

MRT Veränderungen und Gedächtnisleistungen bei
Patienten mit Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Beha, Heike Anne

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie der Multiplen Sklerose	1
1.2	Ätiologie, Diagnosestellung und Symptome der Multiplen Sklerose . .	2
1.3	Multiple Sklerose Typen und Prognose	4
1.4	Multiple Sklerose und Kognition– bisherige Forschungsergebnisse . . .	5
1.5	Zielsetzung	9
2	Material und Methoden	10
2.1	Studienpopulation	10
2.2	Untersuchungsablauf	11
2.3	Neuropsychologische Untersuchung	12
2.3.1	Paced Auditory Serial-Addition Task	12
2.3.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	12
2.3.3	Zahlenspanne und Blockspanne aus der Wechsler-Memory Scale Revised	13
2.3.4	Expanded Disability Status Scale	14
2.4	Läsionsanalyse	14
2.4.1	Magnetresonanztomographie-Parameter	14
2.4.2	Voxel-basiertes Läsions-Verhaltensmapping	15
2.4.3	Subtraktionsanalyse der grauen Substanz	16
2.4.4	Abgleich der weißen Substanz mit dem Jülich Atlas	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Neuropsychologische Parameter	17
3.2	Klinisch-diagnostische Parameter	18
3.3	Voxel-basiertes Läsions-Verhaltensmapping	20
3.4	Subtraktionsanalyse	20
3.5	Analyse der weißen Substanz	30
4	Diskussion	34
4.1	Klinisch-diagnostische Parameter im Zusammenhang mit dem Auftreten von Läsionen	34
4.2	Neuropsychologische Parameter und das Auftreten von Läsionen . . .	35
4.3	Voxel-basiertes Läsions-Verhaltensmapping	37
4.4	Subtraktionsanalyse	37
4.5	Analyse der weißen Substanz	38
4.6	Stärken und Schwächen der Studie	41
4.7	Ausblick	43

5 Zusammenfassung	44
Abbildungsverzeichnis	46
Tabellenverzeichnis	47
Literaturverzeichnis	48
Danksagung	56

Abkürzungsverzeichnis

BS	Blockspanne
bzw	beziehungsweise
CIS	Clinically Isolated Syndrome
Dg	Durchgang
ED	Encephalomyelitis Disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
Fasc	Fasciculus
FDR	False Discovery Rate
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Ig	Immunglobulin
inf	inferior
MRS	MRT-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NAWM	Normal Appearing White Matter
PASAT	Paced Auditory Serial-Addition Task
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SD	Standardabweichung
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
sup	superior
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VLBM	Voxel-based Lesion Behavior Mapping
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WMS-R	Wechsler-Memory Scale Revised
ZNS	zentrales Nervensystem
ZS	Zahlenspanne

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der MS

Die Multiple Sklerose (MS), auch als Encephalomyelitis Disseminata (ED) bezeichnet, ist eine chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Prävalenz liegt weltweit bei etwa 1,2 Millionen Menschen. Das Erkrankungsrisiko ist auf der nördlichen Halbkugel deutlich erhöht, fällt zum Äquator hin ab und steigt in südlicher Richtung erneut an. In Deutschland geht man von einer Prävalenz von ca. 100/100.000 Menschen aus. Die MS stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des frühen und mittleren Erwachsenenalters dar (Wiethölter, 2006). Neben Schlaganfällen, ist sie die Erkrankung, die am häufigsten zu einer lang andauernden Behinderung des Nervensystems führt. Mit einem Verhältnis von 1,9-3,1 zu 1,0 (Frauen/Männer) weist die MS eine deutliche Geschlechtspräferenz auf. Der weitere klinische Verlauf der Erkrankung zeigt hingegen keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Als ursächlich wird eine Verbindung zwischen dem Hormonstatus und der Induktion einer Immundisposition bei Frauen diskutiert (Schwendimann & Alekseeva, 2007). Nach heutigen Erkenntnissen ist die MS noch nicht heilbar, der Krankheitsverlauf lässt sich jedoch durch Medikamente günstig beeinflussen. Die Therapieziele sind hierbei, das Vorbeugen weiterer Krankheitsschübe, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und die Stabilisierung der funktionellen Einschränkung auf möglichst niedriger Beeinträchtigungsstufe. Möglicherweise entstehen die kognitiven Defizite bei MS-Patienten schon bevor die ersten klinischen Ausfälle fassbar werden. Gerade deshalb ist eine frühzeitige Therapieintervention bei MS-Patienten von entscheidender Bedeutung. Ziel ist es dabei, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu erkennen und den Patienten eine auf ihre individuell auftretenden Defizite optimal abgestimmte Therapieoption anbieten zu können.

Es sei hier noch kurz darauf hingewiesen, dass in dieser Arbeit mit der männlichen Anredeform „Patient“ immer beide Geschlechter, männlich und weiblich, gemeint sind.

1.2 Ätiologie, Diagnosestellung und Symptome der MS

Die Ätiologie der MS kann bislang trotz intensiver Forschung nicht genau erklärt werden. Es besteht die Annahme, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung mit durch autoreaktive T-Lymphozyten vermittelten Immunreaktionen handelt (Hartung et al., 2004). Die primäre Autoimmunentzündung führt zu einer sekundären Demyelinisierung, also einer Zerstörung der Myelinscheiden. Weiterhin kommt es zur Schädigung der Axone mit zunehmender Neurodegeneration (Bjartmar & Trapp, 2003). Die Entzündungsherde können überall im Nervensystem entstehen und bleiben nach Abheilung als sogenannte Plaques oder Narben bestehen. Dadurch erklärt sich auch der Name MS, was übersetzt viele Vernarbungen bedeutet. Des Weiteren scheinen Umweltfaktoren, zum Beispiel virale Erreger, mit denen das Immunsystem während seiner Ausreifung konfrontiert wird, bei entsprechender genetischer Disposition eine wichtige Rolle zu spielen. So konnte durch Studien gezeigt werden, dass bei Einwanderern, die aus Regionen mit hoher MS-Prävalenz stammen und nach der Pubertät ausgewandert sind, es häufiger zum Auftreten einer MS kommt als bei den Einheimischen. In der Zwillingsforschung ist bei eineiigen Zwillingen von einer Konkordanz von über 30% auszugehen. Bei zweieiigen Zwillingen ist das Risiko immer noch um fünf Prozent erhöht und Kinder eines an MS erkrankten Elternteils haben ein doppelt- bis dreifacherhöhtes Risiko ebenfalls an MS zu erkranken (Dyment et al., 2004). Ein Gegenargument für die Vermutung, die MS könne direkt über eine Infektion übertragen werden, lieferten Ebers et al. (1995). Diese Adoptionsstudie konnte zeigen, dass Kinder, die früh adoptiert wurden und deren Familienmitglieder später an MS erkrankten, kein erhöhtes Risiko trugen, selbst an MS zu erkranken. Es führt nicht nur ein alleiniger Faktor zur Entstehung der MS, sondern, je nach vorliegenden Genen, Virusinfektionen, Lebensstil, Umwelt- und Ernährungsfaktoren, ist das Zusammenspiel mehrerer Faktoren für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich.

Zur Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung der Erkrankung zählen routinemäßig die Magnetresonanztomographie (MRT)-Leitlinien nach Diener et al. (2008). In der Bildgebung zeigen sich typischerweise bei T2 gewichteten Aufnahmen hyperintense, bei T1 gewichteten Aufnahmen hypointense Läsionen („black holes“) und Kontrastmittel aufnehmende Herde. Seit 2001 gibt es die „McDonald-Kriterien der MS“, die jeweils 2005 und 2010 revidiert und erneut veröffentlicht wurden. Diese Kriterien beruhen auf dem Nachweis der räumlichen und zeitlichen Dissemination

der Läsionen im MRT (Polman et al., 2011). Unter zeitlicher Dissemination versteht man den gleichzeitigen Nachweis asymptomatischer Kontrastmittel anreichernder Läsionen und nicht anreichernder Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt oder die Feststellung einer neu aufgetretenen Läsion zu einer beliebigen Zeit verglichen mit einer früheren Aufnahme oder ein erneuter klinischer Schub. Die räumliche Dissemination erfordert den Nachweis von mindestens einer Läsion in zwei von vier folgenden anatomischen Regionen: infratentoriell (Hirnstamm oder Cerebellum), juxtakortikal, periventrikulär oder spinal. Auch die Anzahl bisheriger Schübe und objektiv nachweisbarer Läsionen gehen in die McDonald-Kriterien ein (Polman et al., 2011).

Die MRT hat in der Diagnosestellung gegenüber anderen Untersuchungsmethoden einen großen Vorteil. Sie kann bereits Veränderungen zeigen noch bevor ein MS-Patient überhaupt Beschwerden hat.

Des Weiteren zählen zur Diagnosestellung einer MS sowohl die objektiven klinischen Befunde, als auch die Verwendung unterstützender und bestätigender paraklinischer Untersuchungen. Zum Beispiel lassen sich im Liquor eine Pleozytose und Antikörper wie Immunglobulin G (Ig G) nachweisen. Bei einer MS ist in 80% der Fälle eine intrathekale Erhöhung des Ig G nachweisbar, in über 90% zeigt sich oligoklonales Ig G. Diese oligoklonalen Banden sind unspezifisch, jedoch stehen sie im Frühstadium der MS in Zusammenhang mit einer ungünstigeren Prognose (McDonald et al., 2001). Durch die Demyelinisierung und axonale Schädigung kann es zu Funktionsstörungen in den Bereichen Visus, Okulomotorik, Motorik, Sensibilität, Koordination und Vegetativum kommen. In den Ableitungen der visuell und somatosensorisch evozierten Potentiale kommt es durch die Demyelinisierung zur Verlängerung der Latenzzeiten. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann auch die Amplitude durch axonale Schädigung verringert sein, wenn die Anzahl der Nervenfasern sinkt.

Die MS ist eine Multisystemerkrankung mit häufig vielschichtigen und komplexen Symptomen. In den meisten Fällen beginnt die MS schubförmig mit Parästhesien, Paresen und Koordinationsstörungen. So fühlen sich beispielsweise Arme oder Beine taub an oder kribbeln. Zu einem späteren Zeitpunkt kommt es häufig zur Ausbildung einer Spastik. Ein weiteres Frühsymptom bei MS-Patienten ist das Nackenbeugezeichen nach Lhermitte. Dabei spürt der Patient beim passiven Vorbeugen des Kopfes ein unangenehmes, meist elektrisierendes, vom Nacken her ausstrahlendes Gefühl. Auch das Utthoff-Phänomen ist kennzeichnend für die MS. Es kommt dabei zur vorübergehenden Verschlechterung der Sehschärfe oder im weiteren Sinne zur Verschlechterung neurologischer MS-Symptome unter erhöhter körperlicher Belastung oder erhöhten Außentemperaturen.

Eine häufig mit MS in Verbindung stehende Erkrankung ist die Optikusneuritis. 40%

der Patienten, die an einer Optikusneuritis leiden, erkranken innerhalb von sieben Jahren an MS. Die Sehnervenentzündung stellt somit ein häufiges Frühsymptom der MS dar und bedarf weiterer Diagnostik. In 75% der Fälle weisen MS-Patienten Symptome an den spinocerebellären Bahnen oder dem Cerebellum auf, was sich zu- meist in einer Ataxie äußert. Die Charcot-Trias, ebenfalls MS-typisch, geht einher mit Nystagmus, skandierender Sprache und Intentionstremor.

Die Symptome einer MS sind oft sehr unspezifisch. Bei vielen Patienten, die an einer MS erkrankt sind, lassen sich die neurologischen Befunde nicht auf eine beschriebene Läsion in einer Hirn- oder Rückenmarksregion zurückführen und bereiten Schwierigkeiten bei der Diagnostik (Bjartmar & Trapp, 2001). Vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung vergehen im Durchschnitt 3,4 Jahre (Diener & Weimar, 2012).

1.3 MS-Typen und Prognose

Eine Einteilung der MS in verschiedene Typen ist anhand des Verlaufsmusters möglich, gelegentlich kommt es jedoch auch zu Übergängen zwischen den unterschiedlichen Verläufen. Der häufigste Typ, der bei 85% der Fälle auftritt, ist die schubförmig remittierende Form (RRMS; engl.: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) (Thompson et al., 1997). Dabei lassen sich einzelne Schübe abgrenzen, welche sich vollständig, teilweise aber auch nur unvollständig zurückbilden. Ein Schub ist definiert als akut auftretende neurologische Ausfälle, welche für mindestens 24 Stunden anhalten. Die Symptome lassen sich nicht durch eine Infektion oder Änderung der Körpertemperatur erklären. Das Zeitintervall zum vorausgegangenen Schub beträgt ungefähr 30 Tage. Zu den häufigsten neurologischen Ausfällen zählen dabei distal betonte Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen mit Diplopie, Artikulations- und Koordinationsstörungen. Häufig beginnt die Erkrankung zunächst mit einem isolierten Symptom in Abhängigkeit von der Lokalisation des aktiven Entmarkungsherde. Dies bezeichnet man als klinisch isoliertes Syndrom (CIS; engl.: Clinically Isolated Syndrome). Nach mehreren Jahren findet bei den meisten Patienten eine Progression mit oder ohne Schübe statt. Dies wird als sekundär progredienter Typ (SPMS; engl.: Secondary Progressive Multiple Sclerosis) bezeichnet. Es treten im Verlauf vereinzelte Schübe auf. Insgesamt zeigt sich eine schleichende Verschlechterung der Symptome. Etwa 15% verlaufen ohne erkennbare Krankheitsschübe, allerdings verschlechtern sich die Symptome zunehmend. Dies wird als primär progredienter Typ (PPMS; engl.: Primary Progressive Multiple Sclerosis) bezeichnet. Bei diesem Typ

stehen spinale Symptome im Vordergrund und die Erkrankung schreitet deutlich rascher voran, als dies beim schubförmigen Verlauf der Fall ist (Murray, 2006). Nach einer Studie von Ozakbas et al. (2012) ist die Prognose der MS umso schlechter, je früher sie sich manifestiert. Es wurden Patienten untersucht, die teilweise in jungen Jahren und teilweise erst in höherem Lebensalter an MS erkrankten. Die Studie erfolgte unter Betrachtung der klinischen Manifestation anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Die Lebenserwartung von MS-Patienten richtet sich nach der Verlaufsform und dem Manifestationsalter.

Die meisten MS-Patienten sterben an Komplikationen wie Sepsis oder Pneumonie. Es ist äußerst wichtig, bereits erste Anzeichen der Erkrankung zu erkennen und so früh wie möglich therapeutisch vorzugehen, um das Voranschreiten der Erkrankung hinauszuzögern beziehungsweise (bzw.) zu verhindern.

1.4 MS und Kognition– bisherige Forschungsergebnisse

In den letzten zwanzig Jahren haben zahlreiche Studien neben den neurologischen Symptomen auch kognitive Störungen bei Patienten mit MS beschrieben. Kognition ist dabei ein Sammelbegriff für verschiedene Leistungen wie Wahrnehmen, Erkennen, Denken, Vorstellen, Erinnern, Planen und Urteilen (Engel et al., 2005). Bis zu 65% der MS-Patienten leiden unter Störungen im Bereich der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen und es treten gehäuft Depressionen, Müdigkeit (Fatigue Syndrom) und Abgeschlagenheit auf (Rao et al., 1991a). Das Fatigue Syndrom besitzt eine hohe Prävalenz und stellt ein Gefühl der Erschöpfung, Abgeschlagenheit und Ermüdung dar. Beschreibt man die Häufigkeit kognitiver Störungen bei den verschiedenen MS-Typen, steigt sie von 25% bei einem CIS, über 40% bei schubförmiger MS und auf mehr als 80% beim SPMS Typ (Potagas et al., 2008). Von verschiedenen Autoren wird berichtet, dass kognitive Defizite eine der ersten oder zumindest eine sehr frühe Beeinträchtigung im Krankheitsverlauf der MS darstellen (Amato et al., 1995; Gadea et al., 2004). Ebenfalls kann es zu Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen oder der visuell-räumlichen Wahrnehmung kommen (Hoffmann & von Cramon, 2007; Sartori & Edan, 2006; Tekok-Kilic et al., 2006). Diese Störungen haben sowohl negative Auswirkungen auf das Berufsleben, als auch im sozialen Bereich und beeinträchtigen somit stark die Lebensqualität der Patienten. Nach Schultheis et al. (2001) haben kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten im Vergleich zu gesun-

den Menschen oder unbeeinträchtigten MS-Patienten ein erhöhtes Unfallrisiko im Straßenverkehr. Nicht vernachlässigt werden sollte zudem der Aspekt, dass die Erstmanifestation einer MS meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftritt und somit in die Phase des Berufs- und Familienaufbaus fällt. Rao et al. (1991b) berichten, dass kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten seltener berufstätig sind, weniger soziales Engagement zeigen, über mehr sexuelle Dysfunktionen berichten und mehr Probleme in der routinemäßigen Haushaltsführung haben als kognitiv unbeeinträchtigte Patienten.

In einigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem gesamten Läsionsvolumen und der Schwere der Erkrankung, die durch Erhebung des Expanded Disability Status Scale (EDSS, s. Kapitel 2.3.4) erfasst wurde, untersucht. Hierbei ergaben sich jedoch nur geringe Korrelationen (Miki et al., 1999; Molyneux et al., 1998; Nijeholt et al., 1998). Durch Miller et al. (1998) konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen und dem gesamten Läsionsvolumen größer war als für die Gesamtwerte aus klinischen Skalen. Hierbei wurde das Läsionsvolumen mit konventionellen MRT-Verfahren erhoben und als Maß für die körperliche Beeinträchtigung diente beispielsweise der EDSS (Rovaris et al., 1998; Comi et al., 1999; Nocentini et al., 2001). Bisherige Studien haben sich vor allem mit möglichen Zusammenhängen zwischen MRT-Parametern von Läsionsvolumen, Ventrikelgröße und den Leistungen in neuropsychologischen Testverfahren beschäftigt (Rovaris et al., 1998; Nocentini et al., 2001; Benedict et al., 2004, 2006). Ein Problem hierbei ist die Heterogenität der Studien und die daraus resultierenden Interpretationsschwierigkeiten, die kaum klare Schlussfolgerungen erlauben. Zum Beispiel finden Rovaris und Mitarbeiter in ihrer Studie mit MS-Patienten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den T1-gewichteten Läsionen und dem Vorhandensein neuropsychologischer Schädigungen. Hingegen berichten Benedict et al. (2006) von einer Übereinstimmung zwischen den Schädigungen auf neuropsychologischer Ebene und dem Volumen des Neokortex, insbesondere der Größe des dritten Ventrikels.

Im letzten Jahrzehnt kam es zu einer Weiterentwicklung, die darin besteht, die Beziehung zwischen kognitiven Defiziten und der Läsionslokalisation zu untersuchen. Hierbei wird unterschieden, ob es sich um eine global kognitive Beeinträchtigung handelt oder ob die Folge der umschriebenen Läsion eine kognitive Teilleistungsstörung aufweist. Trotz häufig ausgedehnter Läsionen in der weißen Substanz, ist das Auftreten klassischer Diskonnektionssyndrome, wie beispielsweise einer Leitungsaplasie, eher ungewöhnlich. Jedoch gibt es zahlreiche Korrelationen zwischen der Lokalisation von Hirnläsionen und neuropsychologischen Defiziten (Anzola et al., 1990;

Miki et al., 1998; Comi et al., 1999; Sperling et al., 2001). In vielen dieser Studien sind Bildgebungen der Patienten angefertigt und anschließend verglichen worden. Diese Gruppenvergleiche gestalten sich jedoch schwierig, da jedes Gehirn eine individuelle Form und Größe aufweist. Durch neuere Methoden ist es möglich, Gruppenvergleiche präziser durchzuführen, indem die Bildgebungen der jeweiligen Person zunächst an einen standardisierten Raum angepasst werden, um diese anschließend in derselben Größenordnung mit anderen vergleichen zu können. Zwischenzeitlich wurden neue statistische Analysen zur Bearbeitung von MRT-Parametern entwickelt, vor allem, um Zusammenhänge zwischen der Lokalisation von Hirnläsionen und einer dichotomen oder kontinuierlichen Variablen nachzuweisen. Dieses sogenannte Voxel-basierte Läsions-Verhaltensmapping (VLBM; engl.: Voxel-based Lesion Behavior Mapping) errechnet die jeweiligen statistischen Parameter für jeden Voxel und erlaubt somit eine sehr gute räumliche Auflösung (Brett et al., 2001). Dieses Verfahren wurde von Charil et al. (2003) eingesetzt, um den Zusammenhang zwischen den Läsionslokalisationen und den neurologischen Einschränkungen bei Patienten mit MS zu untersuchen. Dabei kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Läsionen der präfrontalen sowie der parieto-temporo-okzipitalen weißen Substanz beider Hemisphären und dem vom Arzt subjektiv beurteilten Grad der kognitiven Beeinträchtigung gezeigt werden. Allerdings werden in dieser Studie keine neuropsychologischen Testverfahren angewandt, um diese Einschränkungen genauer zu untersuchen. Die Vergleichbarkeit zu anderen Resultaten wird dadurch erschwert. Ebenfalls mit der VLBM Analyse und dem Jülich Atlas beschäftigte sich eine Studie von Karnath et al. (2009) mit 140 Schlaganfallpatienten, diese wurden über einen Zeitraum von sieben Jahren rekrutiert. Darunter waren 78 Patienten mit Neglect, einer Störung der Aufmerksamkeit, die sich klinisch darin zeigt, dass der Betroffene eine Hälfte seines Körpers bzw. seiner Umgebung vernachlässigt oder nicht mehr wahrnimmt, und 62 Kontrollpatienten ohne Neglect. Mithilfe der VLBM und dem Jülich Atlas konnten anatomische Schädigungen ausgemacht werden, die durch den Schlaganfall verursacht wurden und typischerweise mit Neglect einhergehen. Durch die VLBM ist es ermöglicht worden, Zusammenhänge zwischen Läsionsgebieten und neuropsychologischen Störungen aufzudecken. Vellinga et al. (2009) untersuchten in einer retrospektiven Studie 325 MS-Patienten auf einen Zusammenhang zwischen dem VLBM und dem EDSS sowie dem MSFC nach Fischer et al. (1999). Die Lokalisationen der periventrikulären Läsionen korrelierten signifikant mit Beeinträchtigung und Krankheitsdauer. Dem EDSS-Gesamtscore konnten keine genauen Läsionslokalisationen zugeordnet werden. Eine weitere Arbeitsgruppe, die sich mit dieser Art von Analyse auseinandersetzte, waren Kincses et al. (2011). Es handelte sich dabei

um eine Studie mit 121 Patienten, bei denen eine MRT (T2) durchgeführt wurde. Zudem wurden die kognitiven Fähigkeiten getestet und es erfolgte eine Läsionsanalyse. Es wurde über eine Korrelation zwischen dem EDSS und den bilateralen periventrikulären Läsionslokalisationen berichtet, sowie über weitere Assoziationen spezifischer Läsionslokalisationen mit MS-Symptomen.

Es gibt auch Studien, die darlegen, wie wichtig es ist, sich mit den kognitiven Defiziten bei MS-Patienten auseinanderzusetzen und die genaue Ätiologie zu erforschen, damit sinnvolle Therapiemaßnahmen ergriffen werden können (Shatil et al., 2010).

1.5 Zielsetzung

In bisherigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem gesamten Läsionsvolumen und dem Auftreten von neuropsychologischen Defiziten nachgewiesen werden. Die Schlussfolgerungen von Studien mit traditionellen Läsionsanalysen sind aus den bereits geschilderten Gründen begrenzt. Ziel unserer Studie ist es, diesen Zusammenhang mittels standardisierter neuropsychologischer Testverfahren zu Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit und der Methode des VLBM genauer zu analysieren. Die Gedächtnisfunktionen wurden dabei in verbales und visuelles Arbeitsgedächtnis, Kurz- und Langzeitgedächtnis unterteilt. Es sollen mögliche Zusammenhänge zwischen anatomisch geschädigten Arealen und dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung ermittelt werden. Das VLBM ermöglicht es, das Auftreten neuropsychologischer Defizite kritischen anatomischen Arealen zuzuordnen und gewährleistet eine hohe statistische Genauigkeit. Es stellt sich nun die Frage, ob sich kognitive Defizite bei MS-Patienten auf anatomisch geschädigte Areale zurückführen lassen und inwiefern sich Größe und Läsionsvolumen auf die neuropsychologischen Funktionen auswirken.

Unsere Studie der Abteilung „Kognitive Neurologie“ des Universitätsklinikums Tübingen dient dazu, die mit den Läsionen einhergehenden funktionellen und kognitiven Beeinträchtigungen rechtzeitig zu erkennen, um ihnen entsprechend vorbeugen und entgegenwirken zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die 28 Studienteilnehmer sind Patienten des Universitätsklinikums Tübingen, bei denen die sichere Diagnose einer RRMS oder SPMS anhand der McDonald-Kriterien mit räumlicher und zeitlicher Dissemination gestellt wurde. Von den ursprünglichen 29 Probanden wurde ein Patient ausgeschlossen, da der Verdacht auf eine MS nach dem MRT nicht bestätigt wurde. Die Probanden wurden schriftlich und persönlich über Ziel und Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis an der Studie teilzunehmen.

Durch die Ethikkommission erfolgte eine eingehende Überprüfung der kompletten Studie und dem Ethikantrag wurde stattgegeben.

Wie Tabelle 2.1 zeigt, setzt sich das Patientenkollektiv aus 18 Frauen und 10 Männern zusammen. Das Durchschnittsalter liegt bei 41 Jahren, der jüngste Patient ist 21, der älteste Patient ist 59 Jahre alt. Die Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose bis zum Untersuchungszeitpunkt liegt zwischen 10 Monaten und 18 Jahren. Im Durchschnitt beträgt sie 7,5 Jahre. Bei 25 Patienten liegt der RRMS- und bei 3 Patienten der SPMS-Typ vor. Die Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung erfolgt mit dem EDSS und liegt zwischen 0 und 6, bei einem durchschnittlichen Wert von 2,14. Der durchschnittliche Anteil der Schädigung an der kompletten Hirnsubstanz liegt bei der Patientenpopulation bei 0,8% mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 3\%$. 26 der Patienten sind Rechtshänder, 2 Patienten sind Linkshänder.

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie gelten Verletzungen oder Erkrankungen der Augen, ein schubförmiger Verlauf der MS innerhalb der letzten acht Wochen und Hinweise auf psychiatrische oder neurologische Erkrankungen wie Epilepsie, bipolare Störungen, Angststörungen, Schizophrenie und psychotische Störungen. Außerdem schließt eine aktuelle Medikation der Probanden unter Natalizumab (Tysabri[®]) von der Studie aus. Laffaldano et al. (2012) konnten in ihrer Studie einen positiven Effekt von Natalizumab auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten bei MS-Patienten nachweisen.

Tabelle 2.1: Studienpopulation

Gesamtzahl (n)	28
Frauen	18
Männer	10
Alter in Jahren (Mittelwert)	21-59 (41)
Erkrankungsdauer in Jahren (Mittelwert)	0-18 (7,5)
MS Typ	
RRMS	25
SPMS	3
EDSS (Mittelwert)	0-6 (2,14)
Läsionsvolumen in Prozent	0,8 ± SD 3

RRMS = Relapsing Remitting Multiple Sclerosis , SPMS = Secondary Progressive Multiple Sclerosis, EDSS = Expanded Disability Status Scale, SD = Standardabweichung.

Für die MRT gelten die allgemein bekannten Ausschlusskriterien wie Herzschrittmacher, Metallprothesen oder implantierte magnetische Metallteile, das Tragen einer festen Zahnsperre, Akupunkturnadeln, Insulinpumpe, Intraport, sowie die Spirale bei Frauen. Des Weiteren wurden Personen mit bekannter Klaustrophobie, Minderjährige oder einwilligungsunfähige Probanden sowie Schwangere von der Studie ausgeschlossen.

2.2 Untersuchungsablauf

Die Probanden werden morgens zur Untersuchung einbestellt. Zunächst erfolgt die kernspintomographische Untersuchung und anschließend die neuropsychologischen Testverfahren. Die Testverfahren werden bei jedem Probanden in derselben Abfolge durchgeführt. Nach einer kurzen Anamnese zum bisherigen Krankheitsverlauf wird der MSFC durchgeführt, um den Schweregrad der Beeinträchtigung durch die Erkrankung einzuschätzen. Dieser setzt sich aus drei Komponenten zusammen: dem Timed 25-Foot Walk, dem 9-Hole Peg Test und dem Paced Auditory Serial-Addition Task (PASAT, s. Kapitel 2.3.1). Anschließend wird der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; s. Kapitel 2.3.2) durchgeführt. Es folgt die Zahlen- und Blockspanne aus der Wechsler-Memory Scale Revised (WMS-R; s. Kapitel 2.3.3). Danach finden der Bells und der Letter Cancellation Test nach Gauthier et al. (1989), der Subtest „Neglect“ aus der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann & Fimm, 1989, 1993, 1994) und der Edinburgh Handness Inventory statt. Zur Testung des semantischen und phonematischen Gedächtnis

werden die Untertests Tiere und P-Wörter durchgeführt und der Beck Depression Inventory zur Ergründung einer eventuell vorhandenen depressiven Symptomatik und dessen Schwere (Beck et al., 1961).

Nach einer zeitlichen Verzögerung von 15-30 Minuten zum ersten Durchgang des VLMT erfolgt der abschließende Durchgang des VLMT. Insgesamt dauert die neuropsychologische Untersuchung in etwa 1,5 Stunden. Abschließend wird der EDSS-Score (s. Kapitel 2.3.4) durch einen Arzt erhoben.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Gedächtnisleistungen bei MS-Patienten und wertet den VLMT, die Zahlen- und Blockspanne der WMS-R aus. Ferner werden der EDSS sowie der PASAT als klinische Hintergrundinformation benutzt. Letztere Daten sind zum selben Zweck bei einer weiteren Doktorarbeit benutzt worden. Diese andere Doktorarbeit beinhaltet zusätzlich die TAP, den Beck Depression Inventory, den Handeness Inventory, den Bells und Letter Cancellation Test.

2.3 Neuropsychologische Untersuchung

2.3.1 Paced Auditory Serial-Addition Task

Der von Gronwall (1977) beschriebene PASAT (Zahlenadditionstest) erfasst die Geschwindigkeit und Verarbeitung auditiv aufgenommener Informationen. Über ein Tonbandgerät werden 60 einstellige Zahlen vorgesprochen. Zwischen zwei Zahlen gibt es eine Pause von drei Sekunden, in dieser Zeit soll der Proband die an zweiter Stelle genannte Zahl zur ersten addieren und das Ergebnis laut nennen. Es wird die jeweils nächste Zahl mit der vorherigen zusammengerechnet. Zum Beispiel muss bei der Zahlenabfolge 5, 4, 7, 2 vom Proband die Summe 9, 11, 9 genannt werden. Es sind maximal 60 richtige Antworten möglich, pro richtige Antwort erhält der Proband einen Punkt. Dieser Test liefert Informationen über das Arbeitsgedächtnis, die Konzentrationsfähigkeit und die Rechenfertigkeit.

2.3.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der VLMT (Helmstaedter et al., 2001) dient zur Überprüfung von Gedächtnisleistungen und besteht aus einer Lern-, Interferenz- und Wiedererkennungsliste. Lern- und Interferenzliste setzten sich jeweils aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammen. Die Wiedererkennungsliste enthält alle Wörter, die in den ersten beiden

Listen vorkommen und weitere 20 Wörter, die semantische und phonetische Ähnlichkeit zu den Wörtern der ersten Liste aufweisen.

Durchführung: Zunächst erfolgt die Lernphase, wobei in fünf Durchgängen jeweils alle 15 Wörter in derselben Reihenfolge vom Untersucher vorgelesen werden. Danach sollen alle erinnerten Wörter von der Versuchsperson wiedergegeben werden. Die Reihenfolge spielt dabei keine Rolle.

Ist die Lernphase beendet, wird die Interferenzliste einmal vorgelesen und abgefragt. Nun erfolgt ohne erneute Präsentation der Wörter ein weiterer freier Abruf der Lernliste und ein vorläufiges Ende des Tests.

Nach einer zeitlichen Verzögerung von etwa 20-30 Minuten wird die Lernliste noch einmal abgefragt, ohne die Wörter erneut vorzulesen. Schließlich wird mit Hilfe der Wiedererkennungsliste und Ja-Nein-Antworten überprüft, welche Wörter aus der Lernliste von der Versuchsperson wiedererkannt werden.

In der Auswertung sind folgende Aspekte wichtig: Die Summe der Durchgänge eins bis fünf entspricht der Reproduktionsleistung, bzw. der unmittelbaren Gedächtnis- oder Merkspanne. Die Subtraktion von Durchgang (Dg) 5-7 spiegelt die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis wieder. Der Dg W-F berechnet die Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter, abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler, und zeigt die korrigierte Wiedererkennungslleistung an.

2.3.3 Zahlenspanne und Blockspanne aus der Wechsler-Memory Scale Revised

Diese beiden Untertests des WMS-R (Härting et al., 2000) dienen zur Prüfung des unmittelbaren verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnisses.

Die Zahlenreihen werden der Versuchsperson vom Versuchsleiter vorgelesen, die diese dann unmittelbar wiedergibt. Zunächst wird mit dem Zahlennachsprechen vorwärts begonnen. Dieser Test setzt sich aus Zahlenreihen zusammen, die jeweils aus drei bis acht Ziffern bestehen. Man beginnt mit der aus drei Ziffern bestehenden Reihe und nimmt im Verlauf jeweils eine weitere Ziffer dazu. Der Test wird beendet, wenn zweimal hintereinander die Reihenfolge mit der gleichen Anzahl an Ziffern falsch wiedergegeben wird. Pro richtige Zahlenfolge erhält man einen Punkt. Es können maximal 24 Punkte erreicht werden.

Anschließend erfolgt die Testung der visuellen Merkspanne durch die Blockspannen. Der Test besteht aus den zwei Teilen „Blockspanne vorwärts“ und „Blockspanne

rückwärts“. Bei der Blockspanne vorwärts werden dem Probanden auf einem Blockspannenbrett Zahlenfolgen zunehmender Länge gezeigt, die dieser dann im direkten Anschluss wiederholen soll. Treten in beiden Folgen gleicher Länge Fehler auf, wird der Test beendet. Bei der „Blockspanne rückwärts“ muss der Proband die Folgen in genau umgekehrter Reihenfolge nachfahren. Pro richtige Blockspanne erhält man einen Punkt. Es gibt sieben Durchgänge zur „Blockspanne vorwärts“ und sechs zur „Blockspanne rückwärts“. Es können maximal 26 Punkte für die Blockspanne erreicht werden.

2.3.4 Expanded Disability Status Scale

Der EDSS ist eine nach Kurtzke (1983) entwickelte Leistungsskala, die Auskunft über den Grad der Behinderung eines MS-Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung gibt. Die Skala reicht von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod infolge von MS) in 0,5er Schritten. Eine grobe Einteilung des EDSS-Scores lautet. Ein EDSS-Score von 0,0 bis 3,5 spricht für einen uneingeschränkt gehfähigen MS-Patienten. Von 4,0 bis 6,5 tritt eine zunehmende Einschränkung der Gehstrecke auf. Bei 7,0 und 7,5 ist der Patient bereits auf den Rollstuhl angewiesen. Bei 8,0 bis 9,5 bettlägrig und bei 10,0 erfolgte der Tod durch MS.

Die Ermittlung des Grades der EDSS bezieht sich auf die Untersuchungsergebnisse der funktionellen Systeme durch den Arzt. Dabei wird der Patient auf Paresen in Hinblick auf Pyramidenbahnläsionen untersucht. Bei Kleinhirn- und Hirnstammläsionen achtet man insbesondere auf Ataxie, Tremor, Sprach- und Schluckstörungen. Zudem werden Blasen- und Mastdarmfunktion, Sensibilitätssinn, Sehfunktionen und zerebrale Funktionen wie Wesensveränderungen und Demenz in den EDSS mit eingeschlossen. Der EDSS liefert wichtige Informationen über den Verlauf und die Entwicklung der Erkrankung.

2.4 Läsionsanalyse

2.4.1 MRT-Parameter

Die kernspintomographische Untersuchung erfolgt an einem klinischen 3 Tesla Ganzkörpertomographen (Tim Trio, Siemens, Erlangen) mit einer 32-Kanal-Kopfspule. Zur anatomischen Korrelation wird eine sagittal akquirierte T1 gewichtete 3D-

MPRAGE mit folgenden Parametern verwendet: TR 2300 ms, TE 2,92 ms, TI 1100 ms, Flipwinkel 8° , Field of view $256 \times 256 \text{ mm}^2$, 176 Schichten mit einer 1 mm isotropen Auflösung. Zur optimalen Charakterisierung der Art, Lokalisation und Anzahl der Läsionen wird eine T2 gewichtete 3D-TSE-Sequenz mit variablem Flipwinkel verwendet. Die Auflösung und Lokalisation ist identisch mit der T1-MPRAGE. Die weiteren Parameter sind folgende: TR 34200 ms, TE 424 ms und Schichtanzahl 192. Im Rahmen der Untersuchung ist kein Kontrastmittel verabreicht worden.

2.4.2 Voxel-basiertes Läsions-Verhaltensmapping

Die Methode des VLBM ermöglicht es, Gruppenvergleiche zu verbessern, indem die Bildgebungen der jeweiligen Personen zunächst an einen standardisierten Raum angepasst werden. Anschließend können die Bildgebungen in einer normalisierten Größenordnung miteinander verglichen werden und in ein gemeinsames räumliches Bezugssystem gesetzt werden. Das VLBM errechnet die jeweiligen statistischen Parameter für jedes Voxel und erlaubt eine sehr gute räumliche Auflösung (Rorden & Brett, 2000). Die kleinste als Läsion darstellbare Einheit entspricht einem Voxel (Bildpunkt). Unter Verwendung der kostenlos erhältlichen MRIcron Software (Rorden et al., 2007; Rorden, 2011), werden die Läsionen zunächst manuell durch die Doktorandin in die T2-gewichtete Sequenz eingezeichnet. Die Überprüfung auf Vollständigkeit der eingezeichneten Läsionen erfolgt in unserer Studie durch einen neurologischen Oberarzt. Im Rahmen der vorliegenden Studie werden nur Läsionen im Bereich des Großhirns berücksichtigt. Als Template benutzen wir Template ch2.nii.gz der MRIcron Software. Das Ursprungsbild und die dazugehörige Läsionsmaske werden mit SPM5 (SPM5, 2011) co-registriert und normalisiert. Nach Brett et al. (2001) erfolgt die Ermittlung der Transformationsparameter anhand einer „cost-function-Maskierung“. Bei der Maskierung werden die Läsionsareale aus dem Normalisierungsprozess ausgeschlossen. Das geschädigte Areal würde anderenfalls stark vom später erstellten Template abweichen und zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Dieses Verfahren ist der alleinigen Normalisierung überlegen. Um den statistischen Zusammenhang zu bewerten, erfolgt die VLBM-Analyse mit Bonferroni-Korrektur und der sogenannten „False Discovery Rate“ (FDR). Dieses Verfahren dient dazu, die bei den vielen statistischen Vergleichen zufällig als positiv bewerteten Werte herauszufiltern.

2.4.3 Subtraktionsanalyse der grauen Substanz

Im Falle eines Nullresultats bei der VLBM, wird eine Subtraktionsanalyse gemäß Rorden & Karnath (2004) durchgeführt. Eine Subtraktionsanalyse dient dazu, Patienten mit einer bestimmten Störung mit Patienten zu vergleichen, die diese Störung nicht aufweisen und ermöglicht es bereits kleine Unterschiede festzustellen. Das zugehörige Ergebnis wird farbcodiert dargestellt und zeigt für jedes Voxel, das in beiden Gruppen eine Läsion nachweist, eine relative Häufigkeit des Vorliegens einer Läsion in der auffälligen Patientengruppe abzüglich der relativen Häufigkeit des Vorliegens einer Läsion in der unauffälligen Patientengruppe. Positive Prozentwerte weisen darauf hin, dass dieses Voxel häufiger in der auffälligen Patientengruppe geschädigt ist. Negative Prozentwerte zeigen an, dass dieses Voxel häufiger in der unauffälligen Patientengruppe geschädigt ist. In unserer Studie ist das Überlappungsbild der Gruppe der 10 Patienten mit den jeweils niedrigsten neuropsychologischen Testergebnissen abzüglich des Überlappungsbildes der Gruppe der 10 Patienten mit den jeweils höchsten Ergebnissen. Dabei sind die Ergebnisse die festgestellten Läsionen und die Bilder zeigen die Abbildungen der Ergebnisse. Die Patienten mit niedrigen Testergebnissen entsprechen den „auffälligen Patienten“ und die mit den hohen Testergebnissen den „unauffälligen Patienten“. Fortan werden in dieser Arbeit die Begriffe „auffällig“ und „unauffällig“ verwendet. Die zweite Subtraktionsanalyse ist eine Subtraktion zweier Subtraktionsplots. Der EDSS spiegelt die allgemeine Beeinträchtigung wieder und könnte die anderen neuropsychologischen Testverfahren beeinflussen. Um diese Beeinflussung zu vermeiden, wird von den Subtraktionsplots jedes neuropsychologischen Testverfahrens der Subtraktionsplot des EDSS abgezogen.

2.4.4 Abgleich der weißen Substanz mit dem Jülich Atlas

Im letzten Schritt erfolgt ein Abgleich der statistischen Daten mit dem histologischen Jülich Atlas (Eickhoff et al., 2005). Ziel ist dabei, die Läsionen den entsprechenden anatomischen Faserbahnen zuzuordnen und den prozentualen Anteil der jeweiligen Faserbahnen an der Schädigung zu ermitteln. Hierzu werden sogenannte „Wahrscheinlichkeitskarten“ verwendet, die den Verlauf der anatomischen Strukturen berücksichtigen und auf 10 nicht pathologischen Gehirnen von auf natürliche Weise verstorbenen Menschen basieren. Die Bestimmung der Anzahl der übereinstimmenden geschädigten Voxel zwischen den Patienten und dem Jülich Atlas erfolgt durch die MRICron Software.

3 Ergebnisse

3.1 Neuropsychologische Parameter

Zur Erhebung der neuropsychologischen Parameter werden der PASAT, der VLMT und der WMS-R mit seinen beiden Untertests (Zahlenspanne und visuelle Blockspanne) durchgeführt.

Die SD gibt an, um wie viel die Studienpopulation vom durchschnittlichen Mittelwert der Referenzgruppe abweicht. Bei einer Normalverteilung liegen circa 68% der getesteten Population innerhalb ± 1 SD und 98% innerhalb ± 2 SD.

Der PASAT dient zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses und zur Testung ausgewählter Aufmerksamkeitsfunktionen wie beispielsweise der Informationsverarbeitung auditiv aufgenommener Reize und der Rechenfertigkeit. In der untersuchten Patientengruppe zeigte sich ein Mittelwert von $39,43 \pm$ SD $18,65$.

Der VLMT untersucht mnestiche Funktionen anhand der Parameter Reproduktion, Interferenz und Wiedererkennung. Der Test setzt sich aus einer Wortliste, bestehend aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammen, die über fünf Durchgänge gelernt wird und nach einer zeitlichen Verzögerung aus dem Gedächtnis abgerufen wird. Im unmittelbaren Behalten bzw. der Lernleistung ergab sich ein Mittelwert von $54,75 \pm$ SD $11,08$. Die verzögerte Wiedergabe und Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis zeigte einen Mittelwert von $1,5 \pm$ SD $2,01$. Die Wiedererkennung durch Vorlesen einer Interferenzliste ergab einen Mittelwert von $13,04 \pm$ SD $2,55$. Aus diesen drei Gedächtnisscores wurde ein standardisierter Gesamtscore (Z-Score) für die verbale Gedächtnisleistung berechnet, dessen Mittelwert $0,18 \pm$ SD $0,63$ betrug.

Die Leistung des unmittelbaren verbalen Arbeitsgedächtnisses spiegelt der Zahlen-spannen-Test wider. Der mittlere Gesamtwert der untersuchten Patientengruppe betrug $14,14 \pm \text{SD } 4,05$. Für die Läsionsanalyse wurden die Ergebnisse standardisiert und auf eine Z-Skala umgerechnet. Der Untertest Blockspanne (BS) zur Messung der unmittelbaren Gedächtnisspanne für visuell-räumliche Reize zeigte einen Mittelwert von $15,18 \pm \text{SD } 4,15$. Um einen Gesamtwert des Kurzzeitgedächtnisses zu erheben, wurde aus den Scores der zwei Untertests ein Gesamt-Z-Score berechnet. Dieser lag bei $-0,3$ mit $\pm \text{SD } 1,22$.

In der WMS-R haben 16 Patienten einen Score von $<-1 \text{ SD}$ und vier Patienten einen Score von $<-2 \text{ SD}$ im Vergleich zur standardisierten Vergleichsgruppe. Unter der standardisierten Vergleichsgruppe versteht man die für die Normierung erhobene Probandengruppe für das jeweilige Testverfahren. Im VLMT sind es neun Patienten mit einem Score von $<-1 \text{ SD}$ und bei dreien ein Score von $<-2 \text{ SD}$. Im PASAT erzielten vier Patienten einen Score von $<-1 \text{ SD}$ und zwei von $<-2 \text{ SD}$.

Die Tabelle 3.1 zeigt die Studienteilnehmer der zwei Gruppen mit den jeweils niedrigsten Testergebnissen die als „auffällig“ bezeichnet werden und den Teilnehmern mit hohen neuropsychologischen Testergebnissen, die als „unauffällig“ bezeichnet werden. Die Bildung der beiden Extremgruppen folgte anhand der Aufteilung nach Terzilen. Das obere Terzil umfasst die Patienten mit den besten Testergebnissen und das untere Terzil die mit den schlechtesten Ergebnissen. Die Patienten des mittleren Terzils wurden ausgeschlossen.

3.2 Klinisch-diagnostische Parameter

Der zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung herangezogene EDSS-Score, beträgt im vorliegenden Patientenkollektiv durchschnittlich $2,14 \pm \text{SD } 1,52$ und liegt bei über 80% der Patienten unterhalb eines Wertes von 4. Die Abbildung 3.1 liefert einen Überblick über die Verteilung des EDSS-Score im vorliegenden Patientenkollektiv.

Tabelle 3.1: Testergebnisse der 10 unauffälligen und 10 auffälligen Patienten

Testvariable	10 unauffällige Patienten			10 auffällige Patienten		
	Mittelwert	SD	Bereich	Mittelwert	SD	Bereich
EDSS	0,65	1,06	0-1,5	3,7	2,12	3,0-6,0
PASAT	56	4,24	53-59	26,4	28,28	2-42
VLMT						
∑Dg 1-5	65,4	10,61	59-74	43,5	17,68	27-52
Dg 5-7	3,5	3,54	2-7	-0,4	2,83	-3-1
W-F	15	0	15-15	10,1	4,24	7-13
Z-gesamt	0,76	0,47	0,51-1,18	-0,45	1,34	-0,04-(-1,94)
WMS-R						
ZS	18,6	4,24	16-22	9,8	2,83	8-12
BS	19,6	4,24	17-23	11,2	4,95	6-13
Z-gesamt	1,04	1,63	-0,22-2,08	-1,42	1,47	-0,86-(-2,94)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, PASAT = Paced Auditory Serial-Addition Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, W-F = Korrigierte Wiedererkennungslleistung, WMS-R = Wechsler-Memory Scale Revised, ZS = Zahlenspanne, BS = Blockspanne, Z-gesamt VLMT = Gesamtwert aus verschiedenen Gedächtnisleistungen, Z-gesamt WMS-R = Gesamtwert aus Zahlen- und Blockspanne.

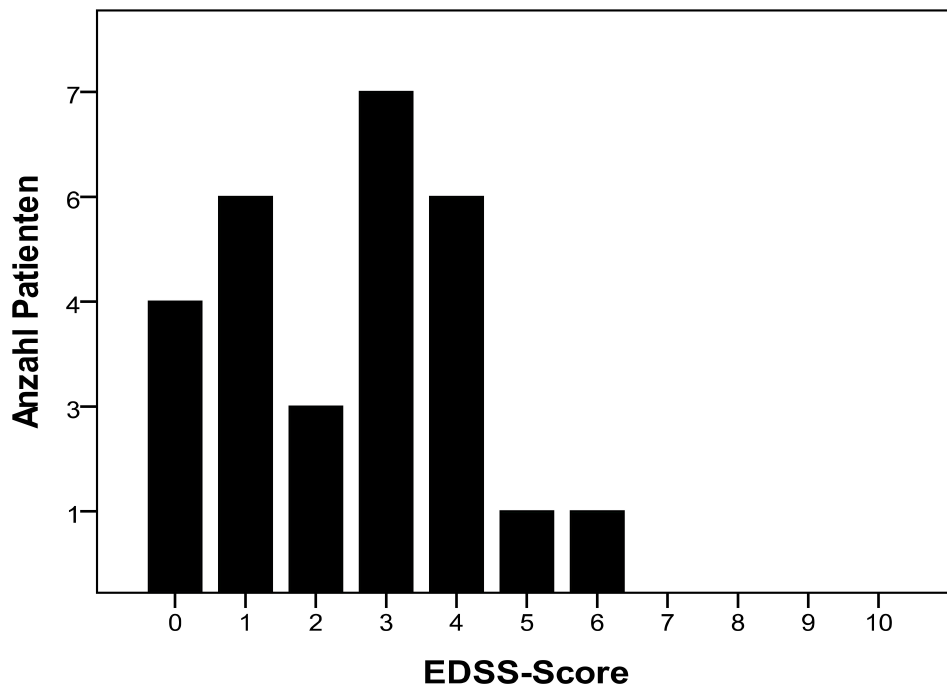


Abbildung 3.1: Das Diagramm zeigt die Verteilung des EDSS-Scores im vorliegenden Patientenkollektiv.

3.3 VLBM

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Lokalisation von Hirnläsionen und einer dichotomen Variablen nachzuweisen, verwendeten wir die sogenannte VLBM-Analyse. Hierbei wurden, mit dem Ziel einer sehr guten räumlichen Auflösung, die jeweiligen statistischen Parameter für jedes Voxel berechnet. Eine Schwierigkeit bei der Voxelanalyse stellt das Problem der multiplen Vergleiche dar. Für jedes eingezeichnete Voxel im Gehirn wird ein statistischer Test durchgeführt. Dieses Vorgehen führt zu einer Vielzahl an statistischen Tests bei einer Voxelanalyse und erhöht das Auftreten von Fehlermeldungen. In unserer Studie nutzten wir daher die Bonferroni-Korrektur. Dies ist die einfachste und konservativste Methode und setzt die Wahrscheinlichkeit, dass ein als signifikant gewertetes Voxel falsch positiv ist, auf unter fünf Prozent. Mit diesem Verfahren wird also der wirkliche Einfluss des Voxels bewertet und ist nicht lediglich ein Zufallsbefund. Die sogenannte „FDR“ ist eine komplexere Korrekturmethode und kontrolliert den Anteil an falsch positiven Ergebnissen. In unserer Studie erreichten die Zusammenhänge zwischen einer Läsion und den neuropsychologischen Testscores für keinen Voxel statistische Signifikanz, weder nach der Korrektur für multiple Vergleiche durch die Bonferroni-Korrektur noch durch die „FDR“. Die Abbildung 3.2 zeigt das Überlappungsbild der Ergebnisse der Läsionen aller 28 MS-Patienten. Die Schnittbilder der Transversalebene zeigen die Z-Koordinaten des Talairach-Koordinatensystems: 39, 33, 27, 21, 15, 9 und 3. Durch die unterschiedliche Farbauswahl von dunkelblau ($n=1$) bis gelb-weiß ($n=28$) wird für jedes Voxel die Anzahl der Patienten repräsentiert, die in diesem Voxel eine Schädigung aufweisen. Der größte Anteil der überlappenden Voxel liegt dabei im unteren Bereich (dunkelblau bis lila) und geht nicht über zehn überlappende Voxel hinaus. Die Läsionen befinden sich hauptsächlich periventrikulär im Bereich des Vorder- und Hinterhorns des Seitenventrikels. Betrachtet man die Abbildungen, so scheint sich in der Größe des Läsionsvolumens kein Unterschied zwischen rechter und linker Hemisphäre zu zeigen.

3.4 Subtraktionsanalyse

Nach der VLBM wurde eine Subtraktionsanalyse durchgeführt. Ein Vorteil der Subtraktionstechnik ist, dass die relative Inzidenz der Schädigung spezifisch für die einzelnen Tests betrachtet werden kann. Die Schädigungen, die in beiden Gruppen auftreten und die voneinander subtrahiert werden, werden dabei nicht berücksichtigt.

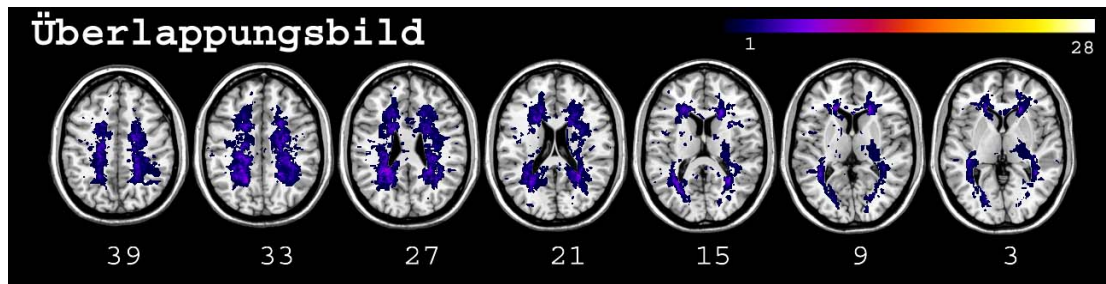


Abbildung 3.2: Überlappungsbild der Ergebnisse der Läsionen aller 28 MS-Patienten. Die Anzahl der Patienten, bei denen die jeweils übereinstimmenden Voxel geschädigt sind, sind durch unterschiedliche Farben mit zunehmender Häufigkeit von dunkelblau ($n=1$) bis gelb-weiß ($n=28$) dargestellt.

Die Abbildungen 3.3 und 3.4 zeigen die Überlappungsbilder der Subtraktionsanalyse. Hier wurden die Überlappungsbilder der Gruppe mit unauffälligen Testergebnissen (10 Patienten) subtrahiert von den Überlappungsbildern der Gruppe mit auffälligen Ergebnissen in den neuropsychologischen Tests (10 Patienten). Die relative Häufigkeit der überlappenden Läsionen nach Subtraktion ist in Prozent farbcodiert dargestellt. Die Farbe dunkleres hellblau bis helleres hellblau (-100% bis -20%) zeigt die Läsionen der Probanden, die häufiger unauffällige Testergebnisse erzielt haben. Die von lila bis gelb-weiß markierten Regionen repräsentieren die Läsionen der Probanden, die häufiger mit auffälligen Testergebnissen abgeschnitten haben (20% bis 100%). So entsprechen zum Beispiel die lila gefärbten Areale den Voxeln, die in 20% der Fälle häufiger in der Gruppe mit auffälligen Testergebnissen geschädigt sind als in der Gruppe mit den unauffälligen Ergebnissen. Die Ergebnisse wurden ab einer relativen Häufigkeit von 20% dargestellt. Die Schnittbilder der Transversalebene zeigen die Z-Koordinaten des Talairach-Koordinatensystems: 39, 33, 27, 21, 15, 9 und 3.

Patienten mit auffälligen neuropsychologischen Testverfahren zeigen ein deutlich größeres Läsionsvolumen (lila bis gelb-weiß gefärbte Areale) im Vergleich zu Patienten mit unauffälligen Ergebnissen (dunklere hellblaue bis hellere hellblaue Areale). Es zeigen sich bei allen durchgeführten Tests kaum Areale, die mehr als 20% häufiger in der auffälligen oder in der unauffälligen Patientengruppe von einer Läsion betroffen sind. Die meisten Läsionen liegen periventrikulär und sind vor allem an den Vorder- und Hinterhörnern lokalisiert. Bei einer vergleichenden Betrachtung der Hemisphären zeigt sich eine höhere Läsionswahrscheinlichkeit am Hinterhorn des rechten Ventrikels, als auf der linken Seite. Eine Ausnahme scheint der Untertest VLMT Dg 5-7 zu bilden, in der Abbildung sind keine deutlichen Unterschiede zwischen rechter und linker Hemisphäre zu erkennen. Insgesamt scheint hier auch ein geringeres Läsionsvolumen als in den anderen Untertests des VLMT vorzuliegen.

Generell ähnelt sich das Verteilungsmuster der Läsionen sehr innerhalb der unterschiedlichen Tests und lässt keine spezifischen Rückschlüsse auf einzelne Tests zu.

Die Abbildungen 3.5 und 3.6 zeigen die Ergebnisse der Subtraktionsanalyse zweier Subtraktionsplots. Die zweite durchgeführte Subtraktionsanalyse in der vorliegenden Arbeit berechnet sich aus dem Subtraktionsplot der 10 auffälligen versus der 10 unauffälligen Patienten im jeweiligen neuropsychologischen Test, abzüglich einer auf gleiche Weise durchgeführten Subtraktionsanalyse mit dem EDSS-Score (ebenfalls die 10 auffälligen versus die 10 unauffälligen Patienten). Diese zusätzliche Subtraktionsanalyse wurde durchgeführt, weil ein größeres Läsionsvolumen zu einer allgemein größeren Beeinträchtigung führen kann. Somit kann auch das Auftreten von neuropsychologischen Defiziten erhöht sein und die bereits identifizierten Läsionen können lediglich als Korrelat der hohen allgemeinen Beeinträchtigung durch die Erkrankung und nicht spezifisch für das neuropsychologische Defizit sein. In dieser Arbeit wurden die Läsionen, die mit einem höheren EDSS-Score einhergingen und damit auf größere Beeinträchtigung hinweisen, mit Läsionen subtrahiert, die mit auffälligen neuropsychologischen Testergebnissen auftraten. Es wurden ebenfalls die Z-Koordinaten 39, 33, 27, 21, 15, 9 und 3 nach dem Talairach-Koordinatensystem ausgewählt.

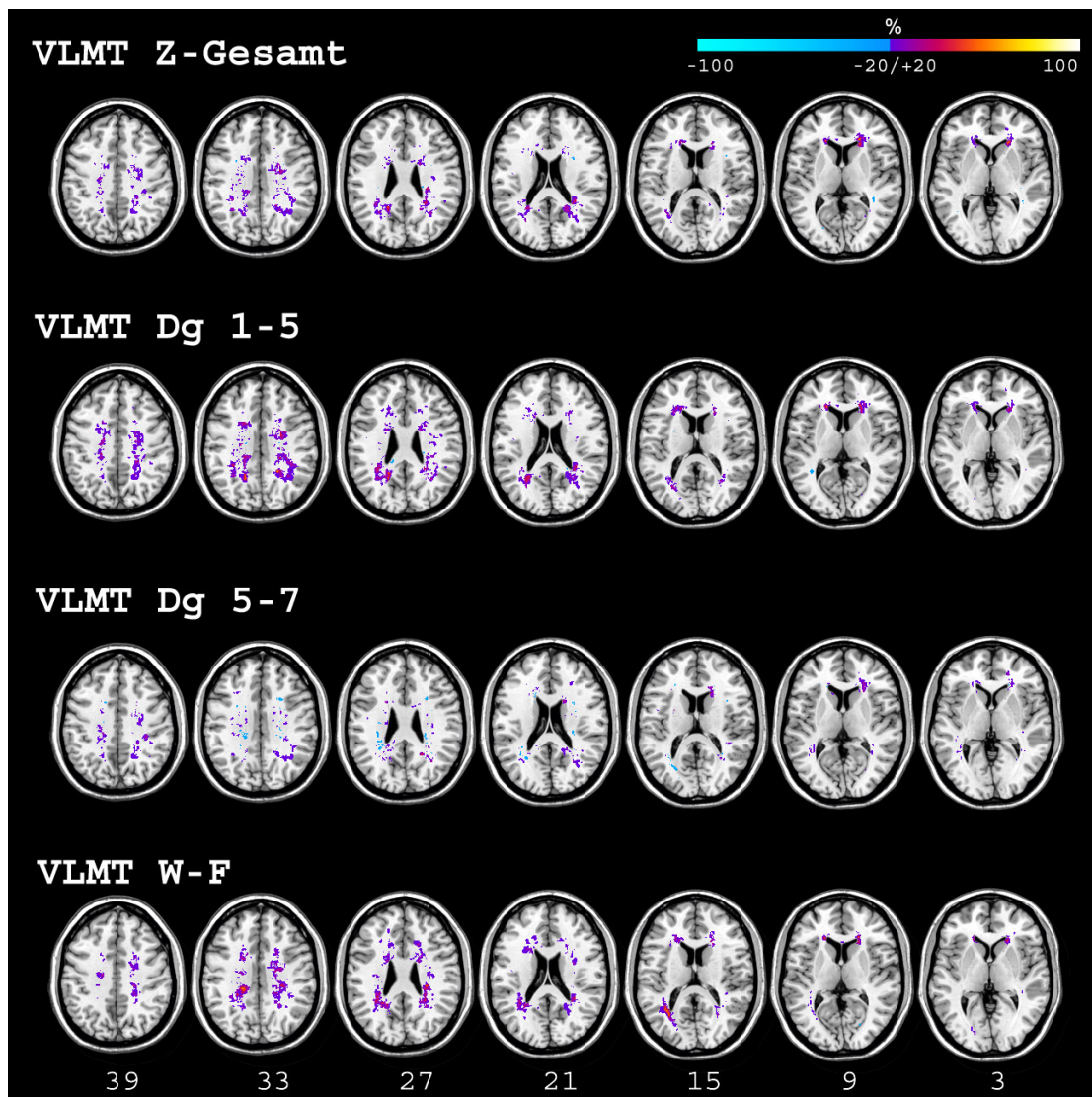


Abbildung 3.3: Überlappungsbild der Subtraktionsanalyse des VLMT der Gruppe der 10 Patienten mit auffälligen neuropsychologischen Testergebnissen abzüglich des Überlappungsbildes der Gruppe mit 10 Patienten mit unauffälligen Ergebnissen. Die Prozentzahl der überlappenden Läsionen nach der Subtraktion ist durch unterschiedliche Farben dargestellt. In dunklerem hellblau bis hellerem hellblau (-100% bis -20%) sind die Regionen, die häufiger in der unauffälligen Patientengruppe als in der auffälligen Patientengruppe geschädigt sind und von dunkelblau (20%) bis gelb-weiß (100%) die Regionen der Patienten mit häufiger auffälligen Ergebnissen, dargestellt. Die Ergebnisse wurden ab einer relativen Häufigkeit von 20% dargestellt. Die Angabe der Z-Koordinaten erfolgt nach dem Talairach-Koordinatensystem. VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, VLMT Z-Gesamt = Gesamtwert aus verschiedenen Gedächtnisleistungen, VLMT Dg 1-5 = Lernleistung, Dg 5-7 = Gedächtnisleistung nach zeitlicher Verzögerung, Dg W-F = korrigierte Wiedererkennungslleistung.

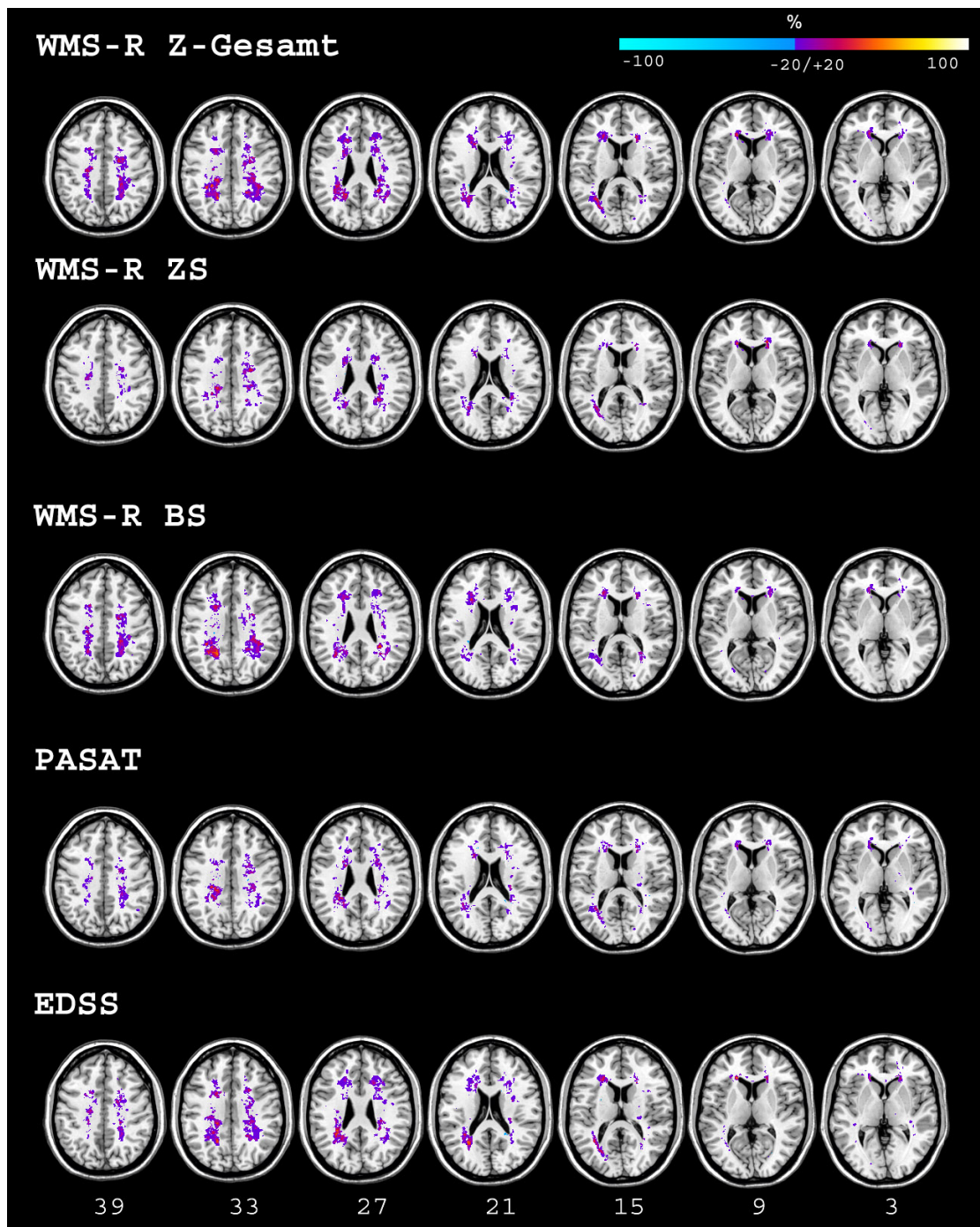


Abbildung 3.4: Überlappungsbild der Subtraktionsanalyse der Gruppe der 10 Patienten mit auffälligen neuropsychologischen Testergebnissen abzüglich des Überlappungsbildes der Gruppe mit 10 Patienten mit unauffälligen Ergebnissen im WMS-R, PASAT und EDSS. Die Farbe dunkleres hellblau bis helleres hellblau (-100% bis -20%) zeigt die Regionen, die häufiger in der unauffälligen Patientengruppe als in der auffälligen geschädigt sind. Dunkelblau bis gelb-weiß (20% bis 100%) zeigt die Regionen der Patientengruppe mit häufiger auffälligen Ergebnissen. Die Ergebnisse wurden ab einer relativen Häufigkeit von 20% dargestellt. Die Angabe der Z-Koordinaten erfolgt nach dem Talairach-Koordinatensystem.

WMS-R = Wechsler-Memory Scale Revised, ZS = Zahlenspanne, BS = Blockspanne, PASAT = Paced Auditory Serial-Addition Test, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

Diese Subtraktionsanalyse spiegelt die Interaktion der beiden Testverfahren wider. Dabei zeigen die positiven Werte (lila bis gelb-weiße Areale) die Voxel an, die mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Defiziten des jeweiligen neuropsychologischen Tests geschädigt sind. Die negativen Werte (hellblaue Areale) zeigen die Voxel, die mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Defiziten auf den EDSS bezogen, geschädigt sind. Je höher die Werte, desto mehr unterscheiden sich die Subtraktionsplots der einzelnen Tests und der Subtraktionsplot des EDSS. Der größte Anteil der Läsionen wird durch den EDSS (negative Werte = hellblaue Areale) eingenommen.

Wie auf den Abbildungen 3.5 und 3.6 zu sehen ist, sind die Ergebnisse für den EDSS sehr prominent. Daher entschieden wir uns für eine weitere Darstellung, in der nur die testspezifischen und mit neuropsychologischen Defiziten assoziierten Läsionen zur Veranschaulichung gezeigt werden (vgl. Abbildungen 3.7 und 3.8). Das heißt, es werden nur die Läsionen abgebildet, die spezifisch für den jeweiligen Test sind, unabhängig von den typischen Schädigungen, die bei auffälligen EDSS-Werten zu erwarten wären. Wie bereits in den vorangehenden Abbildungen gezeigt werden konnte, liegen die Läsionen vor allem bei sämtlichen Testverfahren periventriculär. Rechte und linke Hemisphäre sind in etwa gleich stark betroffen. In keiner dieser Subtraktionsanalysen wurden Voxel identifiziert, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von über 20% mit Defiziten in einem Test einhergehen. Auch hier ähneln sich die Verteilungsmuster der Läsionen in allen durchgeführten Tests sehr stark, was eine Zuteilung der Läsionsmuster hinsichtlich einzelner Tests schwierig macht.

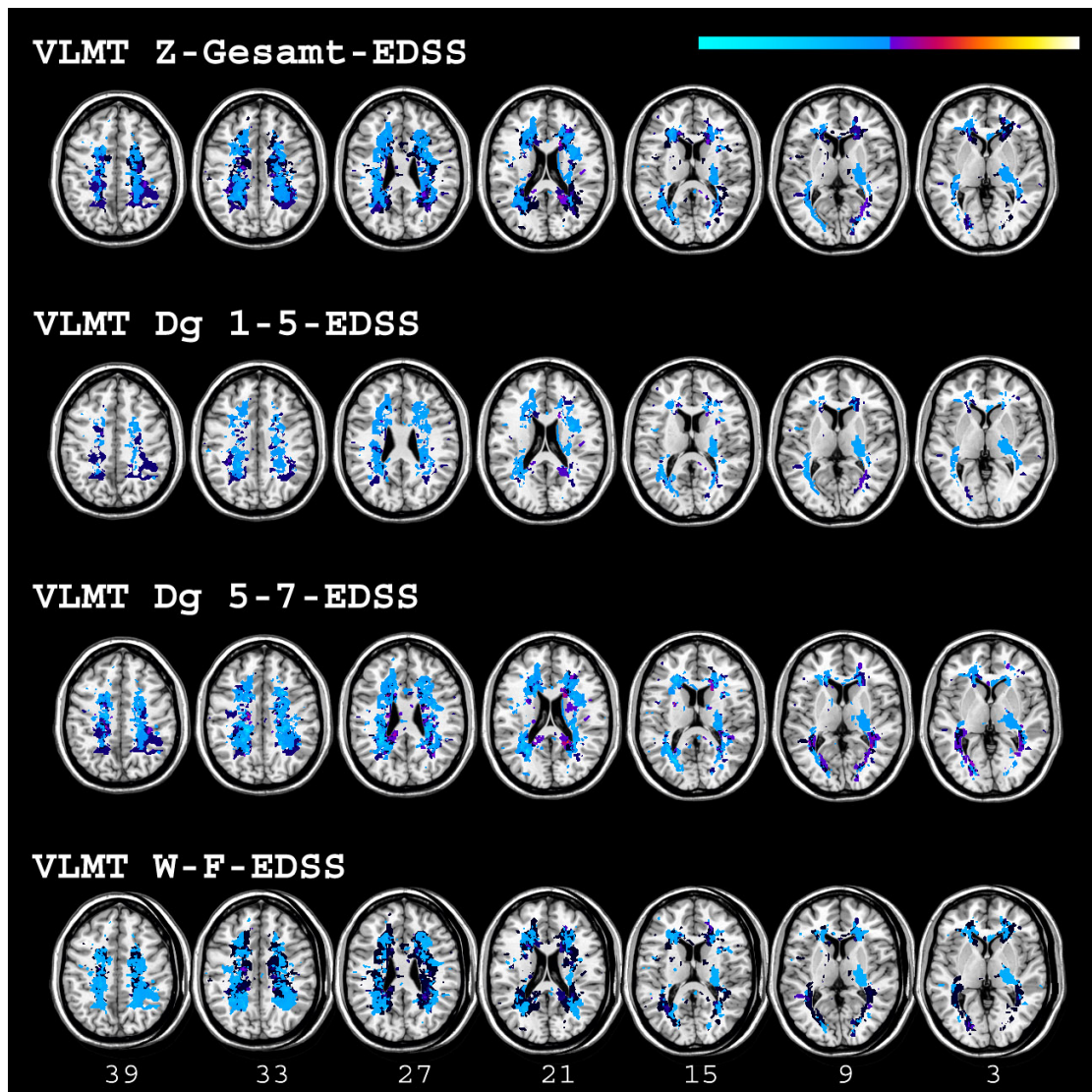


Abbildung 3.5: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse zweier Subtraktionsplots: von den Subtraktionsplots des VLMT (vgl. Abbildungen 3.3) wurde jeweils der Subtraktionsplot des EDSS (vgl. Abbildung 3.4) abgezogen. Die unterschiedliche Farbwahl zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Schädigung auf einen Untertest des VLMT bezieht, je positiver der Wert (lila bis gelb-weiß), ist. Die negativen Werte (hellblau) stehen im Zusammenhang mit dem EDSS. Die Angabe der Z-Koordinaten erfolgt nach dem Talairach-Koordinatensystem. VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

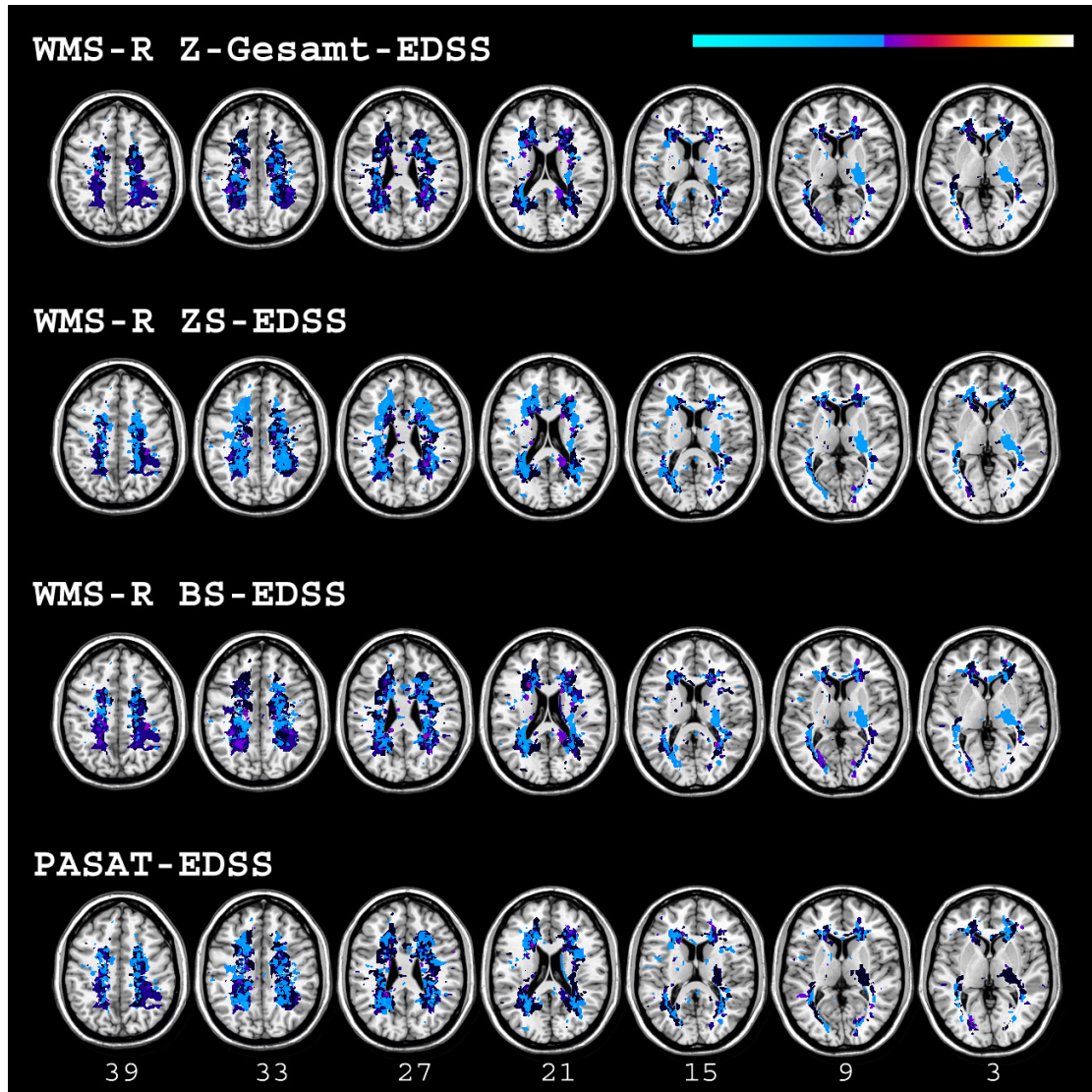


Abbildung 3.6: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse zweier Subtraktionsplots: von den Subtraktionsplots des WMS-R und des PASAT wurde jeweils der Subtraktionsplot des EDSS (vgl. Abbildung 3.4) abgezogen. Die unterschiedliche Farbwahl zeigt, dass je positiver der Wert (lila bis gelb-weiß) desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Schädigungen auf einen Untertest des WMS-R oder den PASAT beziehen. Die negativen Werte (hellblau) stehen im Zusammenhang mit dem EDSS. Die Angabe der Z-Koordinaten erfolgt nach dem Talairach-Koordinatensystem.

WMS-R = Wechsler-Memory Scale Revised, ZS = Zahlenspanne, BS = Blockspanne, PASAT = Paced Auditory Serial-Addition Test, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

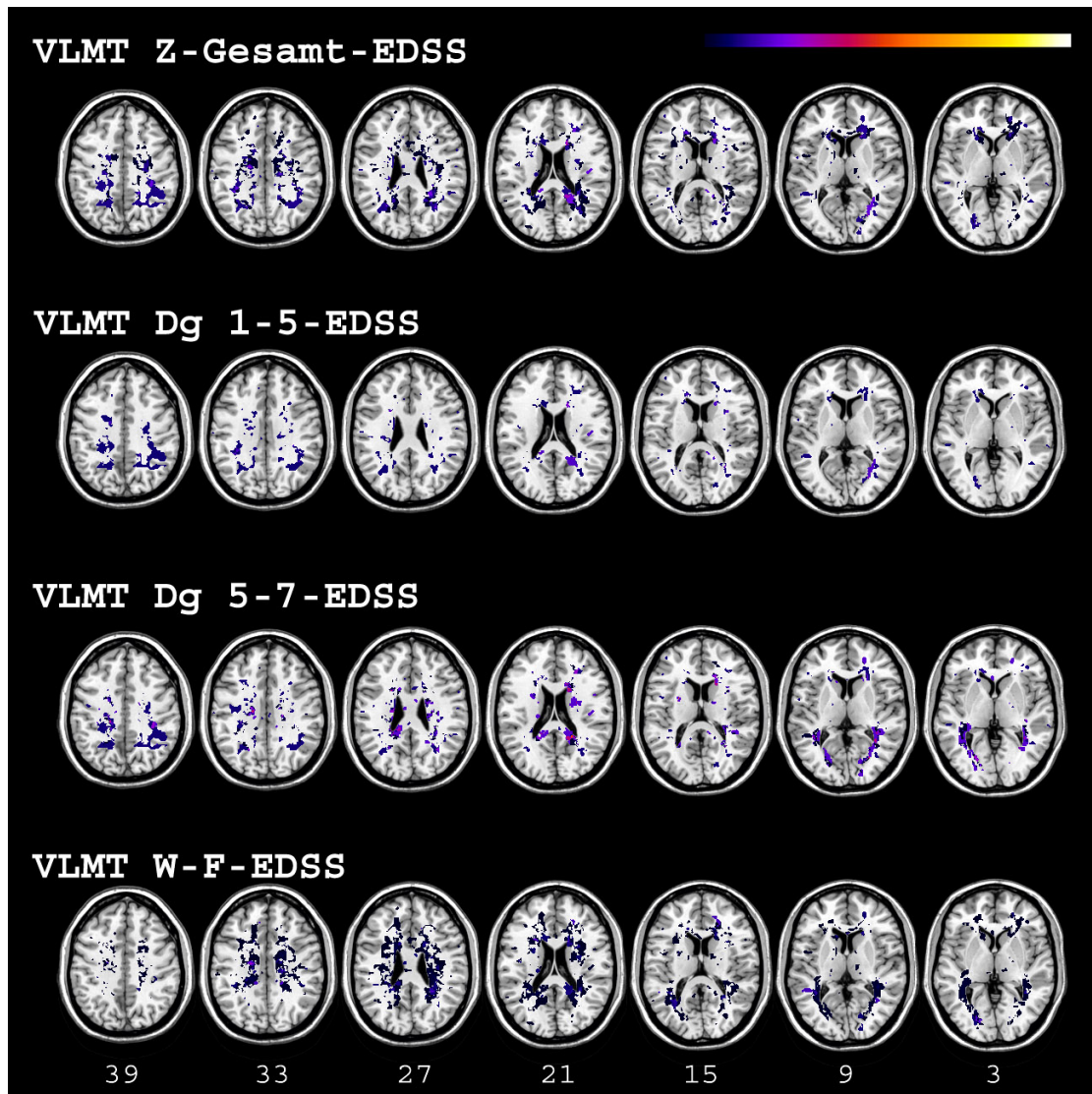


Abbildung 3.7: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse zweier Subtraktionsplots: von den Subtraktionsplots des VLMT (vgl. Abbildungen 3.3) wurde jeweils der Subtraktionsplot des EDSS (vgl. Abbildung 3.4) abgezogen. Hierbei werden nur die mit neuropsychologischen Defiziten assoziierten Läsionen für die Untertests des VLMT dargestellt. Je positiver die Werte (blau bis gelb-weiß) umso stärker ist der Zusammenhang zwischen Läsionsort und jeweiligem Test. Die Angabe der Z-Koordinaten erfolgt nach dem Talairach-Koordinatensystem.

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest.

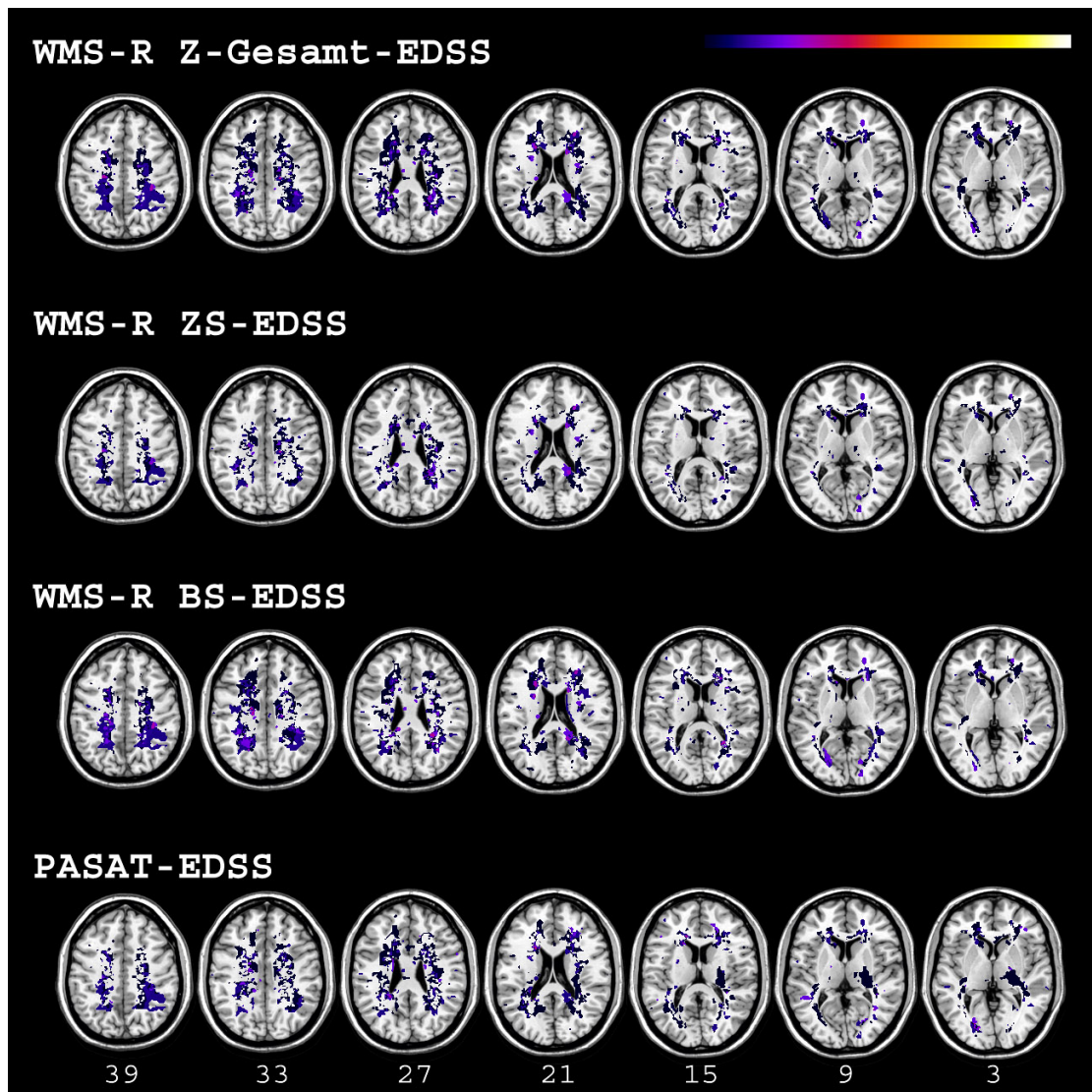


Abbildung 3.8: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse zweier Subtraktionsplots: von den Subtraktionsplots des WMS-R und des PASAT wurde jeweils der Subtraktionsplot des EDSS (Vgl. Abbildung 3.4) abgezogen. Es werden nur die mit neuropsychologischen Defiziten assoziierten Läsionen für die Untertests des WMS-R und den PASAT dargestellt. Je positiver die Werte, umso stärker ist der Zusammenhang zwischen Läsionsort und dem jeweiligen Test. Die Angabe der Z-Koordinaten erfolgt nach dem Talairach-Koordinatensystem.

WMS-R = Wechsler-Memory Scale Revised, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

3.5 Analyse der weißen Substanz

Die Tabellen 3.2, 3.3, 3.4 und 3.5 zeigen die Ergebnisse der Analyse der weißen Substanz mit anschließender anatomischer Zuordnung der Faserbahnen mithilfe des Jülich Atlases. Diese Analyse ermöglicht es, die Läsionen den entsprechenden anatomischen Faserbahnen und Strukturen zuzuordnen und den genauen prozentualen Anteil der Schädigungen zu ermitteln. Das Verfahren zeigt, wie viel Prozent der jeweiligen Faserbahn mit dem gesamten Läsionsbereich überlappen. Es wurden hierfür die Ergebnisse aus der Subtraktionsanalyse der 10 Patienten mit den auffälligsten neuropsychologischen Testergebnissen verwendet.

In sämtlichen Testverfahren zeigen sich die größten Anteile der Schädigungen in folgenden anatomischen Strukturen: Corpus callosum, Tractus corticospinalis und Radiatio optica. Die restlichen Faserbahnen wie Radiatio acustica, Cingulum, Fornix, Fasciculus occipito-frontalis superior und inferior (Fasc. occipito-frontalis sup. und inf.), Corpus geniculatum laterale und mediale, Corpus mammillare, Fasc. longitudinalis sup. und Fasc. uncinatus, sind wenig bis überhaupt nicht betroffen.

Die Tabellen 3.2 und 3.3 zeigen die Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des VLMT-EDSS mit dem prozentualen Überlappungsanteil der geschädigten Voxel aus der Subtraktionsanalyse an den verschiedenen Faserbahnen der weißen Substanz aus dem zytoarchitektonischen Atlas. Bei den Patienten mit Beeinträchtigung der unmittelbaren Lernleistung (Dg 1-5) sind 25% des Corpus callosum geschädigt, 18% des Tractus corticospinalis, 15% der Radiatio optica und 11% des Fasc. longitudinalis sup. Bei Patienten mit Schwierigkeiten bei der Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis (Dg 5-7) liegen die größten Schädigungen mit 36% ebenfalls im Corpus callosum. Der Tractus corticospinalis ist hierbei mit 15% und die Radiatio optica zu 23% betroffen. Die Probanden, welche Probleme bei der Wiedererkennung (W-F) hatten, zeigen erneut die stärkste Betroffenheit im Corpus callosum (38%). Es folgen die Radiatio optica (20%) und Tractus corticospinalis (12%). Mit schlechteren Testergebnissen für die verbale Gedächtnisleistungen einher gingen (Gesamtwert VLMT), 33% der Schädigung im Corpus callosum, 16% in der Radiatio optica und 15% im Tractus corticospinalis.

Die Tabelle 3.4 stellt die Ergebnisse der Analyse der weißen Substanz des WMS-R abzüglich der Läsionen des EDSS dar. Die anatomischen Strukturen Corpus callosum, Tractus corticospinalis und Radiatio optica weisen ebenfalls die größten Schädigungen auf.

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des **VLMT-EDSS**. Prozentualer Überlappungsanteil der geschädigten Voxel aus der Subtraktionsanalyse an den verschiedenen Faserbahnen der weißen Substanz aus dem zytoarchitektonischen Atlas (Eickhoff et al., 2005).

VLMT-EDSS	\sum Dg 1-5	Dg 5-7	Dg W-F
Faserbahnen	% der Schädigung	% der Schädigung	% der Schädigung
Corpus callosum	25	36	38
Tractus corticospinalis	18	15	12
Radiatio optica	15	23	20
Radiatio acustica	1	2	2
Cingulum	1	3	4
Fasc. longitudinalis sup.	11	7	4
Fasc. occipito-frontalis sup.	4	5	4
Fasc. occipito-frontalis inf.	0	0	0
Fornix	0	0	1
Corpus mammillare	0	0	0
Corpus geniculatum mediale	0	0	0
Corpus geniculatum laterale	0	0	0
Fasc. uncinatus	0	0	0

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

Die Patienten mit einer Schwäche im Bereich der unmittelbaren Gedächtnisspanne für visuell-räumliche Reize (BS) weisen eine 25%ige Schädigung in den Faserbahnen, die den Corpus callosum durchqueren, auf; 15% im Tractus corticospinalis und 14% in der Radiatio optica. Bei Patienten mit Schwierigkeiten im unmittelbaren verbalen Arbeitsgedächtnis (ZS) liegen die größten Schädigungen mit 35% im Corpus callosum. Es folgten 16% im Tractus corticospinalis und 15% in der Radiatio optica. Im Gesamt-Z-Wert, der den Gesamtindex für die Kurzzeitgedächtnisleistung misst, weisen die Patienten mit schlechten Ergebnissen im WMS-R-Test 29%ige Schädigung im Corpus callosum, 15% im Tractus corticospinalis und in der Radiatio optica auf.

Der prozentuale Überlappungsanteil der geschädigten Voxel aus der Subtraktionsanalyse an den verschiedenen Faserbahnen der weißen Substanz aus dem zytoarchitektonischen Atlas im PASAT abzüglich des EDSS, werden in der Tabelle 3.5 dargestellt. Im PASAT, der zur Testung des Arbeitsgedächtnisses dient, zeigen die Patienten eine Schädigung des Corpus callosum von 26%. Im Tractus corticospinalis sind 18% und in der Radiatio optica 15% der Substanz geschädigt.

Tabelle 3.3: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des **VLMT-EDSS**. Prozentualer Überlappungsanteil der geschädigten Voxel aus der Subtraktionsanalyse an den verschiedenen Faserbahnen der weißen Substanz aus dem zytoarchitektonischen Atlas (Eickhoff et al., 2005).

VLMT-EDSS	Z-Gesamt
Faserbahnen	% der Schädigung
Corpus callosum	33
Tractus corticospinalis	15
Radiatio optica	16
Radiatio acustica	1
Cingulum	4
Fasc. longitudinalis sup.	7
Fasc. occipito-frontalis sup.	4
Fasc. occipito-frontalis inf.	0
Fornix	0
Corpus mammillare	0
Corpus geniculatum mediale	0
Corpus geniculatum laterale	0
Fasc. uncinatus	0

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest , EDSS = Expanded Disability Status Scale.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des **WMS-R-EDSS**. Prozentualer Überlappungsanteil der Voxel aus der Subtraktionsanalyse an den verschiedenen Faserbahnen der weißen Substanz aus dem zytoarchitektonischen Atlas (Eickhoff et al., 2005).

WMS-R-EDSS	BS	ZS	Z-Gesamt
Faserbahnen	% der Schädigung	% der Schädigung	% der Schädigung
Corpus callosum	25	35	29
Tractus corticospinalis	15	16	15
Radiatio optica	14	15	15
Radiatio acustica	2	1	2
Cingulum	2	3	2
Fasc. longitudinalis sup.	7	9	8
Fasc. occipito-frontalis sup.	3	6	4
Fasc. occipito-frontalis inf.	0	0	0
Fornix	1	0	1
Corpus mammillare	0	0	0
Corpus geniculatum mediale	0	0	0
Corpus geniculatum laterale	0	0	0
Fasc. uncinatus	0	0	0

WMS-R = Wechsler-Memory Scale Revised, EDSS = Expanded Disability Status Scale, BS = Blockspanne, ZS = Zahlenspanne.

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des **PASAT-EDSS**. Prozentualer Überlappungsanteil der geschädigten Voxel aus der Subtraktionsanalyse an den verschiedenen Faserbahnen der weißen Substanz aus dem zytoarchitektonischen Atlas (Eickhoff et al., 2005).

PASAT-EDSS	PASAT
Faserbahnen	% der Schädigung
Corpus callosum	26
Tractus corticospinalis	18
Radiatio optica	15
Radiatio acustica	3
Cingulum	2
Fasc. longitudinalis sup.	8
Fasc. occipito-frontalis sup.	4
Fasc. occipito-frontalis inf.	0
Fornix	1
Corpus mammillare	0
Corpus geniculatum mediale	0
Corpus geniculatum laterale	0
Fasc. uncinatus	0

PASAT = Paced Auditory Serial-Addition Test, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage, inwiefern neuropsychologische Ausfallserscheinungen, insbesondere die unterschiedlichen Gedächtnisleistungen, in Zusammenhang mit den anatomischen, zerebralen Läsionen bei MS-Patienten gebracht werden können. Laut Literatur zeigen bis zu 65% der MS-Patienten Störungen in den Gedächtnisfunktionen. Diese treten bereits sehr häufig in den Anfangsphasen der Erkrankung auf und spielen bei den Patienten eine wichtige Rolle bezüglich ihrer Lebensqualität (Rao et al., 1991a).

4.1 Klinisch-diagnostische Parameter im Zusammenhang mit dem Auftreten von Läsionen

Ziel des ersten Teils der Arbeit ist es, den aktuellen klinischen und neuropsychologischen Stand der Patienten zu erfassen. Betrachtet man den EDSS-Score der Patienten, der in unserer Studie erhoben wird, fällt auf, dass er mit einem durchschnittlichen Wert von 2,14 im niedrigen Bereich der Werteskala liegt (vgl. Abbildung 3.1). Dies spricht für eine geringe Einschränkung der Patienten durch ihre Erkrankung. Der Wert liegt bei über 80% der Patienten unter vier, was eine limitierte Variabilität in den klinischen und kognitiven Scores zeigt. Zudem sollte man beachten, dass der EDSS-Score nicht spezifisch ist, weil er aus einer Kombination unterschiedlicher Symptome zusammengesetzt wird. Es werden Pyramidenbahn-, Cerebellum- und Hirnstammläsionen und weitere funktionelle Systeme in den EDSS-Score einbezogen.

Charil et al. (2003) zeigten in ihrer Studie, dass die größten Übereinstimmungen von Läsionslokalisationen und funktioneller Beeinträchtigung, die mit dem EDSS gemessen werden können, in der Capsula interna und der periventrikulären weißen Substanz liegen. Ebenfalls korrelierte in der Studie von Kincses et al. (2011) der EDSS-Score mit der Läsionswahrscheinlichkeit in der weißen Substanz in der Region

der Hinterhörner und dem linken Vorderhorn. Auch Vellinga et al. (2009) berichteten in einer großen retrospektiven Studie mit den Daten von 325 MS-Patienten über posteriore periventrikuläre Schädigung mit einhergehender funktioneller Beeinträchtigung. In Einklang mit diesen Ergebnissen fanden sich in unserer Studie die meisten Läsionen in der weißen Substanz in den Regionen der Hinter- und Vorderhörner. Die linke Hemisphäre scheint bei Betrachtung in unserem Patientenkollektiv ein leicht höheres Läsionsvolumen gegenüber der rechten Hemisphäre aufzuweisen. Allerdings konnten für sämtliche durchgeführten Tests ähnliche Läsionsmuster beobachtet werden und lassen sich nicht spezifisch dem EDSS zuordnen.

4.2 Neuropsychologische Parameter und das Auftreten von Läsionen

In unseren Ergebnissen zur Untersuchung der Gedächtnisleistung scheinen die WMS-R Leistungen besonders vulnerabel für MS-bedingte Defizite zu sein. 16 von den insgesamt 28 Patienten hatten einen Score von <-1 SD und vier von <-2 SD im Hinblick auf die standardisierte Vergleichsgruppe. Das spricht für eine Schwäche des verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnisses. Im Vergleich dazu hatten im VLMT, in dem die unmittelbare Gedächtnisleistung, die Konsolidierung des Kurzzeitgedächtnisses in das Langzeitgedächtnis und die Wiedererkennung als Testparameter dienten, nur neun Patienten einen Score von <-1 SD und drei von <-2 SD.

Ähnliche Beobachtungen wurden bereits in früheren Studien gemacht. So zeigten beispielsweise Thornton & Raz (1997) in ihrer Metaanalyse, dass bei MS-Patienten typischerweise das explizite Kurz-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis beschädigt sein kann. Im Gegensatz dazu verhalten sich das sprachliche Kurzzeitgedächtnis und das implizite Gedächtnis eher stabil (Rao, 1986; Beatty et al., 1990).

In der Literatur finden sich heterogene Ergebnisse (Rovaris et al., 1998; Benedict et al., 2006) bezüglich der Fragestellung, ob sich die Gedächtnisfunktionen gegenüber der Pathologie der MS stabil verhalten oder nicht. Daher ist es fraglich, inwiefern diese Ergebnisse vergleichbar sind und verallgemeinert werden können. Trotz der Unterschiede bestätigen die erwähnten Untersuchungen, dass MS-Patienten in ihrer Gedächtnisfunktion eingeschränkt sind.

In Vorstudien findet sich die übereinstimmende Schlussfolgerung, dass sich kognitive Defizite nicht mehr zurückbilden, sondern stabil bleiben bzw. im weiteren Verlauf der Erkrankung deutlich zunehmen können (Amato et al., 1995).

Unser Patientenkollektiv wurde in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung mit

einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 7,5 Jahren seit Diagnosestellung getestet. Aufgrund der vergleichsweise kurzen Erkrankungsdauer könnten daher die kognitiven Defizite bislang nicht in vollem Maße ersichtlich sein.

Die meisten Vorstudien beschäftigten sich nicht spezifisch mit der Gedächtnisfunktion bei MS-Patienten, sondern vielmehr mit der allgemeinen kognitiven Beeinträchtigung. Hierbei ist zu erwähnen, dass es durch die Lokalisation von periventrikulären Läsionen zur Blockierung vieler Faserbahnen kommen kann, was möglicherweise in kognitiven Einschränkungen resultiert. In der Studie von Charil et al. (2003) zeigte sich eine positive Korrelation der kognitiven Dysfunktionen mit den Läsionslokalisationen am grau-weißen Übergang des assoziativen, limbischen und präfrontalen Kortex. Weitere Zusammenhänge zeigten sich zwischen der kognitiven Beeinträchtigung und Läsionen in der präfrontalen, okzipitalen und temporalen weißen Substanz sowie im Corpus callosum. Dabei werden die Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten vor allem durch die Läsionen verursacht, die entsprechende Faserbahnen unterbrechen. Es konnte ein deutlicher Zusammenhang in frontalen und parietalen Regionen und Defiziten in Aufmerksamkeit und verbalem Gedächtnis nachgewiesen werden (Piras et al., 2003). Je nach Läsionslokalisation können sich vielgestaltige kognitive Schädigungen ergeben. Häufig geht ein größeres Läsionsvolumen mit einer höheren Defizitwahrscheinlichkeit einher. Ebenfalls bedeutsam ist die globale Hirnatrophie für die kognitive Funktionsfähigkeit (Rovaris et al., 1998).

Im PASAT, der zur Testung des Arbeitsgedächtnisses, der Konzentration und Rechenfertigkeit dient, hatten nur vier der getesteten Patienten einen Score von <-1 SD und zwei von <-2 SD. In der Literatur wird der PASAT als sensibler Test zur Überprüfung kognitiver Defizite im Gedächtnisbereich bei MS-Patienten beschrieben (Audoin et al., 2005).

Bei der Testung des Arbeitsgedächtnisses konnten in Vorstudien, je nach eingesetztem Testverfahren, bei 12-25% der MS-Patienten Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite festgestellt werden. Insbesondere komplexe Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen, wie die selektive und geteilte Aufmerksamkeit, scheinen dabei beeinträchtigt zu sein (Rao et al., 1991a). Die leichten Abweichungen der Ergebnisse im Vergleich zu den Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit könnten darin begründet sein, dass der Schwierigkeitsgrad des PASAT mit drei Sekunden zwischen den einzelnen Zahlen für unser Patientenkollektiv nicht hoch genug war, um unsere Patienten signifikant von Gesunden zu differenzieren. Mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben würde vermutlich ein signifikanter Unterschied zwischen

gesunden und kranken Probanden stärker hervortreten. Des Weiteren lässt in unserer Testbatterie lediglich der PASAT Rückschlüsse auf die Aufmerksamkeitsleistung zu. Um die Aufmerksamkeit besser beurteilen zu können, sollte man in zukünftigen Studien noch weitere darauf abgestimmte Testverfahren durchführen, zum Beispiel die TAP (Zimmermann & Fimm, 1989, 1993, 1994) oder den Trail Making Test nach Reitan (1958).

4.3 VLBM

Die VLBM-Analyse errechnet die jeweiligen statistischen Parameter für jedes Voxel und erlaubt damit eine sehr gute räumliche Auflösung (Brett et al., 2001). In unserer Studie konnten, trotz der Tatsache, dass Läsionen in physiologisch plausiblen Regionen erkannt wurden, die Ergebnisse der VLBM-Analyse nach Bonferroni-Korrektur und FDR keine statistische Signifikanz erreichen.

In der Literatur finden sich Vorstudien, die mit ähnlichen Verfahren arbeiten. Hierzu ist beschrieben, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Läsionen der präfrontalen, sowie der parieto-temporo-okzipitalen weißen Substanz beider Hemisphären und dem vom Arzt subjektiv beurteilten Grad der kognitiven Beeinträchtigung besteht (Charil et al., 2003). Auch Vellinga et al. (2009) nutzten für ihre Untersuchungen die VLBM. Hierbei konnten dem EDSS-Score allerdings keine genauen Läsionslokalisationen zugeordnet werden. Hingegen zeigten (Kincses et al., 2011) eine bestehende positive Korrelation zwischen dem EDSS und den bilateralen periventrikulären Läsionslokalisationen mithilfe der VLBM-Analyse.

Die Unterschiede in der Literatur und im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen könnten darauf beruhen, dass in den jeweiligen Studien verschiedene Verfahren verwendet wurden. Es ist somit fraglich, inwiefern die Versuchsergebnisse vergleich- und übertragbar sind.

4.4 Subtraktionsanalyse

Die in unserer Studie durchgeführten Subtraktionsanalysen und anschließend erstellten Abbildungen unterstützen die Hypothese, dass die Patientengruppe mit auffälligen neuropsychologischen Testergebnissen ein höheres Läsionsvolumen aufweist, als die Patientengruppe mit unauffälligen Ergebnissen. Dieses Resultat deutet auf eine

mögliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen durch die bei MS beobachteten Läsionen hin. Es zeigen sich bei unseren Patienten in der Subtraktionsanalyse, die für die MS typischen, ventrikelnahen Läsionen. Insbesondere sind die Vorder- und Hinterhörner betroffen. Die Läsionen auf der rechten Hemisphäre sind gegenüber der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt. Das Verteilungsmuster und Volumen der Läsionen ähnelt sich sehr in den unterschiedlichen Testverfahren, daher lässt es keine spezifischen Rückschlüsse zu. Lediglich der Untertest des VLMT „Dg 5-7“, der die Konsolidierung des zu Lernenden im Langzeitgedächtnis testet, weist im Vergleich zu den anderen Testverfahren im MRT-Bild eine geringere Anzahl an geschädigten Voxeln auf. Dies könnte daran liegen, dass das Langzeitgedächtnis im Verlauf einer MS-Erkrankung erst später als das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis geschädigt wird und sollte in zukünftigen Studien weiter erforscht werden.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine direkt vergleichbaren Studien zu durchgeführten Subtraktionsanalysen bei MS-Patienten. Aus Vorarbeiten sind hierzu lediglich Studien zur Erforschung anderer Themengebiete wie zum Beispiel dem Neglect bei Schlaganfall-Patienten bekannt (Rorden & Karnath, 2004).

Als Anreiz für Folgestudien zu diesem Themengebiet sollte noch kurz die Händigkeit erwähnt werden. Durch die zu Beginn der Untersuchung durchgeführte Befragung des Patientenkollektivs stellte sich heraus, dass von den 28 Patienten 26 Rechtshänder und nur zwei davon Linkshänder sind. In unserer Studie wurde dieser Aspekt nicht näher untersucht, aber für zukünftige Studien könnte es durchaus von Interesse sein, genauere Untersuchungen zu den Zusammenhängen zwischen Händigkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit und Läsionslokalisation von MS-Patienten durchzuführen.

4.5 Analyse der weißen Substanz

In dieser Arbeit konnte anhand der Analyse der weißen Substanz und dem Jülich Atlas gezeigt werden, dass sich die größten Anteile der Schädigungen bei Gedächtnisstörungen in bestimmten anatomischen Strukturen befinden. In absteigender Häufigkeit sind dies: Corpus callosum, Tractus corticospinalis und Radiatio optica. Die weiteren Faserbahnen wie Radiatio acustica, Cingulum, Fornix, Fasc. occipito-frontalis sup. und inf., Corpus geniculatum laterale und mediale, Corpus mamillare, Fasc. longitudinalis sup. und Fasc. uncinatus sind wenig bis überhaupt nicht betroffen. Diese Ergebnisse gelten für sämtliche durchgeführte neuropsychologische Testverfahren.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen berichten auch He et al. (2011) von positiven Korrelationen zwischen Schädigungen im Corpus callosum und den Frontalregionen mit schlechteren Testergebnissen im verbalen Gedächtnis und in der Schnelligkeit der Informationsverarbeitung bei Patienten mit Neuromyelitis optica.

Ähnliche Beobachtungen zu kognitiven Fähigkeiten und Läsionslokalisationen wurden auch in einer Studie mit Patienten, die ausschließlich vom RRMS-Typ betroffen waren, gemacht. Es wurde berichtet, dass Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen ein signifikant höheres Läsionsvolumen aufweisen, als Patienten ohne kognitive Beeinträchtigungen. Die relevanten Regionen für die Kognition lagen hauptsächlich in den Faserbahnen, die den Corpus callosum durchqueren (Rossi et al., 2012). Diese Ergebnisse stimmen mit den unseren überein.

In Vorarbeiten mit älteren und jüngeren Erwachsenen konnte bereits nachgewiesen werden, dass für das Arbeitsgedächtnis der Corpus callosum, die Fornix und das Cingulum wichtige anatomische Strukturen darstellen (Zahr et al., 2009; Kennedy & Raz, 2009; Duong et al., 2005). Die Aufgabe des Corpus callosum besteht darin, den rechten mit dem linken mittleren frontalen Gyrus zu verknüpfen. Das Cingulum knüpft die Verbindung zwischen den frontalen und parietalen Regionen. Bei MS-Patienten spielt die Intaktheit der weißen Substanz des Corpus callosum, der Forceps major, des Cingulums, des Fasc. long. inf. sup. und des Fasc. arcuatus eine bedeutende Rolle (Dineen et al., 2009).

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2012 zeigte, dass es aber auch bei intakten Strukturen zu auffälligen Ergebnissen kommen kann. Die Probanden der Studie erzielten auffällige Ergebnisse in neuropsychologischen Tests, es lassen sich jedoch nahezu keine geschädigten Hirnstrukturen nachweisen. Die Autoren argumentieren, dass bereits mikrostrukturelle Schädigungen vorhanden sein können, noch bevor sie makroskopisch nachweisbar sind (Yu et al., 2012).

Interessanterweise konnte durch Beobachtungen bei neurochirurgischen Eingriffen gezeigt werden, dass Unterbrechungen der Faserbahnen des Corpus callosum zu Gedächtnisstörungen, insbesondere des topographischen Gedächtnisses führen können (Zaidel, 1995). Äußerst wichtige Regionen für das episodische Gedächtnis stellen Thalamus, Fornix, Hippocampus und Frontallappen dar. Der Gyrus lingualis scheint für die Wiedererkennung von Bedeutung zu sein (Tulving, 2002).

In der bereits beschriebenen Studie von Charil et al. (2003) werden die Faserbahnen

erwähnt, die bei Vorliegen einer MS hauptsächlich betroffen sind. Hierbei handelt es sich um den Tractus corticospinalis, den Fasc. longitudinalis inf. und den Fasc. longitudinalis sup., die Radiatio optica und die Kommissurenfasern. In unserer Analyse der weißen Substanz zeigte sich der größte prozentuale Anteil der Schädigung ebenfalls im Corpus callosum, dem Tractus corticospinalis und der Radiatio optica.

In der Literatur finden sich viele Vorstudien bezüglich der Häufigkeit bestehende Läsionen den anatomischen Arealen bei MS-Patienten zuzuordnen. Bodini et al. (2011) führten eine Longitudinalstudie mit PPMS-Patienten über einen Zeitraum von über 10 Jahren durch. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Läsion in einer T2-gewichteten Bildgebung und einer kürzeren Progressionszeit der MS. Die Messung des Schweregrades der MS erfolgte anhand des EDSS-Scores. Es fanden sich gehäuft Schädigungen in folgenden Strukturen: bilateral im Tractus corticospinalis und im Fasc. longitudinalis sup. und im rechten Fasc. occipito-frontalis inf.. Trotz der Unterschiede, was die Durchführung der Studie betrifft, zeigen die erwähnten Untersuchungen eine hohe Schädigungsrate in bestimmten anatomischen Strukturen, was mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmt. Der Fasc. longitudinalis sup. und der Fasc. occipito-frontalis inf. sind beides assoziative Faserbahnen, welche zum longitudinalen Assoziationssystem gehören. Sie dienen dazu, den Frontallappen mit anderen Regionen derselben Hemisphäre zu verknüpfen (Catani et al., 2002).

In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen wird in der Literatur zudem beschrieben, dass sich unter der Betrachtung morphologischer Hirnläsionen und Hirnfunktionsstörungen Defizite im verbalen Gedächtnis und der Aufmerksamkeit mit Läsionen in temporalen, okzipitalen und frontalen Regionen und kortikaler Atrophie in Beziehung setzen lassen (Piras et al., 2003).

Staffen et al. (2002) führten eine Studie mit Hilfe eines funktionellen MRT (fMRT) und einer visuellen Form des PASAT bei MS-Patienten durch. Bei den Patienten wurde die größte Aktivität während der Untersuchung im rechten frontalen Kortex detektiert, wohingegen bei gesunden Kontrollpersonen hauptsächlich der frontale Teil des Gyrus cinguli aktiviert wurde. Das Ergebnis kann als Ausdruck neuronaler Plastizität während der frühen Phase einer chronischen Erkrankung gewertet werden. Die Ergebnisse konnten von Mainero et al. (2004) repliziert werden. Auch Audoin et al. (2005) konnten den Zusammenhang zwischen kortikaler Aktivierung

und kognitiver Leistungsfähigkeit bereits im Frühstadium der MS belegen.

In der Literatur wird auch eine Studie über die Kognition bei Patienten mit Neuro-myelitis optica beschrieben (Blanc et al., 2012). Neuromyelitis optica ist eine inflammatorische Entzündung des ZNS und in vielerlei Fällen eine der MS vorausgehende Erkrankung. Bei über der Hälfte der Patienten mit dieser Erkrankung lassen sich kognitive Schädigungen nachweisen. Die schlechten Testergebnisse im PASAT zeigten dabei einen Zusammenhang mit Schädigungen im Corpus callosum, in frontalen und parietalen Hirnregionen und in der Pons.

Diese Beobachtungen stimmen mit den vorliegenden Ergebnissen bei den MS-Patienten unserer Studie überein.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, den es zu beachten gilt, ist, dass die T2-Läsionen im MRT relativ unspezifisch sind. Sie können z.B. eine Demyelinisierung, eine Remyelinisierung, ein Ödem, eine akute Entzündung, eine Axonschädigung oder eine Gliose darstellen. Nach van Walderveen et al. (2001) gelingt es in der T1-Wichtung besser, axonale Schädigungen abzubilden. Außerdem korrelieren die Läsionen insgesamt betrachtet besser mit den Beeinträchtigungen bei MS als in der T2-Wichtung. Die Studien von Moll et al. (2011) und Hayton et al. (2012) zeigten, dass zusätzlich neben der fokal entzündlichen Komponente ein diffuser Prozess in der weißen Substanz stattfindet. Dies wird als unauffällig erscheinende weiße Substanz „Normal Appearing White Matter“ (NAWM) bezeichnet. Diese Veränderungen entgehen bislang den Untersuchungen mit den bekannten T1-, T2-gewichteten Sequenzen und der Flair. Für eine präzisere Identifizierung betroffener Areale müsste man fortgeschrittene MRT-Untersuchungen wie die MRT-Spektroskopie (MRS) oder Untersuchungen mittels diffusionsgewichteter Sequenzen anwenden.

4.6 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke unserer Studie ist der durchgeführte Normalisierungsschritt, durch den ein Vergleich der von Natur aus unterschiedlich großen Patientengehirne überhaupt erst möglich wurde. Allerdings ist aus Vorarbeiten bekannt, dass durch den Normalisierungsschritt Ergebnisse verfälscht werden können, da das Template, welches erstellt wird, stark von der ursprünglich eingezeichneten Läsion abweicht. In unsere Studie wurde dem entgegengewirkt, indem wir die „cost-function-Maskierung“ nach Brett et al. (2001) benutzten. Dadurch wird der eingezeichnete geschädigte Anteil

aus der Normalisierung ausgespart und behält seine ursprüngliche Größe. Dennoch gelingt es nicht, die komplette Variabilität der Ventrikelgröße und weitere Besonderheiten in die Schablone mit einzubeziehen (Rorden & Karnath, 2004).

Ein weiterer Vorteil unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien ist, dass die Läsionen manuell eingezeichnet wurden und nicht durch ein Läsionserkennungsprogramm. Wilke et al. (2011) konnten mit ihrer Studie nachweisen, dass manuell eingezeichnete Läsionen präziser sind, allerdings wesentlich zeitaufwendiger.

Die MRT, sowie die klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen erfolgten alle zeitnah innerhalb eines Tages. Es gab also keinen längeren zeitlichen Abstand zwischen Bildgebung und klinischem Verlauf der Patienten, in welchem es zu weiteren Veränderungen hätte kommen können.

Außerdem konnten durch die unterschiedlichen Tests diverse neuropsychologische Bereiche abgedeckt werden.

Die fehlende Berücksichtigung der Krankheitsdauer und der Schulbildung der einzelnen Patienten ist ein Schwachpunkt der Studie. Die Dauer der Erkrankung und die Schulbildung spielen eine äußerst wichtige Rolle für die Lernleistung und die Gedächtnisfunktionen. Ebenfalls wurde das Alter der Patientin in unserer Studie nicht berücksichtigt.

Aufgrund der kleinen Anzahl an Studienteilnehmern war es nicht möglich, die verschiedenen Subtypen der MS zu berücksichtigen; auch dies könnte zu unterschiedlichen Testergebnissen führen. In unserer Studie wurden die kortikalen und spinalen Läsionen bei den Patienten nicht mit eingezeichnet. Sie spielen aber im kognitiven Bereich und bei der Erhebung des EDSS eine wesentliche Rolle (Rinaldi et al., 2010). In einer Studie von Patti et al. (2010) wurde die kortikale Demyelinisierung als mögliche Ursache kognitiver Defizite identifiziert.

Zur Abgrenzung anderer klinischer Störungen, die kognitive Defizite vortäuschen oder verstärken können, müssen Depressivität, Medikamentennebenwirkungen oder Fatigue differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Gedächtnisstörungen sind eine sehr häufig auftretende pharmakologische Nebenwirkung. In unserer Studie wurden diese Störfaktoren nicht ausreichend ausgeschlossen.

Außerdem besteht das Problem, wie bereits in 4.5 besprochen, der Unspezifität der T2-Läsionen im MRT. In unserer Studie ging es vor allem darum zunächst möglichst viele Läsionen zu identifizieren, da dies eine der ersten Studien überhaupt mit Läsionsanalyse bei MS-Patienten ist.

Ein weiterer limitierender Faktor unserer Studie ist die geringe Patientenzahl. In der Studie von Charil et al. (2003) wurden die Daten und Bildgebungen von 452

MS-Patienten untersucht und bei Vellinga et al. (2009) eine Anzahl von 325 MS-Patienten. Um bessere Aussagen machen zu können, müsste man in zukünftigen Studien ein größeres Patientenkollektiv als 28 Patienten anstreben.

4.7 Ausblick

Um den wissenschaftlichen Kenntnisstand über die Kognition bei MS-Patienten zu vertiefen und zu erweitern, ist eine fortführende Forschung notwendig. Der Problematik, dass MS-Patienten früher oder später von kognitiven Beeinträchtigungen heimgesucht werden und sehr darunter leiden, muss mit gezielter Therapie entgegengewirkt werden. Um dies zu erreichen, sollten weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und noch breiteren neuropsychologischen Testbatterien erfolgen. Ebenfalls wäre es von großem Interesse die Händigkeit der Patienten in die Untersuchungen mit aufzunehmen. Weiterhin sollten die Patienten über einen längeren Zeitraum wiederholt untersucht werden. Sinnvoll wäre es auch, die kortikalen und spinalen Läsionen mit einzubeziehen und den jeweils vorliegenden MS-Typ je nach Verlaufsmuster zu berücksichtigen.

5 Zusammenfassung

Mit fortschreitenden Studien wird zunehmend evident, dass die MS mit kognitiven Leistungseinschränkungen einhergeht und die Lebensqualität der MS-Patienten dadurch massiv beeinträchtigt wird. Bislang erweist es sich jedoch als schwierig, die kognitiven Defizite zu diagnostizieren und dementsprechend therapeutisch vorzugehen. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob Störungen im Gedächtnisbereich bei MS-Patienten mit gezielten Läsionen in spezifischen anatomischen Regionen in Zusammenhang gebracht werden können. Zur Testung der Kognition ist eine differenzierte neuropsychologische Testbatterie zusammengestellt worden. Zur Lokalisationsbestimmung der MS-Läsionen erfolgte eine MRT-Schädelaufnahme der Patienten.

28 Patienten im Alter zwischen 21 und 59 Jahren mit EDSS-Scores von 0 bis 6 und mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 7,5 Jahren wurden im Rahmen einer Querschnittsstudie getestet. Neben den Parametern Alter, Geschlecht und klinischen Daten (EDSS-Score) wurden zusätzliche neuropsychologische Parameter der Studienteilnehmer erfasst: die unmittelbare Gedächtnis- oder Merkspanne, die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis und die Wiedererkennungslleistung. Letztere erfolgte durch den VLMT. Die Testung des unmittelbaren verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnisses erfolgte durch die Zahlen- und Blockspanne aus der WMS-R. Der PASAT lieferte Informationen über das Arbeitsgedächtnis, die Konzentrations- und Rechenfähigkeit.

Die Läsionsanalyse der manuell in die MRT-Aufnahmen eingezeichneten Läsionen erfolgte durch die VLBM. Anschließend wurden verschiedene Subtraktionsanalysen durchgeführt. Zuletzt erfolgte mithilfe der Analyse der weißen Substanz und des Jülich Atlases die genaue Erfassung des prozentualen Schädigungsanteils der Faserbahnen.

Bei Betrachtung der neuropsychologischen Testparameter erzielten die Probanden im verbalen und visuellen Arbeitsgedächtnis schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu

ihrer standardisierten Vergleichsgruppe. Hingegen fanden sich bei der unmittelbaren Gedächtnisleistung, der Konsolidierung des Kurz- ins Langzeitgedächtnis und der Wiedererkennungslleistung geringe Unterschiede. Auch das Arbeitsgedächtnis, die Konzentration und Rechenfertigkeit ließen keine deutlichen Unterschiede zur standardisierten Vergleichsgruppe erkennen.

In der VLBM konnte in unserer Studie keine statistische Signifikanz erreicht werden. In den anschließend durchgeführten Subtraktionsanalysen ließen sich Areale ausmachen, die häufiger geschädigt sind als andere. Es fanden sich jedoch keine spezifischen Korrelationen in der Patientengruppe mit auffälligen neuropsychologischen Testergebnissen zwischen den einzelnen Testverfahren und den vorliegenden Läsionsmustern.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Testergebnisse, dass Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit häufig schon in frühen Phasen der MS vorliegen. Aufgrund der Tatsache, dass die kognitive Leistungsfähigkeit eine entscheidende Rolle in der Lebensqualität spielt, müssen kognitive Defizite im klinischen Alltag mehr beachtet werden und besser in die Therapie integriert werden.

Zukünftige Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um den wissenschaftlichen Kenntnisstand darüber zu vertiefen und um zur Entwicklung neuer Therapien beitragen zu können.

Abbildungsverzeichnis

3.1	Diagramm EDSS-Score	19
3.2	Überlappungsbild aller Patienten	21
3.3	Subtraktionsanalyse des VLMT	23
3.4	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des WMS-R, PASAT und EDSS .	24
3.5	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des VLMT-EDSS	26
3.6	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des WMS-R-EDSS und PASAT- EDSS	27
3.7	Positive Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des VLMT-EDSS	28
3.8	Positive Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des WMS-R-EDSS und PASAT-EDSS	29

Tabellenverzeichnis

2.1	Studienpopulation	11
3.1	Neuropsychologische Testergebnisse der 10 unauffälligen und 10 auffälligen Patienten	19
3.2	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des VLMT-EDSS	31
3.3	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des VLMT-EDSS	32
3.4	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des WMS-R-EDSS	32
3.5	Ergebnisse der Subtraktionsanalyse des PASAT-EDSS	33

Literaturverzeichnis

- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G. & Amaducci, L. (1995): *Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors and impact on every day life in a 4-year follow-up*. In: Arch Neurol, **52**: 168–172.
- Anzola, G. P., Bevilacqua, L., Cappa, S. F., Capra, R., Faglia, L., Farina, E., Frisoni, G., Mariani, C., Pasolini, M. P. & Vignolo, L. A. (1990): *Neuropsychological assessment in patients with relapse-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging*. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry, **53**: 142–145.
- Audoin, B., Duong, M. V. A., Ranjeva, J. P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J. & Cozzone, P. J. (2005): *Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis*. In: Hum Brain Mapp, **24**: 216–228.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N. & Beatty, P. A. (1990): *Implicit learning in patients with chronic progressive multiple sclerosis*. In: Int J Clin Neuropsychol, **12**: 166–172.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Medelson, M. & Erbaugh, J. (1961): *An inventory for measuring depression*. In: Arch Gen Psychiatry, **4**: 561–571.
- Benedict, R. H., Bruce, J. M., Abdelrahman, M. G. D. N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F. & Zivadinov, R. (2006): *Neocortical atrophy, third ventricle width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. In: Arch Neurol, **63**: 1301–1306.
- Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. & Bakshi, R. (2004): *Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden*. In: Arch Neurol, **61**: 226–230.
- Bjartmar, C. & Trapp, B. D. (2001): *Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences*. In: Cur Opin Neurol, **14**: 271–278.
- Bjartmar, C. & Trapp, B. D. (2003): *Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis*. In: Neurotox Res, **5**: 157–164.

- Blanc, F., Noblet, V., Jung, B., Rousseau, F., Renard, F., Bourre, B., Longato, N., Cremel, N., Bitonto, L. D., Kleitz, C., Collongues, N., Foucher, J., Kremer, S., Armspach, J. P. & de Seze, J. (2012): *White matter atrophy and cognitive dysfunctions in neuromyelitis optica*. In: PLoS One, **7(4)**: e33878.
- Bodini, B., Battaglini, M., Stefano, N. D., Khaleeli, Z., Barkhof, F., Chard, D., Filippi, M., Montalban, X., Polman, C., Rovaris, M., Rovira, A., Samson, R., Miller, D., Thompson, A. & Ciccarelli, O. (2011): *T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis*. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry, **82(1)**: 72–77.
- Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C. & Ashburner, J. (2001): *Spatial normalisation of brain images with focal lesions using cost function masking*. In: NeuroImage, **14**: 486–500.
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S. & Jones, D. K. (2002): *Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain*. In: Neuroimage, **17**: 77–94.
- Charil, A., Zijdenbos, A. P., Taylor, J., Boelman, C., Worsley, K. J., Evans, A. C. & Dagher, A. (2003): *Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets*. In: Neuroimage, **19**: 532–544.
- Comi, G., Rovaris, M., Falautano, M., Santuccio, G., Martinelli, V., Rocca, M. A., Possa, F., Leocani, L., Paulesu, E. & Filippi, M. (1999): *A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis*. In: J Neurol Sci, **171**: 135–144.
- Diener, H. C., Putzki, N. & Berlit, P. (2008): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", Georg Thieme Verlag Stuttgart; 4. überarbeitete Auflage.
- Diener, H. C. & Weimar, C. (2012): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", Georg Thieme Verlag Stuttgart; 5. überarbeitete Auflage.
- Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S. & Constantinescu, C. S. (2009): *Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. In: Brain, **132**: 239–249.
- Duong, M. V. A., Audoin, B., Boulanouar, K., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Celsis, P., Pelletier, J., Cozzone, P. J. & Ranjeva, J. P. (2005): *Altered functional connectivity related to white matter changes inside the working memory network at the very early stage of MS*. In: J of Cereb Blood Flow and Metab., **25**: 1245–1253.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C. & Sadovnick, A. D. (2004): *Genetics of multiple sclerosis*. In: Lancet Neurol, **3**: 104–110.

- Ebers, G., Sadovnick, A. & Risch, N. (1995): *A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis*. In: *Nature*, **377**: 150–151.
- Eickhoff, S., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. & Zilles, K. (2005): *A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data*. In: *NeuroImage*, **25**: 1325–1335.
- Engel, C., Greim, B. & Zettl, U. K. (2005): *Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose*. In: *Nervenarzt*, **76**: 943–953.
- Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R. & Reingold, S. C. (1999): *For the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment*. In: *Multiple Sclerosis*, **5**: 244–250.
- Gadea, M., Martinez-Bisbal, M. C., Marti-Bonmati, L., Espert, R., Casanova, B., Coret, F. & Celda, B. (2004): *Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis*. In: *Brain*, **127**: 89–98.
- Gauthier, L., Dehaut, F. & Joanette, Y. (1989): *The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect*. In: *Int J Clin Neuropsychol*, **11**: 49–54.
- Gronwall, D. M. (1977): *Paced auditory serial addition task: a measure of recovery from concussion*. In: *Perceptual and motor skills* 44, 367–373.
- Hartung, H. P., Bar-Or, A. & Zoukus, Y. (2004): *What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS?* In: *J Neurol* 251, **Suppl 5: v12-v29**.
- Hayton, T., Furby, J., Smith, K., Altmann, D., Brenner, R., Chataway, J., Hunter, K., Tozer, D., Miller, D. & Kapoor, R. (2012): *Clinical and imaging correlates of the multiple sclerosis impact scale in secondary progressive multiple sclerosis*. In: *J Neurol*, **259(2)**: 237–245.
- He, D., Wu, Q., Chen, X., Zhao, D., Gong, Q. & Zhou, H. (2011): *Cognitive impairment and whole brain diffusion in patients with neuromyelitis optica after acute relapse*. In: *Brain Cog*, **77**: 80–88.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001): *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. In: Göttingen: Beltz Test.
- Hoffmann, S. & von Cramon, M. T. D. Y. (2007): *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. In: *Curr Opin Neurol*, **20**: 275–280.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (2000): *Wechsler Gedächtnistest-Revidierte Fassung*. Bern: Hans Huber Verlag.
- Karnath, H.-O., Rorden, C. & Ticini, L. F. (2009): *Damage to White Matter Fiber Tracts in Acute Spatial Neglect*. In: *Cerebral Cortex*, **19**: 2331–2337.

- Kennedy, K. M. & Raz, N. (2009): *Aging white matter and cognition: Differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed*. In: *Neuropsychologie*, **47**: 915–927.
- Kincses, Z. T., Ropele, S., Jenkinson, M., Khalil, M., Petrovic, K., Loitfelder, M., Langkammer, C., Aspeck, E., Wallner-Blazek, M., Fuchs, S., Jehna, M., Schmidt, R., Vécsei, L., Fazekas, F. & Enzinger, C. (2011): *Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis*. In: *Multiple Sclerosis*, **17**: 681–689.
- Kurtzke, J. F. (1983): *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)*. In: *Neurology*, **33**: 1442–1452.
- Laffaldano, P., Viterbo, R. G., Paolicelli, D., Lucchese, G., Portaccio, E., Goretti, B., Drenzo, V., D’Onghia, M., Zoccolella, S., Amato, M. P. & Trojano, M. (2012): *Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study*. In: *PLoS ONE*, **7**(4): e35843.
- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., Bozzao, L. & Pantano, P. (2004): *fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis*. In: *Neuroimage*, **21**: 858–867.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.-P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y. & Wolinsky, J. (2001): *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. In: *Ann Neurol*, **50**: 121–127.
- Miki, Y., Grossman, R. I., Udupa, J. K., Wei, L., Kolson, D. L., Mannon, L. J. & Grossman, M. (1998): *Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations*. In: *Neurology*, **50**: 1301–1306.
- Miki, Y., Grossmann, R. I., Udupa, J. K., Wei, L., Polansky, M., Mannon, L. J. & Kolson, D. L. (1999): *Relapse-remitting multiple sclerosis: longitudinal analysis of MR images-lack of correlation between changes in T2 lesion volume and clinical findings*. In: *Radiology*, **213**: 395–399.
- Miller, D. H., Grossmann, R. I., Reingold, S. C. & Farland, H. F. M. (1998): *The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis*. In: *Brain*, **121**: 3–24.
- Moll, N., Rietsch, A., Thomas, S., Ransohoff, A., Lee, J., Fox, R., Chang, A., Ransohoff, R. & Fisher, E. (2011): *Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations*. In: *Ann Neurol*, **70**(5): 764–773.
- Molyneux, P. D., Filippi, M., Barkhof, F., Gasperini, C., Yousry, T. A., Truyen, L., Lai, H. M., Rocca, M. A., Moseley, I. F. & Miller, D. H. (1998): *Correlation between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion and changes*

- in T2 lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis.* In: *Ann Neurol*, **43**: 332–339.
- Murray, T. J. (2006): *Diagnosis and treatment of multiple sclerosis.* In: *BMJ*, **332**: 525–527.
- Nijeholt, G. J., van Walderveen, M. A., Castelijns, J. A., van Waesberghe, J. H., Polman, C., Scheltens, P., Rosier, P. F., Jongen, P. J. & Barkhof, F. (1998): *Brain and spinal abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms.* In: *Brain*, **121**: 687–697.
- Nocentini, U., Rossini, P. M., Carlesimo, G. A., Graceffa, A., Lupoi, M. G. G. D., Oliveri, M., Orlacchio, A., Pozzilli, C., Rizzato, B. & Caltagirone, C. (2001): *Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings.* In: *Eur Neurol*, **45**: 11–18.
- Ozakbas, S., Kaya, D. & Idiman, E. (2012): *Early onset multiple sclerosis has worse prognosis than adult onset multiple sclerosis based on cognition and magnetic resonance imaging.* In: *Autoimmune Diseases*, **2012**: Article ID 563989.
- Patti, F., Leone, C. & D’Amico, E. (2010): *Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis.* In: *Neurological Sciences*, **31**: 265–269.
- Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., Conti, M., Achene, A., Solinas, G. & Aiello, I. (2003): *Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings.* In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **74**: 878–885.
- 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.* In: *Ann Neurol*, **69**: 292–302.
- Potagas, C., Giogkarakaki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C. & Vassilopoulos, D. (2008): *Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes.* In: *J Neurol Sci*, **267**: 100–106.
- Rao, S. M. (1986): *Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review.* In: *J Clin Exp Neuropsychol*, **8**: 503–542.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991a): *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction.* In: *Neurology*, **41**: 685–691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. & Unverzagt, F. (1991b): *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning.* In: *Neurology*, **41**: 692–696.
- Reitan, R. M. (1958): *Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage.* In: *Perceptual and Motor Skills*, **8**: 271–276.

- Rinaldi, F., Calabrese, M., Grossi, P., Puthenparampil, M., Perini, P. & Gallo, P. (2010): *Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis*. In: *Neurological Sciences*, **31**: 235–237.
- Rorden, C. (2011): <http://www.mricron.com>. Stand 09/2011.
- Rorden, C. & Brett, M. (2000): *Stereotaxic display of brain lesions*. In: *Behav Neurol*, **12**: 191–200.
- Rorden, C. & Karnath, H.-O. (2004): *Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age?* In: *Nat Rev Neurosci*, **5**: 813–819.
- Rorden, C., Karnath, H.-O. & Bonilha, L. (2007): *Improving lesion-symptom mapping*. In: *J Cogn Neurosci*, **19**: 1081–1088.
- Rossi, F., Giorgio, A., Battaglini, M., Stromillo, M. L., Portaccio, E., Goretti, B., Federico, A., Hakiki, B., Amato, M. P. & Stefano, N. D. (2012): *Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis*. In: *PLoS One*, **7**: e44826.
- Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M. A., Martinelli, V. & Comi, G. (1998): *Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis*. In: *Neurology*, **50**: 1601–1608.
- Sartori, E. & Edan, G. (2006): *Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. In: *J of Neurological Sciences*, **245**: 169–175.
- Schultheis, M. T., Garay, E. & DeLuca, J. (2001): *The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis*. In: *Neurology*, **56**: 1089–1094.
- Schwendimann, R. N. & Alekseeva, N. (2007): *Gender issues in multiple sclerosis*. In: *Int Rev Neurobiol*, **79**: 377–392.
- Shatil, E., Metzger, A., Horvitz, O. & Miller, A. (2010): *Home-based personalized cognitive training in MS patients: A study of adherence and cognitive performance*. In: *NeuroRehabilitation*, **26**: 143–153.
- Sperling, R. A., Guttmann, C. R., Hohol, M. J., Warfield, S. K., Jakab, M., Parente, M., Diamond, E. L., Daffner, K. R., Olek, M. J., Orav, E. J., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & Weiner, H. L. (2001): *Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study*. In: *Arch Neurol*, **58**: 115–121.
- SPM5 (2011): <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>. Stand 01/2012.
- Staffen, W., Mair, A., Unterrainer, H. Z. J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., Ritter, S., Golaszewski, S., Iglseder, B. & Ladurner, G. (2002): *Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task*. In: *Brain*, **125**: 1275–1282.

- Tekok-Kilic, A., Benedict, R. H. B. & Zivadinov, R. (2006): *Update on the relationship between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis*. In: *Expert Rev Neurotherapeutics*, **6**: 323–331.
- Thompson, A. J., Polman, C. H., Miller, D. H., McDonald, W. I., Brochet, B., Filippi, M., Montalban, X. & Sá, J. D. (1997): *Primary progressive multiple sclerosis*. In: *Brain*, **120**: 1085–1096.
- Thornton, A. E. & Raz, N. (1997): *Memory impairment in multiple sclerosis: a qualitative review*. In: *Neuropsychologie*, **11**: 357–366.
- Tulving, E. (2002): *Episodic memory: from mind to brain*. In: *Annu Rev Psychol*, **53**: 1–25.
- van Walderveen, M. A., Lycklamla, A. N. G. J., Adèr, H. J., Jongen, P. J., Polman, C. H., Castelijns, J. A. & Barkhof, F. (2001): *Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis*. In: *Arch Neurol*, **58**: 76–81.
- Vellinga, M. M., Geurts, J. J. G., Rostrup, E., Uitdehaag, B. M. J., Polman, C., Barkhof, F. & Vrenken, H. (2009): *Clinical correlations of brain lesion distribution in multiple sclerosis*. In: *J Magn Reson Imaging*, **29**: 768–773.
- Wiethölter, H. (2006): *Multiple Sklerose*. In: Berlit P (Hrsg) *Klinische Neurologie*. 2. Auflage, Springer, Heidelberg.
- Wilke, M., de Haan, B., Juenger, H. & Karnath, H.-O. (2011): *Manual, semi-automated, and automated delineation of chronic brain lesions: A comparison of methods*. In: *NeuroImage*, **56**: 2038–2046.
- Yu, H. J., Christodoulou, C., Bhise, V., Greenblatt, D., Patel, Y., Serafin, D., Maletic-Savatic, M., Krupp, L. B. & Wagshul, M. E. (2012): *Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS*. In: *Neuroimage*, **59**: 3713–3722.
- Zahr, N. M., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A. & Sullivan, E. V. (2009): *Problem solving, working memory, and motor correlates of association and commissural fiber bundles in normal aging: A quantitative fiber tracking study*. In: *NeuroImage*, **44**: 1050–1062.
- Zaidel, D. W. (1995): *The case for a relationship between human memory, hippocampus and corpus callosum*. In: *Biol Res*, **28**: 51–57.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (1989, 1993, 1994): *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten. Psychologisches Institut der Universität Freiburg.

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere:

- **Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath**, der mein Interesse an diesem Gebiet der Medizin geweckt hat und mir die Möglichkeit gab, dieses interessante Thema zu bearbeiten,
- **PD Dr. F. Bischof** für die Rekrutierung der Patienten und Korrektur der eingezeichneten Läsionen,
- **Piret Rebassoo** für die außerordentliche Betreuung, die gute Zusammenarbeit und die tolle Unterstützung während meiner Doktorarbeit,
- **Dr. Julia Suchan** für die große Hilfe bei allen technischen Fragen,
- **Dr. Elisabeth Becker** für die Ideen und Unterstützung am Anfang meiner Doktorarbeit,
- **Dr. Benjamin Bender** für die Durchführung der MRT-Aufnahmen,
- **Sophie Aichinger** und **Josefine Lauer** für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Doktorarbeit,
- allen Teilnehmern der Studie für deren Mitarbeit,
- meiner Schwester **Katja Beha** die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand
- und meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums.