stand und mich in allen Phasen der Studie, der Auswertung und der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ulf Ziemann ebenfalls für seine Unterstützung, seine Ratschläge und seine Geduld.

Bei Edyta Charyasz und Polo Belardinelli möchte ich mich für die Flexibilität und die Gesellschaft während der fMRt-Messungen bedanken.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, meinen Freunden und vor allem Martin, der mich immer wieder dazu motiviert hat diese Dissertation zu Ende zu bringen.