

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Frau Prof. Dr. Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Beeinträchtigung der hippocampalen Musterseparation und weiterer
Kognitionsdomänen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Denise Nagel
aus Hagenow

Kiel, 2023

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thorsten Bartsch, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Leypoldt, Institut für Klinische Chemie

Tag der mündlichen Prüfung: 23.04.2025

zum Druck genehmigt, Kiel, den 03.02.2025

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Seiler
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	III
1.	Einleitung	1
1.1	Multiple Sklerose.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Ätiologie und Pathologie.....	2
1.1.3	Klinik	3
1.1.4	Krankheitsverlauf	6
1.1.5	Diagnostik	7
1.1.6	Therapie.....	9
1.2	Kognition und Gedächtnis.....	10
1.2.1	Gedächtnisformen	11
1.2.2	Hippocampus	12
1.2.3	Musterseparation und Musterkomplettierung	14
1.2.4	Kognitive Reserve und Hirnreserve	17
1.3	Kognitionseinschränkungen bei Multipler Sklerose	18
1.3.1	Kognitionsdomänen	18
1.3.2	Diagnostik von Kognitionsstörungen	22
1.3.3	Einfluss der Verlaufsform.....	24
1.3.4	Therapie.....	24
2.	Fragestellungen.....	26
3.	Methoden	27
3.1	Studienaufbau und Studienkollektiv.....	27
3.2	Mnemonic Similarity Task	27
3.3	Neuropsychologische Tests	29
3.3.1	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis	29
3.3.2	Controlled Oral Word Association Test	31
3.3.3	Judgment Of Line Orientation Test.....	32
3.3.4	Trail Making Test	32
3.4	Fragebögen.....	33
3.4.1	Fatigue Severity Scale	33
3.4.2	Beck-Depressions-Inventar	34

3.4.3	Cognitive Reserve Index Questionnaire.....	35
3.4.4	Edinburgh Handedness Inventory	36
3.5	Magnetresonanztomographie	36
3.5.1	Segmentation	37
3.5.2	Berechnung der Hirnvolumina.....	39
3.6	Statistik	39
4.	Ergebnisse	42
4.1	Demographische Auswertung.....	42
4.2	Auswertung der Musterseparation	44
4.3	Auswertung der neuropsychologischen Tests.....	48
4.4	Beziehungen der Musterseparation	51
4.5	Auswertung der Bildgebung	53
4.6	Gruppenbildung der MS-Kohorte	57
5.	Diskussion.....	61
5.1	Methodikdiskussion	61
5.2	Diskussion der Demographie	62
5.3	Ergebnisdiskussion	63
5.4	Beziehung zwischen Kognition und Bildgebung.....	69
5.5	Limitationen und Ziele für die Zukunft	72
6.	Zusammenfassung	74
6.1	Deutsche Version	74
6.2	Englische Version	75
7.	Abbildungsverzeichnis	76
8.	Tabellenverzeichnis.....	77
9.	Literaturverzeichnis	78
10.	Anhang	89
10.1	Danksagung	89

I. Abkürzungsverzeichnis

BDI:	Beck Depression Inventar
BICAMS:	Brief International
BPC:	Behavioral Pattern Completion
BPS:	Behavioral Pattern Separation
BPF:	Hirnparenchymfraktion (Brain Parenchymal Fraction)
BVMT-R:	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CA:	Cornu Ammonis (Ammonshorn)
CIS:	Clinically Isolated Syndrome (klinisch isoliertes Syndrom)
COWAT:	Controlled Oral Word Association Test
CRI:	Cognitive Reserve Index
CSCT:	Computerized Speed Cognitive Test
CVLT:	California Verbal Learning Test
DG:	Gyrus Dentatus
DIS:	räumliche Dissemination (dissemination in space)
DIT:	zeitliche Dissemination (dissemination in time)
EC:	entorhinaler Kortex
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
FLAIR:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMS:	frühe Multiple Sklerose
ICV:	intrakranielles Volumen
JLOT:	Judgment of Line Orientation Test
KB:	kognitiv beeinträchtigt
KI:	kognitiv intakt
M:	Mittelwert
MLBV:	maximales lebenslanges Gehirnwachstum (maximal lifetime brain volume)
MPRAGE:	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT:	Magnetresonanztomographie
MS:	Multiple Sklerose
MST:	Mnemonic Similarity Task
MTL:	Medialer Temporallappen

PPMS:	Primary Progressive Multiple Sclerosis
RM:	Recognition Memory
RRMS:	Remitted Relapsing Multiple Sclerosis
SD:	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDMT:	Symbol Digit Modalities Test
sMS:	späte Multiple Sklerose
SPMS:	Secondary Progressive Multiple Sclerosis (sekundär progressive Multiple Sklerose)
TE:	Echo Time
TI:	Inversion Time
TR:	Repetition Time
TMT:	Trail Making Test
UKSH:	Universitätsklinikum Schleswig – Holstein
VFW:	Verzögerte Freie Wiedergabe (im CVLT-II)
vs.:	versus
WHO:	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WML:	White Matter Lesion (Läsion in der weißen Substanz)
ZNS:	Zentrales Nervensystem
3D:	dreidimensional

1. Einleitung

1.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose, auch Encephalomyelitis disseminata genannt, ist eine chronisch-entzündlich verlaufende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Demyelinisierung der Nervenzellen, die zu einer Verlangsamung der neuronalen Signalübertragung in Gehirn und Rückenmark führt. Dies kann zu einer Vielzahl von sowohl neurologischen, kognitiven, aber auch psychiatrischen Symptomen führen. Kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der Erkrankung wurden in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand der Forschung, da sie bei vielen Patient*innen mit einer starken persönlichen Belastung im Alltag verknüpft sind. Um die Erkrankung auch in Hinblick auf die Kognition und das Gedächtnis besser einordnen zu können, wird im Folgenden ein kurzer Überblick über die Multiple Sklerose gegeben.

1.1.1 Epidemiologie

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) wird die Gesamtanzahl der MS-Patient*innen im Jahr 2020 auf 2,8 Millionen Menschen geschätzt (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). In Deutschland sind unter Berücksichtigung von gesetzlichen und privaten Krankenversicherungsdaten schätzungsweise etwa 256.000 Personen von der Erkrankung betroffen, was einer Prävalenz von 320 pro 100.000 Einwohner*innen entspricht (Stand: 2015; Holstiege et al., 2017; Flachenecker et al., 2020). In den letzten Jahren konnte ein deutlich sichtbarer Anstieg der Prävalenz beobachtet werden. Es wird vermutet, dass dies durch eine Kombination aus früherer Diagnosestellung aufgrund einer Verbesserung der Diagnosekriterien, einer steigenden Lebenserwartung und einer tatsächlichen Inzidenz-Zunahme zu erklären ist (Holstiege et al., 2017; Schmidt et al., 2018). Die ersten Krankheitsanzeichen zeigen sich bei einem Großteil der Patient*innen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Flachenecker et al., 2020) und fallen damit häufig in die Phase der persönlichen und beruflichen Eingliederung, wodurch eine starke

Belastung für die eigene wirtschaftliche Situation sowie für das Gesundheitssystem entsteht (WHO and MFIS, 2008; Bartsch, Falkai, 2013). Frauen erkranken mit einem Verhältnis von etwa 2-3:1 deutlich häufiger als Männer an einer MS (Holstiege et al., 2017). Als Ursache werden immunologische Faktoren diskutiert.

1.1.2 Ätiologie und Pathologie

Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Es konnten sowohl genetische als auch umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert werden. Laut aktuellen Studien stellen die Humane-Leukozyten-Antigene (HLA) HLA-DRB1 und HLA-DQB1, und davon in Deutschland insbesondere HLA-DRB1*1501, die größten genetischen Risikofaktoren dar (Reich et al., 2018; Schmidt et al., 2018).

Des Weiteren erhöhen diverse äußere Einflüsse das Erkrankungsrisiko. Allen voran wird eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) diskutiert. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass das Erkrankungsrisiko nach einer EBV-Infektion um das 32-fache erhöht ist und damit als wichtigster Risikofaktor für die Multiple Sklerose gilt (Bjornevik et al., 2022). Auffällig ist ebenfalls eine steigende Prävalenz mit zunehmender Entfernung vom Äquator, welche unter anderem auf einen verminderten Vitamin-D-Spiegel zurückgeführt wird (Munger et al., 2017). Daneben gelten Tabakkonsum sowie Übergewicht im Jugendalter als schädlich (Garg and Smith, 2015; Reich et al., 2018).

Immunpathologie

Dem menschlichen Immunsystem wird in der Krankheitsentstehung und dem -verlauf eine zentrale Rolle zugeschrieben. Autoantigen-erkennende (myelin-spezifische) T-Zellen gelangen nach einer peripheren Aktivierung aus den postkapillären Venolen durch die intakte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS. Dort werden sie nach der Erkennung ihrer Zielstruktur, der Myelinscheiden-Antigene, erneut aktiviert und lösen eine Entzündungsreaktion aus. Dies wiederum lockt weitere Entzündungsmediatoren und Immunzellen sowohl aus dem ZNS als auch aus der Peripherie an, die durch die bereits erfolgte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke einströmen können. (Schmidt et al., 2018). Maßgeblich am Untergang von Nervenzellen

beteiligt sind die Mikroglia, aktivierte Fresszellen des ZNS, die in die bereits entzündlich veränderten Gebiete einwandern und dort Neurone zerstören (Aktas and Zipp, 2004). Der entstehende Gewebeschaden im ZNS ist in Form der typischen MS-Plaques (Garg and Smith, 2015), einer Atrophie der grauen und weißen Substanz sowie axonalen Schäden sichtbar.

Neuropathologie

Lange Zeit ging man davon aus, dass nur die weiße Substanz des ZNS von der Erkrankung betroffen sei. Durch sich stetig verbessernde Magnetresonanztomographie (MRT)-Techniken und immunhistochemische Verfahren können Demyelinisierungen nun im gesamten ZNS nachgewiesen werden. Der Thalamus, der Hippocampus und die Kleinhirnrinde sind als Strukturen der grauen Substanz häufig betroffen. Es wird angenommen, dass diese Schädigungen der grauen Substanz zumindest teilweise unabhängig von der typischen Entzündungsreaktion auftreten (Rojas et al., 2016). Darüber hinaus nehmen die neuronale Dichte sowie die Anzahl der Synapsen und der Gliazellen im Krankheitsverlauf ab (Benedict et al., 2017).

1.1.3 Klinik

Durch die unterschiedlichen strategischen Lokalisationen der MS-Plaques, sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark, kann eine große Bandbreite motorischer, sensibler und neuropsychiatrischer Beschwerden entstehen. Diese kommen häufig auch unabhängig voneinander vor. Keines der Symptome ist spezifisch für die Erkrankung, jedoch entsteht durch die Zusammenschau der einzelnen Beeinträchtigungen das charakteristische Bild einer MS (Schmidt et al., 2018). Typische Symptome des Frühstadiums sind die Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen, Paresen und Fatigue. Dagegen treten Spastik, Ataxie, Schmerzen und vegetative Dysfunktionen meist erst später im Krankheitsverlauf auf (Stuke et al., 2009). Nachfolgend werden die wichtigsten betroffenen Symptomgruppen beschrieben.

Motorik und Koordination

Motorische Defizite fallen zu Beginn häufig in Form von Schwäche und Paresen der betroffenen Muskulatur und im weiteren Verlauf durch zusätzliche Spastiken auf. Sie entstehen durch eine Schädigung der motorischen Bahnen (Pyramidenbahn, extrapyramidale Bahnen) im

Rückenmark. Die Spastik geht meist mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen einher, wodurch die Mobilität im Alltag eingeschränkt ist. Bei einer Beteiligung des Kleinhirns können eine Dysmetrie, eine Dysdiadochokinese, ein Intentionstremor sowie eine Ataxie des Rumpfes auffallen. Treten neben dem Intentionstremor auch ein Nystagmus und eine skandierende Sprache auf, wird von der Charcot-Trias I (nach Jean Marie Charcot (1825-1893), französischer Neurologe) gesprochen. Flachenecker et al. konnten in einer epidemiologischen MS-Studie bei der Hälfte der untersuchten Patient*innen ein eingeschränktes Gehvermögen und bei etwa einem Viertel der Erkrankten eine Ataxie/Tremor feststellen (Flachenecker et al., 2020).

Bei einer Erhöhung der Körpertemperatur verstärkt sich die Ermüdung der Muskulatur häufig. Dies als Uhthoff-Phänomen bezeichnete Auftreten entsteht durch einen vorübergehenden Leitungsblock der geschädigten Nervenfasern.

Sensible Symptome

Sensibilitätsstörungen treten meist in Form von Kribbelparästhesien oder Taubheitsgefühlen auf. Sie manifestieren sich bereits früh im Krankheitsverlauf und betreffen gehäuft die Beine sowie die Fingerspitzen. Auftretende Schmerzen, sowohl begleitend als auch unabhängig, müssen konsequent behandelt werden, um die Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses und damit die Chronifizierung zu verhindern. Ursachen der Schmerzen können entweder eine direkte Nervenschädigung (neuropathische Schmerzen) oder eine Folge anderer Symptome (z.B. Fehlstellung durch Spastik) sein (Schmidt et al., 2018).

Ophthalmologische Symptome

Zu den ophthalmologischen Schädigungen gehören die Optikusneuritis und Störungen der Okulomotorik. Besonders die Optikusneuritis ist ein häufiges Frühsymptom und kann bei 20-30% der Patient*innen als erstes Phänomen beobachtet werden. Es tritt meist einseitig auf und kann mit starken Schmerzen sowie einer passageren Visusminderung und einer Beeinträchtigung des Farbsehens einhergehen. Augenmotilitätsstörungen entstehen durch Paresen der Augenmuskeln. Sie treten bei etwa der Hälfte der Patient*innen im Krankheitsverlauf auf und betreffen vor allem den N. abducens und den N. oculomotorius. Die Erkrankten klagen über Doppelbilder und häufig ist zusätzlich ein Blickrichtungs- oder Spontannystagmus erkennbar (Henze et al., 2018a).

Hirnstammsymptome

Neben den bereits genannten können auch weitere Hirnnerven von den Entmarkungen betroffen sein. Bei einer Schädigung des N. trigeminus finden sich beispielsweise Sensibilitätsstörungen im Gesichtsbereich. Eine Affektion des N. facialis geht hingegen mit einer Gesichtsparese einher. Diese bildet sich jedoch in den meisten Fällen nach kurzer Zeit zurück. Ist der N. vestibulocochlearis oder einer seiner Kerne beschädigt, treten akute Schwindelanfälle sowie Hörstörungen auf.

Vegetative Störungen

Die Harnblasendysfunktion ist die häufigste vegetative Beeinträchtigung (Flachenecker et al., 2020). Meist zeigt sie sich in Form einer spastischen Blase mit imperativem Harndrang oder einer Dranginkontinenz (Henze et al., 2018b). Bei den Betroffenen führt dies zu Restharngefühl, Pollakisurie und einer ausgeprägten Nykturie. Des Weiteren können Störungen der Defäkation und der Sexualfunktionen auftreten. Die Abklärung und Therapie der vegetativen Symptome sind entscheidend, da sie sich stark negativ auf eine vorhandene Fatigue (Schmidt et al., 2018) sowie die allgemeine Lebensqualität auswirken können.

Fatigue und Depressivität

Die Fatigue beschreibt eine pathologisch erhöhte mentale sowie körperliche Erschöpfung, welche unverhältnismäßig zu zuvor geleisteter Anstrengung erscheint und die durch die Patient*innen häufig nicht beeinflussbar ist. Etwa 70-90% der MS-Patient*innen leiden unter einer Fatigue. Die Lebensqualität vieler der Erkrankten wird durch das plötzliche und unkontrollierbare Eintreten erheblich eingeschränkt (Stuke et al., 2009). Ein Zusammenhang kann sowohl mit der empfundenen Krankheitslast als auch mit der Mobilitätseinschränkung (EDSS) aufgezeigt werden (Flachenecker et al., 2002; Amtmann et al., 2012; Bartsch and Falkai, 2013). Aufgrund des Fehlens eindeutiger und objektiver Diagnosekriterien und -instrumente gehört die Fatigue zu den „unsichtbaren Symptomen“ und wird häufig nicht oder erst spät diagnostiziert. Zur subjektiven Bewertung haben sich mehrere Skalen als Fragebögen bewährt (Fatigue Severity Scale, modifizierte Fatigue Impact Scale), die sowohl die körperliche als auch mentale Erschöpfung abfragen (Henze et al., 2018c). Auffällig ist, dass die Beurteilung der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit mit steigendem Fatigue-Level schlechter ausfällt, bei der Testung der Kognition jedoch kein Zusammenhang feststellbar ist (Bartsch and Falkai, 2013).

Flachenecker et al. konnten zwischen einer auftretenden Fatigue und einer depressiven Symptomatik eine starke Korrelation nachweisen (Flachenecker et al., 2002). Mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 60% sind Depressionen die am häufigsten diagnostizierte psychiatrische Störung bei MS-Erkrankten. Sie tritt gehäuft bei jungen Patient*innen mit einer starken körperlichen Beteiligung auf. Bei Erkrankten mit vorwiegend spinaler Beteiligung tritt Depressivität seltener auf, sodass angenommen wird, dass Strukturveränderungen im Gehirn für die Symptomatik mitverantwortlich sind (Schmidt et al., 2018). Ein möglicher Zusammenhang zwischen depressiven und kognitiven Störungen wird weiterhin kontrovers diskutiert (Oreja-Guevara et al., 2019).

Kognition

Störungen der Kognition inklusive der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen werden im Kapitel 1.3 näher betrachtet.

1.1.4 Krankheitsverlauf

Die MS-Erkrankung kann sehr heterogen verlaufen und wird auch als „Erkrankung mit tausend Gesichtern“ bezeichnet. Für eine bessere Einordnung innerhalb klinischer Studien sowie eine klare Kommunikation mit den Betroffenen wurden MS-Subtypen definiert, die sich nach der klinischen Verlaufsform richten (Lublin et al., 2014).

Verlaufsformen

Mit etwa 85% stellt die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) mit Abstand die häufigste Form dar. Sie ist gekennzeichnet durch klinische Schübe, die sich komplett oder teilweise zurückbilden. In der Zeit zwischen den Schüben ist keine Krankheitsaktivität beobachtbar.

Etwa 30-40% der RRMS-Patient*innen entwickeln im Krankheitsverlauf über eine Zeit von 10-15 Jahren eine Sekundär Progressive Multiple Sklerose (SPMS) (Schmidt et al., 2018). Dabei kommt es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Symptomatik mit oder ohne aufgesetzte Schübe. Häufig nimmt die Schubfrequenz im Verlauf bis zum vollständigen Fehlen ab (Garg and Smith, 2015; Hemmer et al., 2021).

An einer Primär Progressiven Multiplen Sklerose (PPMS) leiden etwa 15% der Patient*innen. Charakteristisch ist eine progressive Zunahme der Beeinträchtigung von Beginn an, ohne das Auftreten von sich rückbildenden Schüben. Pathophysiologisch zeigt sich kein Unterschied zur SPMS (Lublin et al., 2014).

Die erste klinische Erscheinung einer entzündlichen, demyelinisierenden Erkrankung wird als klinisch isoliertes Syndrom (CIS) bezeichnet. Sie tritt meist in Form eines Schubereignisses, wie zum Beispiel einer Optikusneuritis oder eines sensorischen Ausfalles, auf. Die MS-Erkrankung gilt zu diesem Zeitpunkt als wahrscheinlich. Da die Kriterien nach McDonald (siehe 1.1.5 Diagnostik) jedoch nicht erfüllt sind, darf die Diagnosestellung nicht erfolgen.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Um auch die physische Beeinträchtigung im Krankheitsverlauf zu beurteilen, wurde die Expanded Disability Status Scale (EDSS) entwickelt. Sie ist eine speziell auf MS-Patient*innen ausgelegte, vom Arzt oder Ärztin durchgeführte Bewertungsskala zur Messung der physischen Behinderung. Bewertet werden 9 funktionelle Systeme, die von der Erkrankung betroffen sein können (u.a. Großhirn, Kleinhirn, Pyramidenbahn, visuelles System). Die Skala reicht aufsteigend von 0 (= normaler neurologischer Status) bis 10 (= Tod durch MS) in 0,5-Schritten (Kurtzke, 1983). Die EDSS verfügt über gute psychometrische Eigenschaften und wird weltweit genutzt (Meyer-Moock et al., 2014). Sie dient vor allem der Objektivierung, der Verlaufsbeurteilung und besseren Vergleichbarkeit. Auch in dieser Studie wird sie als Maß für die motorische Beeinträchtigung genutzt.

1.1.5 Diagnostik

Für die Therapieeinleitung ist eine frühzeitige Diagnosestellung entscheidend. Durch das uneinheitliche Erscheinungsbild kann diese jedoch mitunter sehr schwierig sein. Die Multiple Sklerose stellt weiterhin eine Ausschlussdiagnose dar (Hemmer et al., 2021). Als Hilfsinstrument werden die 2001 entwickelten und zuletzt 2017 revidierten McDonald-Kriterien eingesetzt. Grundsätzlich ist der Nachweis von ZNS-Läsionen mit einer Dissemination (Streuung) in Raum (DIS= dissemination in space) und Zeit (DIT= dissemination in time) erforderlich. Dazu kommen gegebenenfalls zusätzlich erforderliche klinische, bildgebende oder auch paraklinische Befunde

zum Einsatz. Tabelle 1.1 zeigt die McDonald-Diagnosekriterien (2017) einer schubförmigen-remittierenden MS (Thompson et al., 2018).

klinische Präsentation		erforderliche zusätzliche Untersuchungen
Anzahl der Schübe	objektivierbare Läsionen	
2 oder mehr	2 oder mehr	keine erforderlich
2 oder mehr	1	DIS durch <ul style="list-style-type: none"> - einen weiteren Schub, der eine andere ZNS-Lokalisation voraussetzt oder - DIS-MRT*
1	2 oder mehr	DIT durch <ul style="list-style-type: none"> - einen weiteren Schub oder - DIT-MRT** oder - Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden
1	1	DIS und DIT <ul style="list-style-type: none"> - jeweils durch eine der oben genannten Methoden

Tabelle 1.1: Diagnosekriterien nach McDonald, Revision 2017 (McDonald et al., 2001; Thompson et al., 2018). Auf der linken Seite ist die klinische Präsentation mit der Schubanzahl und den objektivierbaren Läsionen dargestellt. Auf der rechten Seite die jeweils erforderlichen zusätzlichen Untersuchungen. *DIS (dissemination in space) -MRT: mindestens eine T2-hyperintense Läsion in 2 oder mehr der 4 Hirnareale (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal). ** DIT (dissemination in time) -MRT: simultanes Auftreten Kontrastmittel (KM)-anreichernder und Nicht-KM-anreichernder Läsionen **oder** eine neue T2-hyperintense Läsion in einem Folge-MRT

Neben der klinischen Beurteilung stellt die Magnetresonanztomographie die wichtigste Untersuchung dar. Sie ist das bildgebende Verfahren der Wahl bei der MS und die einzige Möglichkeit das gesamte ZNS am lebenden Menschen genau zu beurteilen. MS-Läsionen stellen sich in einer T2-gewichteten Sequenz als rund-ovale Hyperintensitäten mit einer Größe von mindestens 3 Millimetern entlang der Hauptachse dar. Als T2-Gewichtung wird eine Kontrastdarstellung bezeichnet, in der sich Flüssigkeiten hell (hyperintens) darstellen. Die FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) ist eine Sonderform der T2-Gewichtung,

mit welcher die Darstellung freier Flüssigkeit unterdrückt wird. Dadurch lassen sich zum Beispiel periventrikuläre Läsionen von der Liquorflüssigkeit abgrenzen.

MS-Läsionen treten asymmetrisch in beiden Hirnhemisphären und vor allem an folgenden Prädilektionsstellen auf: periventrikulär und juxtakortikal in der weißen Substanz (white matter lesion (WML)), im Hirnbalken (Corpus Callosum) sowie infratentoriell und spinal. Als periventrikulär werden Läsionen bezeichnet, die in direktem Kontakt zu den lateralen Ventrikeln stehen. Auch Läsionen im Corpus Callosum mit einer Verbindung zum Ventrikel werden als periventrikulär bezeichnet. Typisch für diese Lokalisation sind die sogenannten „Dawson Finger“, längliche (fingerförmige) demyelinisierende MS-Herde (Filippi et al., 2019). Lange Zeit ging man davon aus, dass die MS-Läsionen auf die weiße Substanz des ZNS begrenzt sind. Durch die Entwicklung neuer immunhistochemischer Verfahren können sie nun auch in der grauen Substanz nachgewiesen werden (Benedict et al., 2017).

Neben den MS-spezifischen Läsionen spielt auch die Hirnatrophie eine wichtige Rolle. Sie kann bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten und hat Einfluss auf sowohl physische als auch kognitive Fähigkeiten. Um die Hirnatrophie zu quantifizieren, wird die Hirnparenchymfraktion (brain parenchymal fraction (BPF)) aus der Summe der grauen und weißen Substanz geteilt durch das intrakranielle Volumen (ICV) berechnet (Rojas et al., 2016).

Seit 2017 ist auch die Untersuchung der liquorspezifischen oligoklonalen Banden in den McDonald-Kriterien verankert und kann den Nachweis der zeitlichen Dissemination durch das MRT ersetzen (Hemmer et al., 2021). Das Vorliegen der oligoklonalen Banden kann auf eine intrathekale Antikörpersynthese und damit auf eine MS hinweisen (Reich et al., 2018).

Bei Erfüllung der Kriterien und der Abwesenheit einer anderen und besseren Erklärung für die bestehenden Symptome, darf die Diagnose der Multiplen Sklerose gestellt werden (McDonald et al., 2001; Thompson et al., 2018).

1.1.6 Therapie

Die Multiple Sklerose gilt bis heute als nicht heilbar. Therapeutische Maßnahmen können allerdings die Krankheitsprogression deutlich verlangsamen und akute Beschwerden lindern. Das Ziel ist die Hemmung der Entzündungsreaktionen im Gehirn. Es wird die akute Schubtherapie von einer immunmodulatorischen und einer symptomorientierten Behandlung unterschieden.

Um einen MS-Schub schnell und konsequent zu behandeln, wird die Gabe einer hochdosierten Glucocorticoid-Therapie für 3-5 Tage empfohlen. Sollten sich die Beeinträchtigungen nach dieser Zeit nicht oder nur unzureichend verbessert haben, kann nach individueller Überprüfung eine Eskalationstherapie mittels Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden (Hemmer et al., 2021).

Abzugrenzen von der Akuttherapie ist die immunmodulatorische Behandlung, die zu einer Unterdrückung und Abschwächung der Immunantwort führt und regelmäßig verabreicht wird. Als besonders wirksam haben sich viele der zugelassenen Substanzen beim klinisch isolierten Syndrom und einer RRMS mit starker inflammatorischer Beteiligung erwiesen. Sie verringern die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung neuer Läsionen, klinischer Schübe und Anhäufung von physischer sowie psychischer Behinderung (Garg and Smith, 2015; Reich et al., 2018). Zu den wichtigsten Vertretern gehören unter anderem Beta-Interferon, Fingolimod, Cladribin und Ocrelizumab.

Ein weiterer wichtiger Aspekt besteht in der symptombezogenen Behandlung, da diese von den Erkrankten meist als große Belastung empfunden werden. Neben Medikamenten gegen z.B. Schmerzen oder vegetative Dysfunktionen sind hier vor allem nicht-medikamentöse Ansätze wie Physio- und Ergotherapie, die Anschaffung von Hilfsmitteln (Brille, Rollstuhl) sowie verhaltenstherapeutische und Selbsthilfe-Strategien von Bedeutung. Die Behandlung von kognitiven Einschränkungen wird in Kapitel 1.3.4 näher beschrieben.

1.2 Kognition und Gedächtnis

Unter dem Begriff Kognition werden alle Prozesse zusammengefasst, die an der Wahrnehmung, Verarbeitung und Speicherung von Informationen beteiligt sind. Dazu gehören neben dem Bereich des Gedächtnisses unter anderem die Aufmerksamkeit, die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, exekutive Funktionen, das Lernen sowie die sprachlichen und visuellen Fähigkeiten.

Eine Beeinträchtigung der Kognition kann weitreichende Konsequenzen für das individuelle Leben und den Platz in der Gesellschaft haben. Daher bedürfen sie stets einer ausführlichen Abklärung und wenn möglich einer konsequenten Therapie. Im Folgenden wird eine kurze Übersicht zum Thema Gedächtnis gegeben.

1.2.1 Gedächtnisformen

Das Gedächtnis bildet einen Aspekt der Kognition ab. Nach der zeitlichen Komponente der Informationsspeicherung kann es in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. In Abbildung 1.1 ist der Weg der Informationsspeicherung aufgezeigt.

Das sensorische Gedächtnis, auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt, hält spezifische Informationen der einzelnen Sinnesorgane für wenige Millisekunden. Erregen diese Informationen die Aufmerksamkeit, werden sie im Kurzzeitgedächtnis bewusst verarbeitet. Der Begriff der Behaltensspanne gilt dabei als Maß der Anzahl an Informationen, die über einen bestimmten Zeitraum bewusst wahrgenommen werden können (Bartsch and Falkai, 2013). Bei gesunden erwachsenen Menschen beträgt dies durchschnittlich sieben Informationseinheiten. Wird die Information durch internes Wiederholen („rehearsal“) länger im Bewusstsein gehalten, wird sie dem Arbeitsgedächtnis übermittelt. Alan Baddeley verbreitete die Theorie, dass die Information im Arbeitsgedächtnis materialspezifisch verarbeitet wird. Visuelle Informationen gelangen in den visuell-räumlichen Notizblock und verbal-akustische Informationen in die phonologische Schleife. Der episodische Puffer beschreibt eine temporäre Speicherung der Arbeitsgedächtnisinhalte, um sie mit bereits bestehenden Informationen kontextuell zu verknüpfen (Baddeley, 2010).

Das Langzeitgedächtnis bildet den Informationsspeicher über Jahre und Jahrzehnte. Es kann weiter in das deklarative (explizit) und das nicht-deklarative (implizit) Langzeitgedächtnis unterteilt werden, die jeweils verschiedene Arten von Informationen speichern. Implizite Gedächtnisinhalte sind automatisierte Handlungsabläufe und Gewohnheiten (z.B. gehen, Fahrrad fahren = prozedural), die nicht verbalisiert werden können, sowie motorisches und emotionales Lernen. Dabei findet das prozedurale Lernen vor allem in kortiko-striatalen Arealen statt und ist beispielsweise bei der Parkinson-Erkrankung sowie Chorea Huntington gestört. Das emotionale Gedächtnis wiederum hängt von den Verbindungen der kortikalen und subkortikalen Strukturen mit der Amygdala ab, und zeigt Beeinträchtigungen bei Angst- und Panikstörungen (Dickerson and Eichenbaum, 2010). Das deklarative Gedächtnis speichert Ereignisse und Fakten, die bewusst aufgenommen und wiedergegeben werden können. Dabei ist das episodische Gedächtnis für autobiographische Erlebnisse und Fakten (z.B. eigener Name, Erinnerung an den Geburtstag der Mutter) und das semantische Gedächtnis für Informationen und Weltwissen, die unabhängig der eigenen Person sind, verantwortlich. Die Überführung

vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis wird als Gedächtniskonsolidierung bezeichnet und findet vornehmlich im Hippocampus statt.

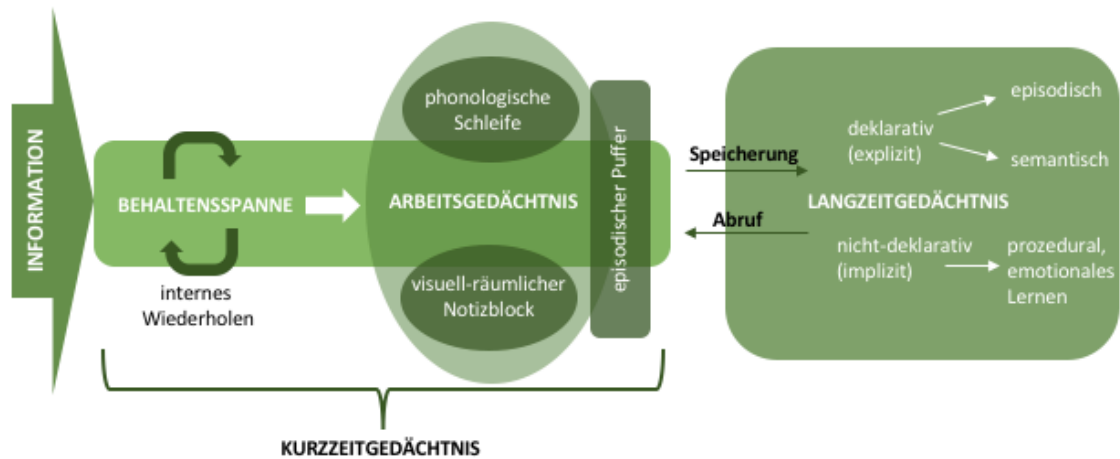


Abbildung 1.1: Aufbau des Gedächtnisses mit Darstellung der Beziehungen zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis, modifiziert nach Bartsch und Falkai (Bartsch and Falkai, 2013). Der Weg der Informationsverarbeitung wird von links nach rechts dargestellt.

1.2.2 Hippocampus

Der Hippocampus (latein: Seepferdchen) ist ein Bestandteil des limbischen Systems und liegt im medialen Temporallappen des Gehirns. Er gilt als wichtige Schnittstelle zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis und ist wesentlich an der Speicherung und dem Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten beteiligt. Bei einer Funktionseinschränkung oder dem vollständigen Ausfall des Hippocampus besteht sowohl eine anterograde als auch eine retrograde Amnesie, wobei frühere Erinnerungen, Intelligenz und Persönlichkeit (implizite Gedächtnisinhalte) unverändert bleiben (Scoville and Milner, 1957).

Der Hippocampus als Leitstruktur der Gedächtniskonsolidierung erhält Informationen aus nahezu allen assoziativen Hirnrindenarealen. Diese gelangen unter anderem über den parahippocampalen Kortex und schlussendlich über den entorhinalen Kortex (EC) zum Hippocampus (Bartsch and Wulff, 2015). Dieser kann anatomisch in einzelne Funktionseinheiten unterteilt werden, welche in einem hippocampalen Schaltkreis miteinander verknüpft sind. Die „Eingangstür“ des Hippocampus, der Gyrus Dentatus (DG), erhält über den Tractus Perforans polymodale Informationen aus dem EC. Diese werden erfasst und mit bereits

bestehenden Erinnerungen verknüpft. Sich wiederholende Inhalte werden aussortiert und gelöscht, um eine Überlappung und im schlimmsten Fall eine Überschreibung des bestehenden Langzeitgedächtnisses durch neuen Input zu vermeiden. Vom DG gelangt die Information ins Ammonshorn (Cornu Ammonis, CA). Anhand der Größe und Dichte der dort vorhandenen Pyramidenzellen lassen sich 4 Areale (CA1-4) unterscheiden (Trepel, 2012). Die Axone der DG-Körnerzellen werden als Moosfasern (mossy fibers) bezeichnet, die zur Region CA3 führen. Von dort gelingt die Weiterleitung über die Schaffer-Kollateralen an CA1. Diese wiederum übermittelt die Information an das Subiculum und nachgeschaltete subkortikale Hirnareale, die dem hippocampus-abhängigen Gedächtnis angehören. Die Abfolge von DG über CA3 zu CA1 wird als trisynaptischer Kreislauf bezeichnet und stellt den Hauptweg der Informationsverarbeitung innerhalb des Hippocampus dar (Bartsch and Wulff, 2015). Zusätzlich zu diesen vorwärts gerichteten Fasern erhält CA3 Kollateralen über den Tractus Perforans direkt aus dem entorhinalen Kortex sowie rekurrente Fasern, die sowohl zum eigenen Segment als auch rückwärts gerichtet zum DG verlaufen. Somit fungiert CA3 auch als auto- und heteroassoziatives Netzwerk (Yassa and Stark, 2011a; Rolls, 2013; Knierim and Neunuebel, 2016). Daneben empfängt auch CA1 ergänzende Kollateralen aus dem EC. Es wird angenommen, dass so unbearbeitete Informationen aus den assoziativen Kortices mit der vorverarbeiteten Information aus dem DG und CA3 verglichen werden (Bartsch and Wulff, 2015). In Abbildung 1.2 ist der trisynaptische Kreislauf mit den zusätzlichen Verbindungen der einzelnen Regionen dargestellt.

Der Hippocampus kann bei der MS-Erkrankung von einer Demyelinisierung betroffen sein (Dutta et al., 2011; Koenig et al., 2014; Sicotte et al., 2008). Bei kognitiv eingeschränkten Patient*innen konnte mithilfe einer funktionellen MRT im Vergleich zu kognitiv intakten Patient*innen eine verminderte Hippocampusaktivität während einer Kognitionstestung gemessen werden (Hulst et al., 2011). Die am häufigsten geschädigten Regionen sind CA1 und das Subiculum. Als Folge der Erkrankung tritt auch häufig eine verringerte synaptische Dichte im Hippocampus auf (Rocca et al., 2018).

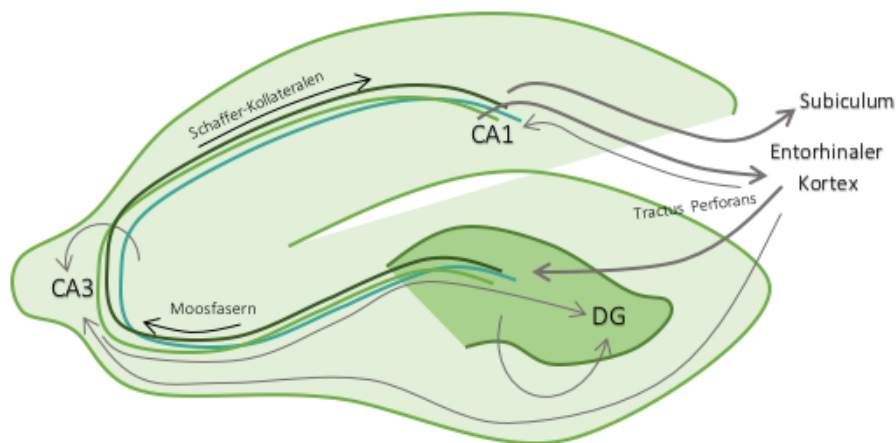


Abbildung 1.2: Anatomie des Hippocampus mit dem trisynaptischen Kreislauf (grüne Bahnen) vom DG über CA3 zu CA1, modifiziert nach Bartsch und Wulff (Bartsch and Wulff, 2015). DG= Gyrus Dentatus, CA= Cornu Ammonis

1.2.3 Musterseparation und Musterkomplettierung

Für den Abgleich neu aufgenommener Informationen mit bereits bestehenden Inhalten und deren richtige Einordnung sind zwei zentrale Prozesse des episodischen Gedächtnisses verantwortlich: die Musterseparation und die Musterkomplettierung. Der Hippocampus gilt als entscheidender Ort für die Ausführung dieser Mechanismen (Kirwan and Stark, 2007).

Musterseparation

Die Musterseparation sorgt dafür, dass zwei sich überlappende, ähnliche Repräsentationen, das heißt ähnliche Erinnerungen von Ereignissen (zum Beispiel der mütterliche Geburtstag im letzten Jahr und der mütterliche Geburtstag in diesem Jahr mit denselben anwesenden Personen und dem gleichen Kuchen) getrennt werden und separat voneinander im Gehirn gespeichert werden können. Es konnte gezeigt werden, dass vorrangig der Gyrus Dentatus und seine starken Projektionen (Moosfasern) zur Region CA3 im Hippocampus für die Musterseparation verantwortlich sind (Bakker et al., 2008; Lacy et al., 2011).

Der DG besitzt die Fähigkeit, kleine Unterschiede in der sich überlappenden Information zu vergrößern und so eine differenzielle Speicherung zu ermöglichen. Dieser Mechanismus wird als Dekorrelation bezeichnet und läuft wie folgt ab: dem DG werden zwei Ereignisse repräsentiert, die in den Zellen des EC eine hohe Ähnlichkeit aufweisen. Bei der Übertragung

der Information auf die Körnerzellschicht des DG, wird durch eine Vermehrung der Zellschichten eine geringere Überlappung erzielt. Auf der Abbildung 1.3 ist der Prozess der Dekorrelation dargestellt (Knierim and Neunuebel, 2016). Nach dem Grundprinzip der „Ähnlichkeit“ können so neue Repräsentationen für die Gedächtnisbildung eingeordnet und Interferenzen bei der Einspeicherung vermieden werden. Sollte diese Fertigkeit durch eine Schädigung des DG oder der Region CA3 beeinträchtigt sein, kann es bei der Verarbeitung neuer Informationen zu einer Überschreibung bereits gespeicherter, ähnlicher Gedächtnisinhalte kommen. Im Extremfall führt dies zu einer sogenannten „katastrophalen Interferenz“, was das vollständige Vergessen zuvor gespeicherter Informationen beschreibt. Yassa und Stark konnten nachweisen, dass mit voranschreitendem Alter der Kreislauf von EC, DG und CA3 geschwächt wird, was zu einer Abnahme der Musterseparationsfähigkeit führt (Yassa and Stark, 2011). In kürzlich veröffentlichten Studien konnte auch die Region CA1 mit der Musterseparation in Verbindung gebracht werden (Hanert et al., 2019a; Zuppichini and Sandry, 2018). Es ist denkbar, dass hippocampale Schäden den trisynaptischen Kreislauf unterbrechen und die Fähigkeit zur Musterseparation so einschränken. Bei Patient*innen mit Multipler Sklerose ist der Hippocampus von Demyelinisierung, häufiger aber in Form von neuronalen und synaptischen Schäden, betroffen (Rocca et al., 2018), was eine Beeinträchtigung dieses Prozesses wahrscheinlich macht.

Eine eingeschränkte Musterseparation kann zu einer detailarmen Speicherung sowie zur falschen Einordnung von Gedächtnisinhalten führen, was wiederum zu Schwierigkeiten in der Alltagsbewältigung beitragen kann (Zuppichini and Sandry, 2018). Der DG scheint besonders störanfällig auf die Inflammation bei der MS zu reagieren, somit könnte die Überprüfung der Musterseparation bereits früh im Krankheitsverlauf subtile Gedächtnisveränderungen sichtbar machen (Planche et al., 2017). Zwar gilt der Hippocampus als Hauptort dieser Funktion, jedoch kann auch in anderen neuronalen Strukturen wie der Amygdala oder dem piriformen Kortex Musterseparation beobachtet werden (Yassa and Stark, 2011).

Musterkomplettierung

Der Musterseparation gegenüber steht der Mechanismus der Musterkomplettierung. Er beschreibt die Fähigkeit eines Organismus durch einen Hinweisreiz aus der Umgebung eine Erinnerung aus dem Gedächtnis abzurufen (zum Beispiel erinnert der Kuchen an den mütterlichen Geburtstag, auch wenn es ein anderer Tag ist) und den neu aufgenommenen

Inhalt einzuordnen. Hinweisreize können dabei unvollständige oder anders abgeänderte/gestörte Erinnerungen sein. Bei diesem Prozess konnte Aktivität in der Region CA1 und in weiteren MTL-Regionen nachgewiesen werden (Bakker et al., 2008). Die hippocampale Region CA3 nimmt durch seine multiplen Kollateralen eine Sonderstellung ein. Die Musterkomplettierung wird bei einer starken Überlappung der Informationen ausgeführt. Bei größeren Unterschieden des neuen Inputs ist die Region auch zur Musterseparation befähigt (Yassa and Stark, 2011a; Knierim and Neunuebel, 2016).

Das Konzept, die physiologischen Abläufe sowie die zugrundeliegenden Netzwerkstrukturen der Musterseparation und Musterkomplettierung im Hippocampus sind durch tierexperimentelle Modelle und Befunde sehr gut validiert (Knierim and Neunuebel, 2016; Treves et al., 2008). Sie sind als dynamische Prozesse zu verstehen, die stark von der neu aufgenommenen Information abhängen. Umso stärker die Überlappung und Ähnlichkeit der Repräsentationen mit bereits bestehenden Gedächtnisinhalten, desto eher findet die Musterkomplettierung statt (Lacy et al., 2011). Auf der Abbildung 1.4 sind die Prozesse schematisch dargestellt.

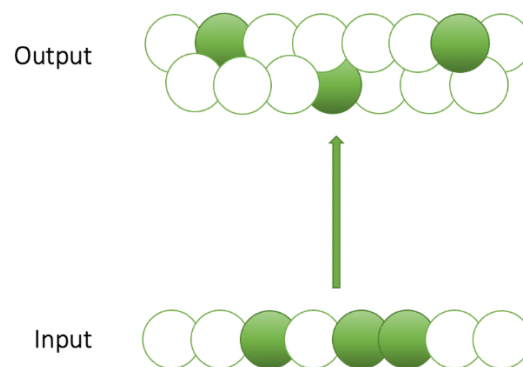


Abbildung 1.3: Prozess der Musterseparation: bei der Übertragung des Inputs aus dem entorhinalen Kortex auf den Gyrus Dentatus kommt es zu einer Vermehrung der Zellschichten (Output). Diese Dekorrelation führt zu einer geringeren Überlappung der Information, modifiziert nach Knierim und Neunuebel (Knierim and Neunuebel, 2016).

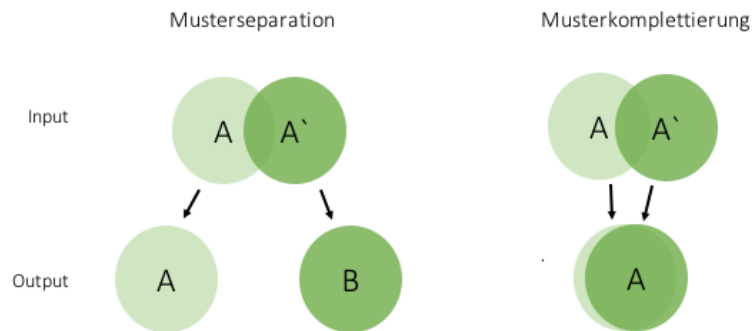


Abbildung 1.4: Mechanismus der Musterseparation (links) und der Musterkomplettierung (rechts), modifiziert nach Yassa und Stark (Yassa and Stark, 2011). A entspricht einer Erinnerung, A' einer zu A ähnlichen Erinnerung, B einer von A separierten Erinnerung.

1.2.4 Kognitive Reserve und Hirnreserve

Bei einer Schädigung des Gehirns, zum Beispiel durch degenerative Erkrankungen, können kognitive Einbußen entstehen. Die daraus resultierenden Beeinträchtigungen, beispielsweise auf den persönlichen Alltag, sind jedoch bei jedem Menschen unterschiedlich stark ausgeprägt. Eine Erklärung dafür bietet die Theorie der kognitiven Reserve. Sie ist definiert als die Resilienz eines Menschen gegenüber kognitiven Störungen aufgrund von Schädigungen des Gehirns. Beeinflusst wird die kognitive Reserve durch den Bildungsstand, den beruflichen Status und die Ausübung kognitiv anspruchsvoller Freizeitaktivitäten. Im Verlauf des Lebens nimmt die kognitive Reserve zu. Zur Quantifizierung gibt es eine Reihe von Messmethoden, die die einzelnen Teilbereiche unterschiedlich stark gewichten und miteinbeziehen (Kartschmit et al., 2019; Nucci et al., 2012). Sumowski und seine Kolleg*innen ermittelten die kognitive Reserve von MS-Erkrankten anhand von kognitiv bereichernden Freizeittätigkeiten (lesen, Musikinstrumente, Theater) im frühen Erwachsenenalter. Hier konnten sie einen schützenden Effekt einer hohen kognitiven Reserve vor Beeinträchtigungen im Gedächtnis und in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit detektieren. Beeinflusst wurde vor allem das Gedächtnis und weniger die kognitive Effizienz (Sumowski et al., 2013). Es muss außerdem betont werden, dass die kognitive Reserve zwar das Risiko vor kognitiven Einbußen senkt, allerdings keinen Einfluss auf das Fortschreiten der MS-Erkrankung hat (Sumowski and Leavitt, 2013).

Ein weiterer Aspekt, der den Menschen vor einem kognitiven Verlust schützen kann, ist die Hirnreserve. Sie bezieht sich in Ergänzung zur kognitiven Reserve auf strukturelle Gesichtspunkte wie das Volumen des Gehirns und die Anzahl der Synapsen. Die Hirnreserve haben Sumowski und seine Kolleg*innen anhand des maximalen lebenslangen Gehirnwachstums (MLBV) untersucht. Das MLBV wird häufig durch das intrakranielle Volumen (ICV) oder die Kopfgröße gemessen. Dabei konnte ein positiver Zusammenhang zwischen ICV und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten festgestellt werden. Ein großes ICV kann vor kognitiven Beeinträchtigungen schützen und auch die Krankheitslast, welche an der T2-Läsionslast gemessen wird, positiv beeinflussen. Im Gegensatz zur kognitiven Reserve hat die Hirnreserve einen größeren Einfluss auf die kognitive Effizienz und weniger auf das Gedächtnis (Sumowski et al., 2013).

1.3 Kognitionseinschränkungen bei Multipler Sklerose

Etwa 45-60% aller MS-Patient*innen leiden unter kognitiven Störungen (Calabrese, 2006; Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Guimarães and Sá, 2012). Diese können bereits sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten und kommen auch unabhängig von motorischen Symptomen vor. Erst in den letzten Jahren wird den kognitiven Defiziten im klinischen Umfeld zunehmend mehr Beachtung geschenkt, was aufgrund der starken psychischen und sozialen Belastung der betroffenen Patient*innen von großer Bedeutung ist (Schulz et al., 2006; Bartsch, Falkai, 2013; Penner, 2016). Sie sind im Vergleich zu ausschließlich motorisch beeinträchtigten Patient*innen häufiger arbeitsunfähig und zeigen größere Schwierigkeiten in der Bewältigung von Alltagsaktivitäten und sozialer Vernetzung (Penner, 2016; Schmidt et al., 2018).

1.3.1 Kognitionsdomänen

Die Multiple Sklerose wird als multiples Diskonnektionssyndrom beschrieben (Calabrese and Penner, 2007). Durch die Verteilung der Läsionen können die Verbindungen zwischen den Hirnarealen unterbrochen werden, was zu einem individuell unterschiedlichem Störungsmuster führen kann. Als besonders häufig betroffen gelten die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Aufmerksamkeit, das (episodische) Gedächtnis

und die mentale Flexibilität. Es wird auch von dem „kognitiven Kerndefizit“ der Multiplen Sklerose gesprochen. Diese Defizite führen schlussendlich zu einer verminderten Verarbeitungseffizienz und zu Kognitionsstörungen (Calabrese, 2006; Bartsch, Falkai, 2013; Penner, 2016). Nachfolgend wird ausführlich auf die einzelnen Teilbereiche der Kognition eingegangen.

Informationsverarbeitung

Die Effizienz der Informationsverarbeitung ist einerseits von der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und andererseits von der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung abhängig. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, auch mentales Tempo genannt, stellt die am häufigsten bei der MS betroffene Kognitionsdomäne dar (Sumowski et al., 2018). Zwischen den beiden Komponenten konnte ein Zusammenhang festgestellt werden. Bei einem Anstieg der Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, kommt es zu einer deutlich sichtbaren Verschlechterung sowohl des mentalen Tempos als auch des Arbeitsgedächtnisses selbst. Ist im Gegensatz dazu keine zeitliche Limitierung vorhanden, kann sich auch die Gedächtnisleistung verbessern (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Eine Überprüfung der Verarbeitungsgeschwindigkeit kann mithilfe des Symbol Digit Modalities Test (SDMT) oder des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) erfolgen, die jeweils in verschiedene MS-Testbatterien implementiert sind.

Aufmerksamkeit

Die Schwere der Aufmerksamkeitsstörung bei der MS hängt vom Ausmaß und der Lokalisation der Schäden im Gehirn ab (Calabrese, 2006). Die einfache Aufmerksamkeit in Form von Vigilanz und Konzentration auf einen einzelnen Reiz ist selten beeinträchtigt. Dagegen werden bei erhöhten Anforderungen an die Aufmerksamkeit häufig Defizite beobachtet (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Vor allem betroffen sind die längerfristige, die selektive und die geteilte Aufmerksamkeit (Oreja-Guevara et al., 2019). Das simultane Erledigen von sowohl kognitiv-motorischen als auch kognitiv-kognitiven Aufgaben (geteilte Aufmerksamkeit, auch Multi-Tasking) gilt als besonders alltagsrelevant und viele Patienten klagen über Schwierigkeiten in diesem Bereich (Sumowski et al., 2018).

Exekutive Funktionen/ mentale Flexibilität

Als exekutive Funktionen werden unter anderem die Planung, Organisation und Anpassung von zielgerichtetem Verhalten sowie abstraktes Denken bezeichnet. Sie gelten bei 15-25% der Patient*innen als beeinträchtigt, treten jedoch weniger häufig als Gedächtniseinschränkungen auf (Schulz et al., 2006). Eine Verringerung der mentalen Flexibilität zeigt sich häufig bei Patient*innen mit Läsionen im Frontalhirn (Calabrese, 2006) und kann mithilfe von zeitlimitierten Aufgaben zur Wortflüssigkeit (Controlled Oral Word Association Test) untersucht werden (Chiaravalloti and DeLuca, 2008).

Visuoperzeption

Zur Visuoperzeption gehört die Fähigkeit zur Wahrnehmung eines visuellen Stimulus sowie das Erkennen der spezifischen Charakteristika. Etwa 25% aller Patient*innen leiden unter visuoperzeptiven Störungen. Eine Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung (zum Beispiel durch eine Optikusneuritis) kann weitere Kognitionsprobleme vortäuschen, da diese Fähigkeit für viele der neuropsychologischen Tests benötigt wird (Chiaravalloti and DeLuca, 2008).

Sprache und Intelligenz

Sowohl die sprachlichen Fähigkeiten als auch die globale Intelligenz erscheinen bei erwachsenen MS-Patient*innen als weitgehend unbeeinträchtigt. Die Sprachverarbeitung gilt durch die Beteiligung mehrerer Hirnareale als besonders widerstandsfähig und Defizite in Wortflüssigkeitsaufgaben (z.B. COWAT) sind eher wie oben beschrieben auf exekutive Funktionsstörungen als auf sprachliche Defizite zurückzuführen. Tritt die MS-Erkrankung bereits im Kindesalter auf, sind die Beeinträchtigungen durch die unreifen Verbindungen der Hirnareale stärker ausgeprägt (Oreja-Guevara et al., 2019). Erhaltene Sprachfähigkeiten können von anderen bestehenden Kognitionseinschränkungen ablenken und so eine Diagnosestellung verzögern. Aus diesem Grund ist eine differenzielle Erhebung und sorgfältige Auswertung der einzelnen Kognitionsbereiche besonders wichtig (Bartsch and Falkai, 2013).

Auch die globale Intelligenz erscheint bei der MS kaum vermindert. Vielmehr handelt es sich um Teilleistungsschwächen der Kognition, die in unterschiedlichem Ausmaß Einfluss auf die Intelligenz haben (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Inwieweit sich die einzelnen Störungen untereinander bedingen und eine Verbesserung in einem Bereich zu einer Verbesserung in einem anderen Bereich führt, ist bislang unklar (Sumowski et al., 2018).

Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis besitzt die Aufgabe neu aufgenommene Informationen abzuspeichern und zu einem späteren Zeitpunkt wieder abzurufen. Beeinträchtigungen können bei 40-65% der MS-Patient*innen nachgewiesen werden (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Diese betreffen vorrangig das episodische Gedächtnis, während das nicht-deklarative Gedächtnis weitgehend unbeeinträchtigt erscheint (Oreja-Guevara et al., 2019). Lange Zeit ging man davon aus, dass die Probleme in der Langzeitspeicherung durch einen gestörten Abruf der Informationen bedingt sind (Calabrese, 2006). Es konnte mittlerweile in vielen Studien nachgewiesen werden, dass bereits die Gedächtniskonsolidierung, die vor allem im Hippocampus stattfindet (siehe unten), gestört ist (DeLuca et al., 1994; Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Rocca et al., 2018).

Eine gängige Testmethode zur Überprüfung der Langzeitgedächtnisfunktion ist das Merken von Wortlisten (z.B. California Verbal Learning Test). Betroffene Erkrankte benötigen im Vergleich durchschnittlich mehr Durchgänge zum Erlernen der Liste. Ist der Transfer von Kurz- in das Langzeitgedächtnis einmal gelungen, bestehen in Erkennung und Abruf selten relevante Defizite. Der genaue Pathomechanismus für die bestehenden MS-bezogenen Gedächtnisbeeinträchtigungen ist allerdings weiterhin unklar (Sumowski et al., 2018).

Störungen der hippocampalen Funktionen

Der Hippocampus, der vor allem für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte verantwortlich ist, gilt als besonders vulnerabel im Rahmen der MS-Erkrankung und kann bereits früh im Krankheitsverlauf betroffen sein. Dabei ist bereits gut erforscht, dass hippocampal-vermittelte Funktionen, wie das visuelle und verbale episodische Gedächtnis, bei einer Atrophie des Hippocampus beeinträchtigt sind (Koenig et al., 2014; Sicotte et al., 2008). Darüber hinaus konnten Defizite im hippocampal-vermittelten Platzlernen bei MS-Patient*innen festgestellt werden.

Störungen der hippocampalen Musterseparation und -komplettierung

Zur hippocampalen Musterseparation als Teil des episodischen Gedächtnisses gibt es bislang nur wenige Studien. Beispielsweise zeigten Planche und seine Mitarbeiter*innen, dass die Musterseparation bereits bei Patient*innen mit einer frühen MS (6-18 Monate nach dem ersten Ereignis) beeinträchtigt sein kann, während noch keine Leistungsabnahme in anderen kognitiven Teilbereichen wie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und dem visuellen

episodischen Gedächtnis feststellbar ist (Planche et al., 2017). Eine weitere Studie konnte ebenfalls eine eingeschränkte Musterseparationsfähigkeit bei MS-Patient*innen bei ansonsten erhaltenen kognitiven Funktionen nachweisen. Hier konnte auch eine Beziehung zwischen der Musterseparation und dem Hippocampusvolumen gezeigt werden (Zuppichini and Sandry, 2018). Allerdings weisen beide Studien nur sehr kleine Stichproben vor, sodass es weitere Analysen dahingehend benötigt.

1.3.2 Diagnostik von Kognitionsstörungen

Amato und seine Kolleg*innen konnten in einer Longitudinalstudie mit frisch diagnostizierten MS-Erkrankten bei einem Drittel einen kognitiven Verlust über einen Zeitraum von 3 Jahren feststellen (Amato et al., 2010). Die Erfassung der Kognition sollte deshalb frühestmöglich nach der Diagnosestellung erfolgen, um die Ausgangssituation festzuhalten und auftretende Veränderungen möglichst schnell zu detektieren.

Primär von Bedeutung ist eine ausreichende Aufklärung der Patient*innen und Angehörigen über die Prävalenz, Klinik und Auswirkungen von kognitiven Defiziten, um ein Bewusstsein für die möglichen Veränderungen zu schaffen (Kalb et al., 2018). Dann stehen neben einer ausführlichen Anamnese viele neuropsychologische Testverfahren und die Magnetresonanztomographie als Diagnostikmethoden zur Verfügung.

Neuropsychologische Untersuchung

Eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung ist sehr zeitaufwendig und in der klinischen Routine wenig praktikabel. Es werden daher einzelne Testverfahren oder kurze Testbatterien als orientierendes kognitives Screening eingesetzt. Etabliert haben sich als Einzeltest vor allem der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und als Testserien die Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRN-B) und das Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Das BICAMS wird auch in dieser Studie verwendet und ist unter 3.3.1 beschrieben. Die Testbatterien weisen gute psychometrische Eigenschaften auf und überprüfen das „kognitive Kerndefizit“ in einem angemessenen Zeit- und Kostenrahmen. Sollten sich hier Beeinträchtigungen erheben lassen, schließt sich eine individuell angepasste, ausführliche neuropsychologische Diagnostik an.

Kognitive Beeinträchtigung wird häufig durch Unterschreitung der Testergebnisse unter einen vorher festgelegten Schwellenwert (z.B. 1,5 Standardabweichungen) definiert. Dies birgt das Risiko, dass Patient*innen mit einer hohen prämorbid kognitiven Leistungsfähigkeit häufig nicht als beeinträchtigt erkannt werden, da die Testergebnisse nicht unter den festgelegten Schwellenwert fallen, obwohl der Unterschied für sie spürbar ist (Sumowski et al., 2018). Aus diesem Grund muss der Kognitionsverlust für jede erkrankte Person individuell, gemessen an den Vorbefunden, evaluiert werden. Besonders der SDMT eignet sich zur jährlichen Kontrolle (Amato et al., 2010). Es muss beachtet werden, dass die Tests keine reinen Messungen einzelner Kognitionsbereiche darstellen, sondern die Ergebnisse durch verschiedene Domänen beeinflusst werden (Sumowski et al., 2018). Ebenfalls ist auf eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch neuropsychiatrische Komorbiditäten wie Fatigue oder Depressionen (Benedict et al., 2004; Amato et al., 2013) oder durch sensomotorische Dysfunktionen (z.B. Ataxie, Tremor) sowie Sprechstörungen (Bartsch and Falkai, 2013) zu achten.

Magnetresonanztomographie

Strukturelle Veränderungen des ZNS gehen häufig mit kognitiven Defiziten einher. Mithilfe der Magnetresonanztomographie können diese detektiert werden. In multiplen Studien konnten die Gesamthirnatrophie, die kortikale Atrophie, die Weite des dritten Ventrikels und das Läsionsmuster als bedeutsame Einflussparameter auf die Kognitionsleistung festgestellt werden (Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Calabrese et al., 2009; Tiemann et al., 2009; Bartsch, Falkai, 2013). Liegen die Läsionen in einem für die Gedächtnisbildung relevanten Areal, können Leistungseinbußen entstehen. Handelt es sich dabei um kleine vereinzelte Läsionen, sind meist Teilleistungsschwächen die Folge. Bei vor allem periventrikulär konfluierenden Läsionen kommt es dagegen meist zu einer einheitlich reduzierten Kognitionsleistung (Calabrese, 2006). Tiemann et al. brachten periventrikuläre Läsionen vor allem mit einer psychomotorischen Verlangsamung in Zusammenhang (Tiemann et al., 2009). Calabrese und seine Kolleg*innen zeigten wiederum, dass auch kortikale Läsionen und kortikale Atrophie mit Kognitionsbeeinträchtigungen assoziiert sind. Die stärkste Korrelation wurde dort zwischen dem Volumen der kortikalen Läsionen und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beobachtet (Calabrese et al., 2009).

Auch der Hippocampus kann von der MS betroffen sein und Gedächtnisfunktionsstörungen hervorrufen. Eine MRT-Studie zeigte, dass eine hippocampale Atrophie, passend zu einer

Demyelinisierung und dem Verlust an neuronaler Dichte, bereits früh im Krankheitsverlauf auftritt und vor allem Störungen im verbalen Gedächtnis verursachen kann. Auf der anderen Seite konnte keine Verschlechterung des visuell episodischen Gedächtnisses, welches ebenfalls hippocampal-vermittelt wird, festgestellt werden. Die Erklärung hierfür zeigte sich in den Befunden der funktionellen MRT (fMRT). Hier war eine Zunahme der strukturellen sowie funktionellen Verbindungen, sowohl beider Hippocampi untereinander als auch des Hippocampus mit weiteren Hirnregionen, sichtbar. Es wird geschlussfolgert, dass es sich um Kompensationsmechanismen handelt, die der Atrophie entgegenwirken und die Gedächtnisstörungen in bestimmten Bereichen ausgleichen kann (Boscheron et al., 2021).

1.3.3 Einfluss der Verlaufsform

Die Verlaufsform der Erkrankung kann einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Es zeigte sich, dass Patient*innen mit einem chronisch-progredientem Verlauf häufig schwerwiegendere Leistungseinbußen zu verzeichnen haben (Lynch et al., 2005). Davon sind Patient*innen mit sekundär progredientem Verlauf häufig noch stärker betroffen als Erkrankte mit einem primär progredientem Verlauf (Schmidt et al., 2018). Dies ist zum einen durch eine stärkere Neurodegeneration aufgrund der schnellen Krankheitsprogression und zum anderen durch die meist längere Erkrankungsdauer sowie das höhere Lebensalter der Patient*innen erklärbar (Bartsch and Falkai, 2013).

1.3.4 Therapie

Die Ziele einer kognitiven Therapie umfassen die Aufrechterhaltung oder Verbesserung des aktuellen Kognitionsstatus, das Erlernen von Kompensationsstrategien sowie den Erhalt der Selbstständigkeit in Alltag und Beruf und eine Reduktion der subjektiven Beeinträchtigung (Henze et al., 2018d). Es konnten einige protektive Faktoren identifiziert werden, die sich im Sinne einer Primärprävention positiv auf die Kognition auswirken können. Dazu zählen physische und mentale Betätigung, Stressreduktion, Tabakverzicht und die Ausschaltung/Minimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Inwieweit diese Einflüsse

allerdings krankheitsspezifisch das Outcome der MS-Erkrankung beeinflussen, ist noch nicht ausreichend untersucht (Sumowski et al., 2018).

Die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung werden unter dem Begriff kognitive Rehabilitation zusammengefasst (Sumowski et al., 2018). Zum einen kann durch intensive Trainingsprogramme versucht werden die kognitive Leistungsfähigkeit wiederherzustellen. Dazu werden computergestützte Programme verwendet, die beispielsweise Komponenten der Aufmerksamkeit (insbesondere Aufmerksamkeitsintensität und Resistenz gegenüber Ablenkung) oder das Gedächtnis trainieren. Die kognitive Rehabilitation zeigt einen positiven Effekt auf die Neuroplastizität. Es wurde beobachtet, dass die Aktivität neuronaler Netzwerke im Gehirn nach einer kognitiven Behandlung ansteigt (Benedict et al., 2017). Zum anderen kann auf kompensatorische Lernstrategien und die Anwendung von Hilfsmitteln (externe Gedächtnishilfen wie z.B. Listen) zurückgegriffen werden. Die Datenlage zur Wirksamkeit des kognitiven Trainings ist kontrovers. Häufig wird den MS-Patient*innen eine Kombination des Trainings mit der Anwendung von Kompensationstechniken empfohlen (Hemmer et al., 2021; Henze et al., 2018d). Es ist wichtig den Erkrankten und gegebenenfalls eine Bezugsperson in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen und unter Berücksichtigung der individuellen kognitiven und psychosozialen Umstände die bestmögliche Therapie zu finden (Sumowski et al., 2018).

Trotz der negativen Beeinflussung auf das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit, werden kognitive Beeinträchtigungen in Deutschland derzeit nur bei ca. 30% der betroffenen Patient*innen behandelt (Flachenecker et al., 2020). Medikamentöse Therapieansätze zur spezifischen Verbesserung der Kognition haben sich bislang als unwirksam erwiesen (Hemmer et al., 2021). Eine bessere Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten sollte in Zukunft angestrebt werden, um die Krankheitslast bezüglich der Kognitionsstörungen weiter zu minimieren.

2. Fragestellungen

Eine genaue Untersuchung hippocampaler Funktionsdefizite inklusive der Musterseparation bei Patient*innen mit einer MS erlaubt eine erweiterte Charakterisierung der kognitiven Defizite bei diesen Patient*innen und dient dazu, den Beitrag einer früh im Krankheitsverlauf auftretenden hippocampalen Funktionsstörung zur kognitiven Beschwerdelast einzuschätzen. Dies erlaubt ein tieferes Verständnis der Hippocampusfunktion im Kontext neurologischer Gehirnerkrankungen.

Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit folgenden Fragen:

- 1) Inwieweit ist die Musterseparation als Teil des episodischen Gedächtnisses bei Patient*innen mit einer MS beeinträchtigt?
- 2) Inwieweit sind weitere Kognitionsdomänen im Sinne eines kognitiven Kerndefizits bei der MS eingeschränkt?
- 3) Zeigt sich eine früh im Krankheitsverlauf auftretende Beeinträchtigung der Musterseparation im Vergleich zu den weiteren Kognitionsdomänen?
- 4) In welchem Maß ist ein Zusammenhang zwischen Kognitionsdefiziten und MRT-Parametern (Gesamthirnvolumen, MS-Läsionslast und Hippocampusvolumen) zu erkennen?
- 5) Bestehen Zusammenhänge zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und Umgebungsparametern (Fatigue-/Depressionslevel, motorische Beeinträchtigung, kognitive Reserve)?

3. Methoden

3.1 Studienaufbau und Studienkollektiv

Von März 2018 bis August 2021 wurden insgesamt 84 Patient*innen im Alter von 22-58 Jahren in die Studie eingeschlossen. Davon sind 78 Personen nach den McDonald-Kriterien mit Multipler Sklerose diagnostiziert und 6 weitere erfüllen die Kriterien eines CIS. Das Durchschnittsalter liegt bei 36,5 Jahren und die mittlere Erkrankungsdauer bei 7,23 Jahren. Die Rekrutierung der Patient*innen erfolgte überwiegend über die neuroimmunologische Ambulanz des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. Zum Vergleich wurden 84 neurologisch gesunde Kontrollproband*innen getestet. Hier wurde auf eine Vergleichbarkeit in Geschlecht, Alter und Bildungsjahren geachtet. Das durchschnittliche Alter in dieser Kohorte liegt bei 36,64 Jahren.

Die Kohorte wurde im Rahmen der Studie ‚MSCog‘ erhoben. Die kognitive Testung fand an zwei aufeinanderfolgenden Terminen statt, um einer Verschlechterung durch geistige Erschöpfung vorzubeugen. Dazu wurden die Laborräume der AG Gedächtnis und Plastizität an der Klinik für Neurologie des UKSH Kiel genutzt. Eine ruhige und störungsfreie Atmosphäre war jederzeit gegeben. Alle Teilnehmenden wurden ausführlich über den Inhalt und das Ziel der Studie aufgeklärt und willigten schriftlich ein.

3.2 Mnemonic Similarity Task

Der Mnemonic Similarity Task (MST) beurteilt eine Schlüsselfunktion des Hippocampus, die Musterseparation. Die ursprüngliche Form des MST wurde 2007 unter dem Namen Behavioral Pattern Separation Task veröffentlicht (Kirwan and Stark, 2007). In den letzten Jahren hat sich der MST zu einem viel genutzten Test in der Gedächtnisforschung etabliert und wurde bereits an vielen neurologischen Erkrankungen getestet (Hanert et al., 2019a, 2019b; Planche et al., 2017; Stark et al., 2019).

Der Test besteht aus zwei Phasen. In Phase 1, der Kodierung, werden dem Teilnehmenden 128 Abbildungen von Alltagsgegenständen in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Sie

erscheinen für jeweils zwei Sekunden mit einem Interstimulusintervall von 0,5 Sekunden vor einem weißen Hintergrund auf dem Computerbildschirm. Es wird dazu aufgefordert die Gegenstände in die Kategorien „Dinnen“ oder „Draußen“ einzuteilen und dies per Knopfdruck auf die Tastatur zu bestätigen. Diese Einteilung wird vorgenommen, um die Aufmerksamkeit der Beteiligten aufrecht zu erhalten, und fließt nicht mit in die Auswertung ein (Planche et al., 2017; Stark et al., 2019). Unmittelbar im Anschluss folgt die unangekündigte Abrufphase. In dieser werden 192 Gegenstände in gleichen Zeitintervallen demonstriert. Bei einem Drittel (64) handelt es sich um exakte Wiederholungen der Abbildungen aus der Kodierungsphase (Targets = Ziele), ein Drittel besteht aus gänzlich neuen Gegenständen (Foils = Gegenstück), und ein Drittel zeigt ähnliche Abbildungen der gleichen Gegenstände mit kleinen Veränderungen (Lures = Lockmittel/Köder). Die Lures unterscheiden sich beispielsweise in der Farbe, der Anzahl oder dem Blickwinkel von den Abbildungen der Kodierung (siehe Abbildung 3.1). Die Aufgabe besteht in der Identifizierung in „Alt“, „Ähnlich“ oder „Neu“, die wieder per Knopfdruck bestätigt wird.

Speziell die Antwort der Teilnehmenden bezüglich der Lure-Abbildungen ist von Interesse. So kann der Vorgang einer erfolgreichen Musterseparation (Lure als Ähnlich erkannt) von dem der Musterkomplettierung (Lure fälschlicherweise als Alt identifiziert) abgegrenzt werden (Stark et al., 2013). Zusätzlich sind die Lures in fünf Ähnlichkeitsstufen unterteilt, die sich aus dem Grad der Übereinstimmung mit den Targets ergeben (L1= am ähnlichsten – L5 = am unähnlichsten). Auf diese Weise kann die Musterseparation noch präziser gemessen werden.

Die Fähigkeit zur Musterseparation wird mithilfe des Behavioral Pattern Separation Scores (BPS-Score) bestimmt. Er definiert sich als die Differenz der korrekt identifizierten Lures (Entscheidung für „Ähnlich“) minus der fälschlicherweise als „Ähnlich“ bezeichneten Foils. So wird eine mögliche Verzerrung des Ergebnisses, entstehend durch eine Antworttendenz zu „Ähnlich“, korrigiert. Entscheidet sich der Teilnehmende, um ein besseres Ergebnis zu erzielen, sicherheitshalber häufiger für die Antwort „Ähnlich“, wird dies durch den BPS-Score bereinigt (Stark et al., 2013). Zusätzlich zu dem Gesamt-BPS-Score wird dieser auch separat für jede der 5 Lure-Ähnlichkeitsstufen (BPS1-5) ermittelt.

Des Weiteren wird der Recognition Memory Score (RM-Score) berechnet, der die Wiedererkennungslleistung des Gedächtnisses für die in der Kodierungsphase gezeigten Targets misst. Er berechnet sich aus der Differenz der als „Alt“ erkannten Targets minus der als „Alt“ bezeichneten Foils (Stark et al., 2013).

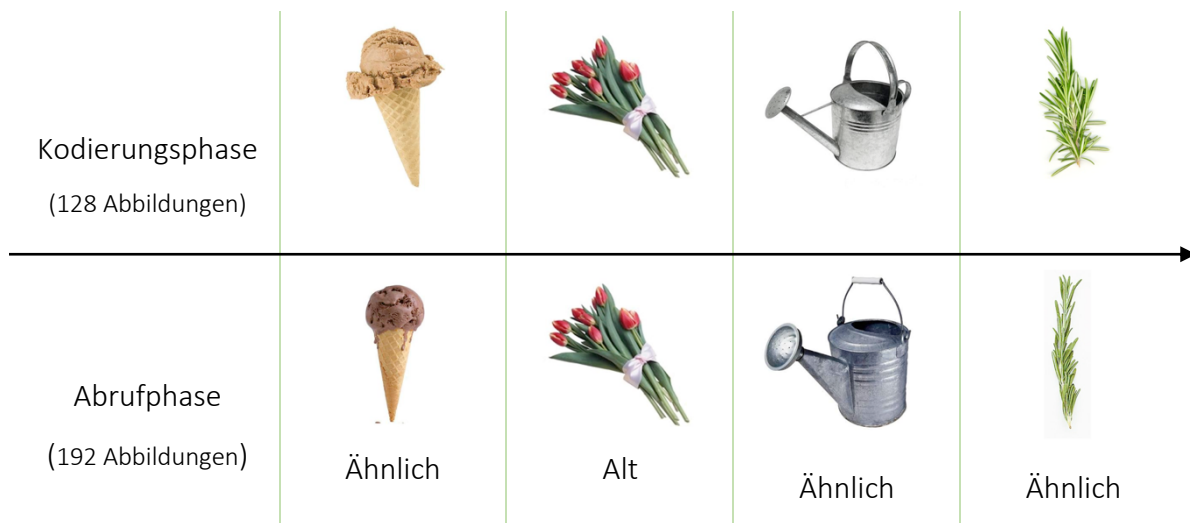


Abbildung 3.1: Mnemonic Similarity Task (MST) als Messung der Musterseparation nach (Stark et al., 2013): Der Test besteht aus einer Kodierungsphase und einer Abrufphase. Die Abbildungen werden in der Abrufphase in „Alt“, „Ähnlich“ und „Neu“ eingeteilt. Der MST ist frei zugänglich unter <https://faculty.sites.uci.edu/starklab/mnemonic-similarity-task-mst/>.

3.3 Neuropsychologische Tests

3.3.1 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

Das Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) wurde 2012 von einem Komitee aus Neurolog*innen und Neuropsycholog*innen konzipiert. Die Zielstellung war die Entwicklung einer international anerkannten, standardisierten und sensitiven neuropsychologischen Testbatterie für die Multiple Sklerose. Sie sollte schnell und unkompliziert, auch von weniger erfahrenen Untersuchenden, und ohne spezielle Materialien angewendet werden können. Das Ergebnis war eine Zusammenstellung von drei bereits etablierten Tests, die jeweils verschiedene Teilbereiche der Kognition erfassen und insgesamt nicht länger als fünfzehn Minuten in Anspruch nehmen (Langdon et al., 2012).

Symbol Digit Modalities Test

Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) misst die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses.

Der Teilnehmende bekommt dazu auf einem Blatt Papier eine zweireihige Tabelle vorgelegt, in der die Zahlen von 1-9 jeweils mit einem abstrakten Symbol verknüpft sind. Darunter sind in einer pseudorandomisierten Abfolge nur die Symbole in Reihen abgebildet. Die Aufgabe besteht in der Zuordnung der jeweils richtigen Zahl zum entsprechenden Symbol anhand der oben genannten Tabelle. Die Zahlen sollen so schnell wie möglich fehlerfrei nacheinander genannt werden. Das Ergebnis ergibt sich aus der Summe der korrekt genannten Zahlen über einen Zeitraum von 90 Sekunden. Die Testdauer beträgt, inklusive Instruktion und einer Übungsrunde, fünf Minuten.

Neben der Informationsverarbeitung beeinflussen auch das zufällige Lernen der Paare und die visuelle Scan-Fähigkeit das Ergebnis (Sumowski et al., 2018). Diese Fähigkeiten zählen jedoch ebenfalls zum kognitiven Kerndefizit der MS. Obwohl der SDMT unter anderem die Leistung des Arbeitsgedächtnisses erfasst, gilt er nicht als Instrument zur Überprüfung der hippocampalen Funktionen (Forn et al., 2011). Insgesamt zeigt der Test aber sehr zuverlässig eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit an und zeichnet sich mit der höchsten Sensitivität gegenüber der MS aus, sodass er an erster Stelle durchgeführt wird (Sumowski et al., 2018; Langdon et al., 2012; Benedict et al., 2017). Darüber hinaus erwies sich der SDMT als Prädiktor für die Arbeitsfähigkeit (Filser et al., 2018).

California Verbal Learning Test-II

Der California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) dient der Beurteilung der verbalen Lernfähigkeit und des episodischen Gedächtnisses (Woods et al., 2006).

Der Test beinhaltet eine Lernliste (Liste A) und eine Interferenzliste (Liste B). Beide Listen bestehen aus sechzehn Begriffen, welche wiederum in vier semantische Kategorien unterteilt werden können (z.B. Liste A: Fische, Kleidungsstücke, Küchenutensilien, Gemüse). Die Lernliste wird insgesamt fünfmal laut und langsam vorgelesen (Durchgang 1-5). Nach jeder Runde gibt der Teilnehmende die gemerkten Begriffe in einer beliebigen Reihenfolge wieder. Anschließend wird einmalig die Interferenzliste vorgelesen. Wieder werden die Worte aufgezählt, die sich eingeprägt wurden. Durch die Interferenzliste wird die Störanfälligkeit des Lernprozesses überprüft (Elwood, 1995). Ein freier Abruf der Lernliste erfolgt direkt im Anschluss (= verzögerte

freie Wiedergabe (VFW) 1) und ein weiterer verzögerter Abruf mit einer Latenzzeit von 20 Minuten (VFW 2), die für weitere Tests genutzt werden kann. Die freien Abrufe dienen speziell der Evaluierung des Langzeitgedächtnisses. Das Gesamtergebnis besteht aus der Lernsumme der fünf Durchgänge. Wichtig für die Studie ist der verzögerte Abruf VFW 2, da dieser hippocampale Konsolidierungsmechanismen anzeigt.

Brief Visuospatial Memory Test Revised

Die Einschätzung des räumlichen und visuellen episodischen Gedächtnisses erfolgt mithilfe des Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVM-T-R). Er wurde für das BICAMS modifiziert und enthält nur drei Runden ohne den verzögerten Abruf nach 25 Minuten (Langdon et al., 2012). Den Teilnehmenden werden auf einem weißen Blatt Papier sechs geometrische Symbole, arrangiert in einer 3x2-Anordnung, für jeweils zehn Sekunden präsentiert. Sowohl das Aussehen als auch die Lokalisation der Figuren sollen sich bestmöglich eingeprägt werden. Im Anschluss wird ein weißer Antwortbogen ausgehändigt und die Symbole und dessen Anordnung aus dem Gedächtnis korrekt aufgezeichnet werden. Hierfür gibt es keine zeitliche Begrenzung. Der Vorgang wird insgesamt dreimal wiederholt. In der Bewertung können pro Runde maximal zwölf Punkte erreicht werden. Pro Symbol wird jeweils ein Punkt für das exakte Aussehen und ein Punkt für die richtige Lokalisation vergeben. Die Summe der drei Runden bildet das Ergebnis.

Der BVM-T-R zeichnet sich durch seine schnelle Durchführbarkeit sowie eine hohe Sensitivität, Reliabilität und Validität bei MS-Patient*innen aus (Benedict et al., 2017; Sumowski et al., 2018).

3.3.2 Controlled Oral Word Association Test

Der Controlled Oral Word Association Test (COWAT) misst die verbale Wortflüssigkeit und -assoziation sowie die Exekutivfunktion. Er wurde von Arthur L. Benton entwickelt, um die spontane Produktion von Worten zu überprüfen (Benton, 1994).

Die Aufgabe des Teilnehmenden besteht darin, innerhalb einer Minute möglichst viele Worte mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben aufzuzählen. Es wurden die Versionen A und B konstruiert mit jeweils drei Buchstaben aufsteigend nach dem Schwierigkeitsgrad. Dieser wurde ursprünglich anhand der Anzahl der Worte in einem englischsprachigen Wörterbuch

festgelegt und international angepasst (Ruff et al., 1996). In dieser Studie wird die Version B mit den Buchstaben P, R und W genutzt. Bei der Aufzählung sind alle Wortarten der deutschen Sprache, ausgenommen Eigennamen und sich wiederholende Wortstämme (bspw. Wiederholen und wiedergeben), gültig. Das Ergebnis berechnet sich aus der Summe der drei Durchgänge.

Der Test weist eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf (Ruff et al., 1996), aber zeigt durch die Abhängigkeit vom Bildungsniveau und vom individuellen Wortschatz lediglich eine moderate Sensitivität gegenüber der MS (Sumowski et al., 2018).

3.3.3 Judgment Of Line Orientation Test

Zur Überprüfung des räumlichen und visuellen Vorstellungsvermögens wurde 1978 der Judgment Of Line Orientation Test (JLOT) entwickelt. (Benton, 1978)

Das Testmaterial umfasst einen Ordner mit dreißig Seiten. Auf jeder Seite befinden sich in der oberen Hälfte Linien in einem Halbkreis angeordnet, die mit den Nummern 1-11 beschriftet sind. Diese Abbildung ist auf jeder Seite identisch und stellt die Antwortkarte dar. In der unteren Hälfte sind jeweils zwei Linien abgebildet, die in wechselnden Winkeln zueinander stehen. Die Aufgabe besteht in der Zuordnung dieser Linien zu den Nummern der Antwortkarte. Der Schwierigkeitsgrad nimmt im Testverlauf zu. Pro richtig zugeordnetem Testelement gibt es einen Punkt, sodass ein maximaler Punktwert von dreißig erreicht werden kann.

Für den JLOT existieren eine Reihe von Kurzformen, da die vollständige Bearbeitung dieser Aufgabe vor allem für moderat bis schwer hirngeschädigte Patient*innen sehr anstrengend sein kann (Qualls et al., 2000; Gullett et al., 2013). Aufgrund der häufig leichteren Beeinträchtigung des visuellen Gedächtnisses bei MS-Erkrankten wurde sich hier jedoch für die ursprüngliche Form H mit dreißig Elementen entschieden (Sumowski et al., 2018).

3.3.4 Trail Making Test

Der Trail Making Test (TMT) ist ein weit verbreitetes neuropsychologisches Testverfahren und seine Vorläufer wurden bereits 1944 in der US-Amerikanischen Armee zur Eignungsprüfung (Army Individual Test Battery) genutzt. Der TMT dient der „allgemeinen Überprüfung von Hirnfunktionsleistungen“ (Tischler and Petermann, 2010) und ist vielseitig einsetzbar.

Insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das visuelle und motorische Gedächtnis, die mentale Flexibilität und die Exekutivfunktion werden beurteilt (Tombaugh, 2004).

Der TMT gliedert sich in die Teile A und B. In Teil A werden eingekreiste Zahlen, die zufällig auf einem weißen Testbogen verteilt sind, in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden (1-2-...-25). Damit wird vordergründig die Visuomotorik und das visuelle Gedächtnis überprüft (Tischler and Petermann, 2010). In Teil B werden die Zahlen aufsteigend im Wechsel mit den Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge verbunden (1-A-2-B-...-13). Dieser Teil dient darüber hinaus der Erfassung des Arbeitsgedächtnisses, kognitiver Flexibilität, exekutiver Funktionen und visuell-räumlichem Vorstellungsvermögen (Tischler and Petermann, 2010). Vor der Aufgabe wird das Verständnis jeweils durch eine Übungsrunde geprüft. Auf unterlaufende Fehler wird der Teilnehmende sofort hingewiesen. Das Ergebnis bildet die Bearbeitungszeit in Sekunden. Im Gegensatz zu den weiteren neuropsychologischen Tests geht hier ein größerer Wert mit einem schlechteren Ergebnis einher. Beim TMT muss besonders auf den Einfluss von motorischen Dysfunktionen auf das Ergebnis geachtet werden.

3.4 Fragebögen

Zusätzlich zu der neuropsychologischen Testung wurden in der Studie verschiedene Fragebögen bearbeitet, um eine umfassende Einschätzung bezüglich der individuellen Ausgangssituation zu erhalten und mögliche Beziehungen zwischen den Testergebnissen und Begleitsymptomen wie Fatigue oder Depression zu erheben.

3.4.1 Fatigue Severity Scale

Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein standardisierter Fragebogen, der ursprünglich 1989 von Krupp und seinen Kolleg*innen für Lupus Erythematodes- und Multipler Sklerose-Erkrankte entwickelt wurde (Krupp et al., 1989). Das Symptom der Fatigue unterliegt einer starken Subjektivität und ist häufig nur schwer von normaler Müdigkeit abgrenzbar. Mithilfe der FSS lässt sich die Fatigue objektivieren und quantifizieren (Calabrese, 2007).

Der Teilnehmende bewertet neun Aussagen auf einer Skala von 1 (trifft gar nicht zu) bis 7 (trifft voll zu). Die Aussagen beziehen sich auf die Erschöpfungssymptomatik und inwieweit diese beeinträchtigend auf verschiedene physische Alltagsaktivitäten wirkt. Die Werte werden addiert und der Mittelwert berechnet. Ein Mittelwert über 4 weist dabei auf eine eindeutige Fatigue-Symptomatik hin und muss bei der Auswertung der weiteren neuropsychologischen Testung berücksichtigt werden. Besonders im mittleren Messbereich zeigt die FSS eine hohe Genauigkeit, wohingegen sie im niedrigen und hohen Fatigue-Level abnimmt. (Amtmann et al., 2012) Aufgrund der unkomplizierten Anwendung und einer ausreichenden Reliabilität wurde sich für dieses Messinstrument entschieden.

3.4.2 Beck-Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein 1961 zusammengestellter Selbstbeurteilungsbogen, um das Vorliegen und den Ausprägungsgrad einer Depression zu bestimmen (Beck, 1961). Die hier verwendete deutsche Fassung ist eine Übersetzung der revidierten Form BDI-II, die anhand der DSM-IV-Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) angepasst wurde. Es konnten eine hohe interne Konsistenz sowie gute Validitäts- und Reliabilitätswerte für die deutsche Version festgestellt werden, sodass der standardmäßige Einsatz empfohlen wird (Kühner et al., 2007).

Der BDI besteht aus 21 Abschnitten, wobei sich jeder auf ein typisches Symptom depressiver Patient*innen bezieht. Dazu zählen beispielsweise pessimistische Gedanken, Unzufriedenheit, Schuldgefühle und Schlafstörungen. Vier gradierte Aussagen stehen pro Abschnitt zur Auswahl, die aufsteigend nach der Symptomschwere mit einer Punktzahl von 0-3 beschriftet sind. Der Teilnehmende soll jeweils die Aussage auswählen, die innerhalb der letzten zwei Wochen am zutreffendsten war. Die Bearbeitung dauert inklusive Instruktion in der Regel 5-10 Minuten. Das Ergebnis bildet sich aus der Summe der einzelnen Punkte.

Durch die zahlreichen Versionen existieren in der Literatur verschiedene Schwellenwerte für die Einteilung der Depressionsschwere. In der hier verwendeten Fassung gilt folgende Differenzierung: weniger als 12 Punkte = keine Depression, 12-19 Punkte = schwache Depression, 20-26 Punkte = mäßige Depression und ab 27 Punkten = starke Depression. Es konnte gezeigt werden, dass das Testergebnis mit der klinischen Bewertung der

Depressionsschwere übereinstimmt und dass auch klinische Veränderungen zuverlässig messbar sind (Beck, 1961; Kühner et al., 2007).

3.4.3 Cognitive Reserve Index Questionnaire

Die kognitive Reserve wird mithilfe des Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq) gemessen. Dieser Interview-Fragebogen wurde 2012 als standardisiertes Verfahren zur Quantifizierung der kognitiven Reserve entwickelt. Er stellt eine Zusammenfassung zuvor eingesetzter Testverfahren dar. Diese waren durch uneinheitliche Messparameter und Berechnungen schwer vergleichbar und daher im klinischen Alltag kaum relevant (Nucci et al., 2012).

Das CRIq besteht aus 20 Punkten, die den Abschnitten Bildung, Arbeit und Freizeit zugeordnet sind. Es wird in Form eines strukturierten Interviews durchgeführt. Im Abschnitt CRI-Bildung wird die Anzahl der Ausbildungsjahre (Schuljahre plus Ausbildung/Studium) mit besuchten Übungskursen (Dauer in Jahren) addiert. Der Abschnitt CRI-Arbeit bezieht sich auf alle im Erwachsenenalter ausgeübten Berufe mit einer Mindestdauer von einem Jahr. Die Berufe werden in 5 Gruppen, aufsteigend nach der intellektuellen Anforderung und der persönlichen Verantwortung, eingeteilt. Zur Gruppe 1 zählen beispielsweise die Berufe Landwirt*in und Haushaltsgehilfe, in Gruppe 5 gehören die Firmenleitung und Universitätsprofessur. Die Anzahl der Jahre in jedem Beruf wird mit der jeweiligen Gruppennummer multipliziert. Mithilfe von 16 kognitiv anregenden Tätigkeiten, die sich auf intellektuelle, soziale und sportliche Freizeitaktivitäten beziehen, wird der Abschnitt CRI-Freizeit bestimmt. Dabei werden die Aktivitäten im wöchentlichen, monatlichen oder jährlichen Intervall abgefragt. Der Teilnehmende gibt bei jeder Aktivität an, ob er diese mit einer Frequenz zwei oder weniger pro Zeitintervall ausübt oder häufiger als zwei pro Zeitintervall. Bei einer Frequenz häufiger als zwei, wird zusätzlich die Dauer in Jahren abgefragt. Die rohen Punktwerte der drei Abschnitte werden standardisiert und mit dem Alter des/der Proband*in verrechnet, sodass der individuelle Punktwert mit der entsprechenden Altersklasse verglichen werden kann. Abschließend wird der CRI-Gesamtscore berechnet, der in fünf Abstufungen von gering (<70 Punkte) bis hoch (>130 Punkte) angegeben wird.

3.4.4 Edinburgh Handedness Inventory

R. C. Oldfield entwickelte 1970 das Edinburgh Handedness Inventory, einen kurzen und leicht durchzuführenden Test zur Bestimmung der Handlateralität (Oldfield, 1971).

Der Fragebogen umfasst zehn Alltagsaktivitäten, die mit der Hand durchgeführt werden (zum Beispiel schreiben, werfen, einen Löffel halten oder ein Streichholz anzünden). Es wurde darauf geachtet, dass die abgefragten Aktivitäten nicht durch das Geschlecht, die Herkunft oder den sozio-ökonomischen Status der Proband*innen beeinflussbar sind (Oldfield, 1971). Der Teilnehmende ordnet jede Tätigkeit der linken oder rechten Hand zu, wofür dann zwei Häkchen auf der jeweiligen Seite gesetzt werden. Kann keine eindeutige Zuordnung zu einer Seite erfolgen, besteht eine Ambivalenz, und es wird ein Häkchen pro Seite gesetzt.

Der Lateralitätsquotient R berechnet sich aus der Summe der rechts gesetzten Häkchen minus der Summe der links gesetzten Häkchen geteilt durch die Summe beider Seiten. Danach erfolgt die Einteilung in Linkshändigkeit ($R < -40$), Beidhändigkeit ($-40 \leq R \leq 40$) oder Rechtshändigkeit ($R > 40$). Der Wert R ermöglicht dabei eine Quantifizierung der Handlateralität zur besseren Vergleichbarkeit.

3.5 Magnetresonanztomographie

Um Rückschlüsse auf die Anzahl, das Volumen und die Lokalisation der MS-Läsionen ziehen zu können, sowie zur Berechnung des Gesamthirn- und des intrakraniellen Volumens wurde bei den getesteten Patient*innen ergänzend zu der neuropsychologischen Untersuchung eine Magnetresonanztomographie des Gehirns angefertigt. Dies erfolgte entweder im Rahmen der halbjährlichen Vorstellung in der neuroimmunologischen Ambulanz am UKSH Kiel oder wurde bei externer Anbindung zusätzlich veranlasst. Zur Auswertung wurden ausschließlich MRT-Aufnahmen herangezogen, die binnen sechs Monate vor oder nach der kognitiven Testung aufgenommen wurden. Die Anfertigung erfolgte mit einem 3 Tesla-Scanner (Philips Achieva; Philips Healthcare Deutschland) oder mit einem 1,5 Tesla-Scanner (Philips Achieva; Philips Healthcare Deutschland).

Die MRT-Aufnahmen von 66 Patient*innen konnten für die manuelle Segmentation genutzt werden. Für die Berechnung der Hirnvolumina war das Vorliegen einer T1-Sequenz

erforderlich. Nicht vorhandene oder qualitätsgeminderte Aufnahmen führten zum Ausschluss der Bildgebung von 13 Patient*innen, sodass die Hirnvolumina von 53 Erkrankten errechnet und ausgewertet werden konnten.

3.5.1 Segmentation

Zur Segmentation der MS-Läsionen wurde das Programm ITK-Snap in der Version 3.8 (2019) genutzt. Es handelt sich um eine erstmals 2006 veröffentlichte Software zur Darstellung von biomedizinischen Bildern, sowie deren manuelle und semi-automatische Segmentation. Bei der Entwicklung wurde auf eine anwendungsfreundliche und vollständig auf die Segmentation ausgerichtete Benutzeroberfläche geachtet, um eine unkomplizierte Handhabung zu gewährleisten (Yushkevich et al., 2006; www.itksnap.org). Das Hauptfenster des Programms ist in 4 Felder unterteilt. Die MRT-Aufnahme wird dort auf 3 Feldern in den orthogonalen Ebenen (axial, coronar und sagittal) abgebildet und ein Feld zeigt eine dreidimensionale (3D) Aufnahme der bereits segmentierten Strukturen. In Abbildung 3.2 ist beispielhaft eine Segmentation gezeigt.

Hierfür verwendeten wir aus dem 3 Tesla-Scanner folgende Aufnahmen: 1.) 3D T2-gewichtete Aufnahmen (echo time (TE)= 300 ms; repetition time (TR)= 2500 ms; matrix= 256mm x 256mm x 290; voxel size= 0,9 x 0,9 x 1,1 mm; flip angle= 90°) und 2.) 3D - Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) - Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) (TE=337 ms; TR= 8000 ms; inversion time (TI)= 2400 ms; matrix= 576mm x 576mm x 250; voxel size= 0,4 x 0,4 x 1,2 mm; flip angle= 90°). Am 1,5 Tesla-Scanner wurden entsprechend angepasste Aufnahmen angefertigt: 1.) 3D T2-gewichtete Aufnahmen (TE= 258 ms; TR= 2800 ms; matrix= 320mm x 320mm x 260; voxel size= 0,78 x 0,78 x 1,0 mm; flip angle= 90°) und 2.) 3D FLAIR-MPRAGE (TE=294 ms; TR= 8000 ms; TI= 2400 ms; matrix= 560mm x 560mm x 273; voxel size= 0,48 x 0,48 x 1,2 mm; flip angle= 90°)

Es fand eine manuelle Segmentation der einzelnen Läsionen in jeder Schicht und allen Ebenen statt. Zur besseren Einordnung und Auswertung wurden die Läsionen nach anatomischer Lage im Gehirn mit verschiedenen Beschriftungen und Farben markiert. Es erfolgte eine Unterteilung (Labeling) in periventrikulär, frontal, parietal, temporal, occipital, hippocampal und cerebellär. Nach abgeschlossener Segmentation wurde die Anzahl der Läsionen manuell

anhand der 3D-Abbildung ausgezählt und das Läsionsvolumen der einzelnen Label sowie die gesamte Läsionslast voxelbasiert durch ITK-SNAP berechnet.

Aufgrund der einfachen Bedienung und der übersichtlichen Navigation mithilfe der 3D-Visualisierung wird ITK-SNAP vielfältig, unter anderem auch zur Operationsplanung, eingesetzt (Yushkevich et al., 2016; Virzì et al., 2020).

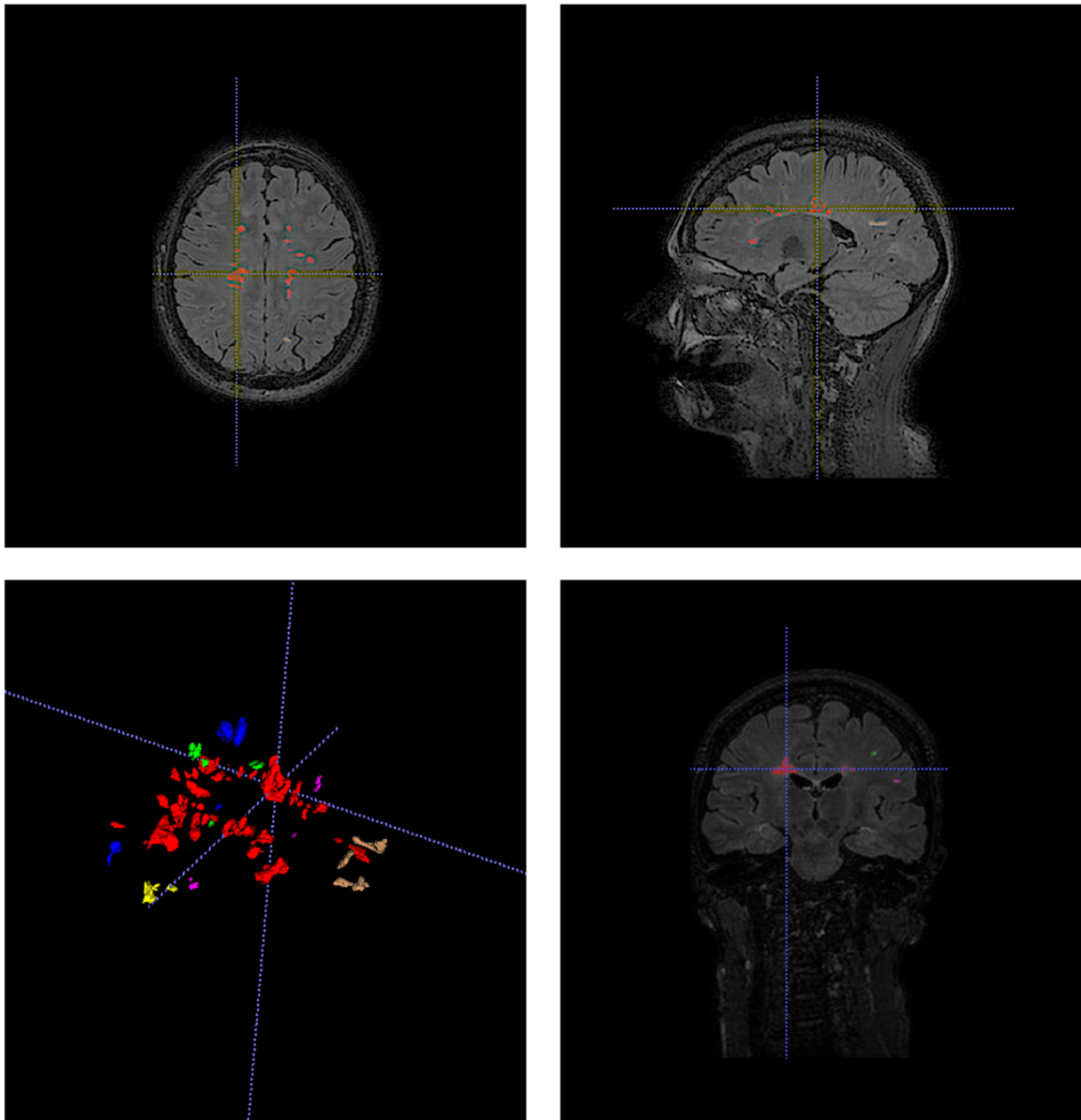


Abbildung 3.2: Segmentation der Magnetresonanztomographie-Aufnahmen der MS-Patient*innen mithilfe des Programmes ITK-Snap. Hier eine Beispielaufnahme in axialer (oben links), sagittaler (oben rechts) und coronarer (unten rechts) Ebene sowie eine 3D-Aufnahme der bereits segmentierten Läsionen (unten links). Die farbliche Unterteilung der Läsionen erfolgte anhand der Lokalisation.

3.5.2 Berechnung der Hirnvolumina

Die Bestimmung der einzelnen Hirnvolumina erfolgte mit dem Programm SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Version 12, 2020, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). SPM ist eine Software zur vollautomatisierten und voxelbasierten Datenanalyse von Hirnbildgebungen. Hierfür wurden T1-gewichtete MRT-Aufnahmen genutzt. Am 3 Tesla-Scanner wurden folgende Aufnahmen erstellt: 3D T1-MPRAGE (TE= 3,7 ms; TR= 8,2 ms; matrix= 240mm x 240mm x 140; voxel size= 1 x 1 x 1 mm; flip angle= 8°) und am 1,5 Tesla-Scanner: 3D T1-MPRAGE (TE= 3,2 ms; TR= 7,1 ms; matrix= 256mm x 256mm x 140; voxel size= 1 x 1 x 1 mm; flip angle= 8°).

SPM errechnet die Volumina der weißen Substanz, der grauen Substanz und des intrakraniellen Liquors. Daraus kann wiederum manuell das Hirnvolumen (graue + weiße Substanz) und das intrakranielle Volumen (weiße + graue Substanz + intrakranieller Liquor) ermittelt werden. Abschließend wurde die Hirnparenchymfraktion (BPF= Hirnvolumen/intrakranielles Volumen) berechnet. Damit wird der Prozentanteil des Hirnvolumens am intrakraniellen Volumen angezeigt. Die Verwendung des BPF in Studien ist vorteilhaft, da durch die automatisierte Berechnung aller Hirnvolumenparameter eine hohe Genauigkeit erzielt wird und die verschiedenen Schädelgrößen (indirekt gemessen mit dem ICV) der Patient*innen einbezogen werden. So ist eine bessere Vergleichbarkeit gegeben (Rojas et al., 2016).

Berechnung der Hippocampusvolumina

Das Hippocampusvolumen wurde voxelbasiert anhand der MRT-Aufnahmen mithilfe des Programmes Freesurfer Version 6.0 (frei zugänglich unter <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) berechnet. Die Software analysiert automatisiert Magnetresonanztomographien des Gehirns und erstellt auf dessen Grundlage ein errechnetes Modell des Hirns mit den Volumina der einzelnen Regionen. Anschließend wurde das Hippocampusvolumen für die Korrelationsanalysen anhand des intrakraniellen Volumens korrigiert.

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics Version 26 und 28 (<https://www.ibm.com/de->

de/products/spss-statistics). Es handelt es sich um ein vielfach genutztes Programm zur Datenerfassung und Datenanalyse.

An erster Stelle wurden alle erhobenen Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Bei einer vorliegenden Normalverteilung wurde zum Vergleich der Mittelwerte zweier Kohorten der t-Test für parametrische Variablen verwendet. Bei der Mehrheit der Variablen konnte jedoch keine Normalverteilung nachgewiesen werden, sodass dann der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen als nichtparametrischer Test zum Einsatz kam. Zur Gegenüberstellung von nominal- sowie ordinalskalierten Daten wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Um die Mittelwerte von mehr als zwei Gruppen statistisch miteinander zu vergleichen, wurde bei Normalverteilung die ANOVA („analysis of variance“ = Varianzanalyse) und bei nicht normalverteilten Daten der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test genutzt. Im Anschluss daran wurde eine Post Hoc-Analyse zur Spezifizierung der signifikanten Ergebnisse durchgeführt. Das zuvor festgelegte Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,05$. Abschließend wurden Zusammenhangsanalysen demographischer, klinischer und getesteter Parameter mittels Spearman-Korrelationen durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient ρ zeigt dabei die Stärke der Korrelation an. Eine schwache Korrelation besteht nach Jacob Cohen bei einem $\rho=0,1-0,3$, eine moderate Korrelation bei $\rho=0,3-0,5$ und eine starke Korrelation bei $\rho>0,5$ (Cohen, 1988).

Gruppenbildung der MS-Kohorte

In erster Linie erfolgte der statistische Vergleich zwischen der MS-Kohorte und der Kontrollkohorte. Um die Ergebnisse jedoch noch differenzierter zu betrachten, wurde die MS-Kohorte zusätzlich, je nach kognitiver Leistungsfähigkeit, in die Gruppen „kognitiv intakt“ (KI) und „kognitiv beeinträchtigt“ (KB) eingeteilt. Diese Unterteilung erfolgte anhand der neuropsychologischen Umgebungstests und wurde entlang eines Schwellenwertes beurteilt. Dazu wurden für jeden Test die Mittelwerte der Ergebnisse der Kontrollkohorte berechnet. Fielen die Testergebnisse der einzelnen Patient*innen unter den Mittelwert der Kontrollproband*innen minus 1,5 Standardabweichungen, wurde der Test als nicht bestanden klassifiziert (Sumowski et al., 2018). Als kognitiv beeinträchtigt galten diejenigen MS-Erkrankten, die mindestens 2 der 7 neuropsychologischen Tests (SDMT, CVLT-II, BVMT-R, TMT-A, TMT-B, JLOT, COWAT) nicht bestanden haben.

Zu Forschungszwecken ist diese Methode sinnvoll, da die Testergebnisse differenzierter betrachtet und einzelne Parameter auch innerhalb der MS-Kohorte (z.B. demographische und

klinische Daten, Musterseparation) im Vergleich untersucht werden können. Im klinischen Umfeld muss sie dagegen kritischer betrachtet werden, da keine Differenzierung anhand der einzelnen Kognitionsdomänen erfolgt (z.B. Defizite im visuellen Gedächtnis, intaktes verbales Gedächtnis), obwohl diese auf gänzlich verschiedenen neuroanatomischen Pathologien beruhen können und daher einer spezifischen Therapie bedürfen.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Auswertung

Die Studienpopulation umfasst insgesamt 168 Teilnehmende. Dabei handelt es sich um 84 MS-Patient*innen und 84 neurologisch gesunde Kontrollproband*innen. Eine Vergleichbarkeit beider Gruppen konnte in Geschlecht (MS-Kohorte w/m = 58/26; Kontrollkohorte w/m = 58/26) und Alter ($Z=-0,017$, $p=0,986$) hergestellt werden. Ein signifikanter Unterschied liegt zugunsten der Kontrollkohorte in der Anzahl der Bildungsjahre ($t=-3,119$, $p=0,002$) und in der kognitiven Reserve ($Z=-3,301$, $p=0,001$), beides gemessen mithilfe des CRIq, vor. Tabelle 4.1 zeigt eine Übersicht der demographischen und klinischen Daten.

Die Auswertung der klinischen Erkrankungsdaten zeigte bei den MS-Erkrankten ein durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose von $29,23 \pm 6,58$ Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer liegt bei $7,23 \pm 7,74$ Jahren. Mithilfe der EDSS wurde die Mobilitätseinschränkung gemessen. Dieser Messwert lag von 81 Patient*innen vor. Der Median von 2 deutet dabei auf eine leichte-moderate Beeinträchtigung in einem der 9 abgefragten funktionellen Systeme hin. Die EDSS-Werte rangieren insgesamt im Bereich von 0-7. Der Wert 0 definiert dabei eine normale neurologische Funktion in der Prüfung. Der Wert 7 zeigt eine Gehstrecke ohne Hilfsmittel von weniger als fünf Metern an, sodass der Erkrankte größtenteils auf einen Rollstuhl angewiesen ist (Kurtzke, 1983).

Die Verteilung der MS-Verlaufsformen ergab, dass zum Zeitpunkt der Testung 73 Patient*innen (86,9%) von der schubförmig-remittierenden MS (RRMS), 3 Patient*innen (3,6%) von der primär progredienten Form (PPMS) und 1 Patient*in (1,2%) von der sekundär progredienten Form (SPMS) betroffen sind. Bei 6 Patient*innen (7,1%) bestand zum Testzeitpunkt ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) und bei 1 Patient*in (1,2%) war die Verlaufsform nicht bekannt.

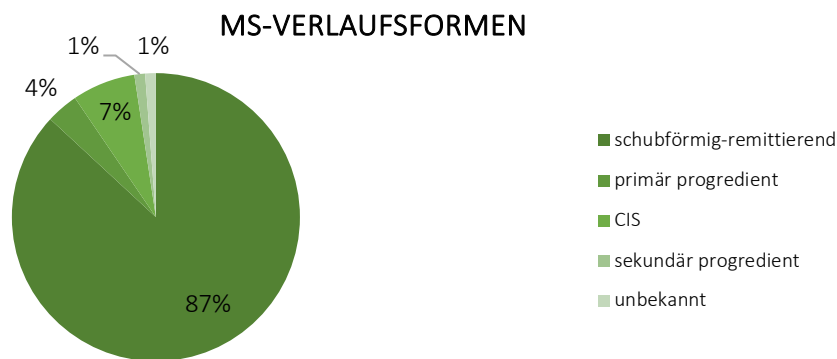


Abbildung 4.1: Verteilung der MS-Verlaufsformen der Patient*innen in der MS-Kohorte. Die schubförmig-remittierende Form ist wie in der Gesamt-MS-Bevölkerung die häufigste Verlaufsform. CIS= klinisch isoliertes Syndrom

Zur Quantifizierung der Fatigue- und Depressionssymptomatik wurden die Fatigue Severity Scale (FSS) und der BDI-Fragebogen ausgewertet. Diese ergaben jeweils signifikant höhere Werte in der MS-Kohorte. Demnach leiden 52 der 84 Patient*innen (61,9%) und 16 der 84 Proband*innen (19,0%) unter einer relevanten Fatigue ($Z=5,564$, $p<0,001$), die ab einem Punktwert von 4,5 in der FSS angenommen wird. Von einer Depression sind 28 Patient*innen (33,3%) und 9 Proband*innen (10,7%) betroffen ($Z=5,539$, $p<0,001$). Der BDI teilt die Depression zusätzlich in die Schweregrade schwach, mäßig und schwer ein. Hierbei zeigt sich folgende Aufteilung: 19 Patient*innen (22,6%) leiden unter einer schwachen, 7 Patient*innen (8,3%) unter einer mäßigen und 2 Patient*innen (2,4%) unter einer schweren Depression. In der Kontroll-Kohorte sind 7 Personen (8,3%) von einer schwachen und 2 Personen (2,4%) von einer mäßigen Depression betroffen. An einer schweren Depression leidet keiner der Kontrollproband*innen.

Für die MS-Kohorte wurde darüber hinaus eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hier zeigt sich ein starker positiver Zusammenhang zwischen der Fatigue und der Depression ($\rho=0,516$, $p<0,001$). Ein erhöhtes Depressionslevel geht somit auch mit einer stärkeren Fatigue einher. Des Weiteren konnten steigende Fatigue-Werte bei einer längeren Krankheitsdauer ($\rho=0,24$, $p=0,028$) und einem höheren EDSS-Score ($\rho=0,429$, $p<0,001$) festgestellt werden. Auch EDSS-Score und Depressivität zeigten eine positive Korrelation ($\rho=0,373$, $p=0,001$). Zwischen den

weiteren Demographie- sowie Erkrankungsparametern und einer Depression konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

		MS-Kohorte	Kontrollkohorte	p-Wert
Anzahl (n)		84	84	
Alter (Jahre)	M (± SD)	36,50 (± 9,25)	36,64 (± 9,48)	0,986
Geschlecht (n, %)	weiblich	58 (69%)	58 (69%)	1
	männlich	26 (31%)	26 (31%)	
Händigkeit (n, %)	links	5 (6%)	3 (4%)	0,562
	rechts	69 (82%)	74 (88%)	
	ambidextrös	10 (12%)	7 (8%)	
Bildungsjahre	M (± SD)	16,24 (± 3,995)	18,17 (± 4,044)	0,002**
Kognitive Reserve (CRIq)	M (± SD)	101,33 (± 9,93)	105,89 (± 9,68)	0,001**
Fatigue	M (± SD)	4,435 (± 1,539)	3,0838 (± 1,186)	<0,001**
Depression (n, %)	keine	56 (66%)	75 (89,29%)	0,002**
	leicht	19 (22,61%)	7 (8,33%)	
	mittel	7 (8,33%)	2 (2,38%)	
	schwer	2 (2,38%)	0 (0%)	
Erkrankungsalter	M (± SD)	29,23 (± 6,58)	-	
Erkrankungsdauer (Jahre)	M (± SD)	7,23 (± 7,74)	-	
EDSS (n=81)	Md (Range)	2 (0-7)	-	

Tabelle 4.1: Übersicht der Demographie und klinischen Daten der MS-Kohorte vs. Kontroll-Kohorte; EDSS= Expanded Disability Status Scale, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Md= Median, CRIq= Cognitive Reserve Index Questionnaire, **p<0,01

4.2 Auswertung der Musterseparation

Die Beurteilung der Musterseparation wurde mithilfe des Mnemonic Similarity Task (MST) vorgenommen. Dazu erfolgte als erster Schritt die prozentuale Auswertung der einzelnen Antworten, welche die Teilnehmenden zu den gezeigten Abbildungen (Targets, Lures und Foils) gegeben haben und im Anschluss die Berechnung der Scores zur Musterseparation und

Musterkomplettierung zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse sowie zur Korrektur der Rohwerte.

Musterseparation

Die Lures (ähnliche Abbildungen) haben in der Auswertung die zentrale Rolle. Wurden sie korrekt als „Ähnlich“ identifiziert, gilt der Prozess der Musterseparation als gelungen. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten. Die MS-Kohorte entschied sich seltener als die Kontrollen für die richtige Antwort „Ähnlich“ (45,4% vs. 51,8%; $t=-2,242$, $p=0,026$).

Um die Fähigkeit zur Musterseparation noch präziser zu beurteilen und eine Antworttendenz zu „Ähnlich“ zu korrigieren, wird im zweiten Schritt der Behavioral Pattern Separation (BPS)-Score (0-100%) (Lures als „Ähnlich – Foils als „Ähnlich“) bestimmt. Hier bestätigt sich die vermutete Einschränkung der Musterseparation der MS-Erkrankten. Sie erzielten einen durchschnittlichen BPS-Score von $35,58 \pm 21,46\%$ und erreichten damit deutlich weniger als die Kontrollkohorte mit $43,46 \pm 18,70\%$ ($t=-2,536$, $p=0,012$).

Darüber hinaus werden die Lures nach dem Grad der Ähnlichkeit gegenüber den Targets zusätzlich in 5 Gruppen (L1-L5) (L1= am ähnlichsten, L5= am unähnlichsten) unterteilt. Daraus ergeben sich dementsprechend 5 einzelne BPS-Scores, die zu dem oben genannten Gesamtscore gemittelt werden. In beiden Gruppen ist ein sinkender BPS-Score bei steigender Ähnlichkeit feststellbar. Die MS-Kohorte erreicht in allen BPS-Scores (BPS1-5) im Vergleich zur Kontrollkohorte einen niedrigeren Prozentsatz, jedoch ist der Unterschied nur in BPS3 statistisch signifikant. Die Tabelle 4.2 sowie die Abbildung 4.3 zeigen die Ergebnisse der einzelnen Musterseparations-Scores.

Musterkomplettierung

Bei einer Zuordnung der Lures zu „Alt“, fand anstelle der Musterseparation das Gegenstück, die Musterkomplettierung, statt. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede. Die MS-Kohorte entschied sich häufiger als die Kontrollen für die Antwort „Alt“ (44,4% vs. 37,5%; $t=2,790$, $p=0,006$). Dies spricht für eine geringere Präzision bei der Musterseparation und eine Tendenz zur Musterkomplettierung seitens der MS-Patient*innen.

Das Äquivalent zum BPS-Score bildet der Behavioral Pattern Completion-Score (0-100%) (Lures als „Alt“ – Foils als „Alt“), der die Neigung zur Musterkomplettierung quantifiziert. Die

Patient*innen erzielten mit $34,70 \pm 18,82\%$ einen deutlich höheren Mittelwert als die Proband*innen mit $26,90 \pm 15,38\%$ ($t=2,941$, $p=0,004$), was ebenfalls eine eingeschränkte Musterseparationsfähigkeit auf Seiten der Patient*innen anzeigt.

Bei der korrekten Identifizierung der Targets (alte Abbildungen) als „Alt“ zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ($Z=1,428$, $p=0,153$). Dagegen ließen sich bei der richtigen Zuordnung der Foils (neue Abbildungen) zu „Neu“ signifikante Unterschiede zugunsten der Proband*innen ($Z=-1,966$, $p=0,049$) feststellen. In Abbildung 4.2.2.1 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Antworten sowie in Abbildung 4.2.2 des BPS- und BPC-Scores aufgezeigt.

Das Gesamtergebnis des MST (korrekt erkannte Targets, Lures und Foils) wurde ebenfalls in einem Score (0-100%) zusammengefasst. Hier erreichten die Patient*innen durchschnittlich $70,80 \pm 11,03\%$ und die Kontrollproband*innen $73,91 \pm 8,81\%$. Die MS-Kohorte schneidet somit beim Vergleich des Gesamtergebnisses schlechter ab, jedoch ist auch hier der Unterschied nicht statistisch signifikant ($Z=-1,364$, $p=0,172$). Abschließend ergaben sich auch im RM-Score, der die Wiedererkennung der bereits gesehenen Targets misst, keine signifikanten Abweichungen in beiden Gruppen ($Z=1,173$, $p=0,241$).

Zusammenfassend lässt sich auf Seiten der MS-Patient*innen vor allem eine Verschiebung von der präzisen Musterseparation hin zur Musterkomplettierung beobachten, was durch eine fälschliche Zuordnung der Lures zu „Alt“ anstatt zu „Ähnlich“ entsteht. Die korrekte Erkennung der Targets dagegen bleibt erhalten.

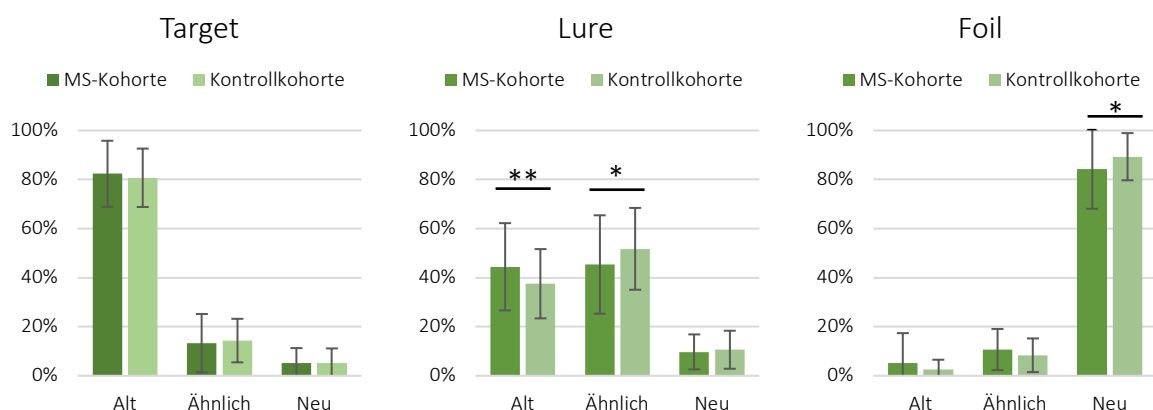


Abbildung 4.2.1 Auswertung der Musterseparation: Antworten der MS-Kohorte und der Kontrollkohorte zu Targets (alte Abb.), Lures (ähnliche Abb.) und Foils (neue Abb.) (unkorrigierte Mittelwerte \pm Standardabweichungen in %). Signifikante Unterschiede sind bei den Lures als „Alt“, Lures als „Ähnlich“ und Foils als „Neu“ sichtbar.

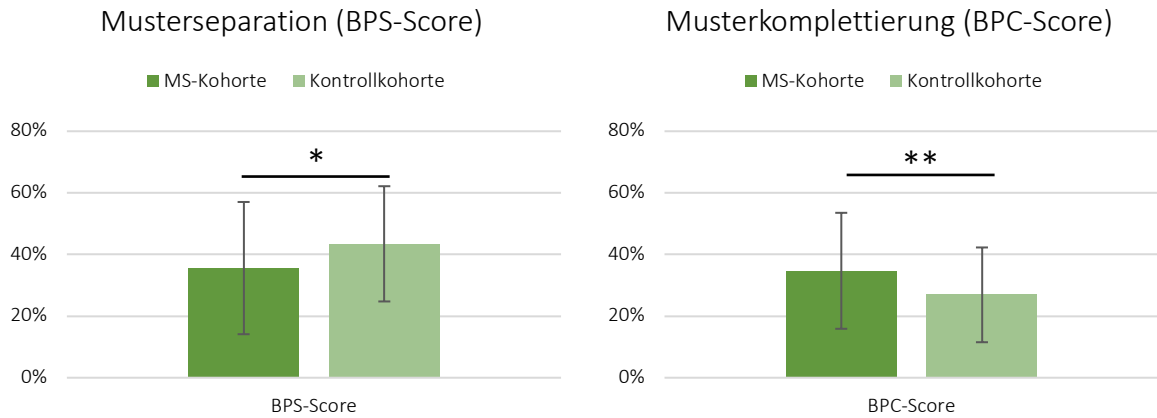


Abbildung 4.2.2: Auswertung der Musterseparation: Behavioral Pattern Separation (BPS)-Score und Behavioral Pattern Completion (BPC)-Score (Mittelwerte \pm Standardabweichungen in %) im Vergleich, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

	BPS1	BPS2	BPS3	BPS4	BPS5
MS-Kohorte	25,8 \pm 19,5%	36,9 \pm 22,7%	46,6 \pm 24,3%	56,0 \pm 23,8%	61,7 \pm 23,6%
Kontrollkohorte	30,4 \pm 21,0%	42,6 \pm 19,2%	54,5 \pm 20,4%	62,5 \pm 21,9%	67,2 \pm 20,2%
p-Wert	0,146	0,084	0,028*	0,116	0,185
Z-Wert	-1,453	-1,726	-2,196	-1,570	-1,326

Tabelle 4.2: Behavioral Pattern Separation (BPS)-Scores der Lure-Gruppen L1-L5 der Patient*innen und der Kontrollen mit p- und Z-Werten, * $p < 0,05$

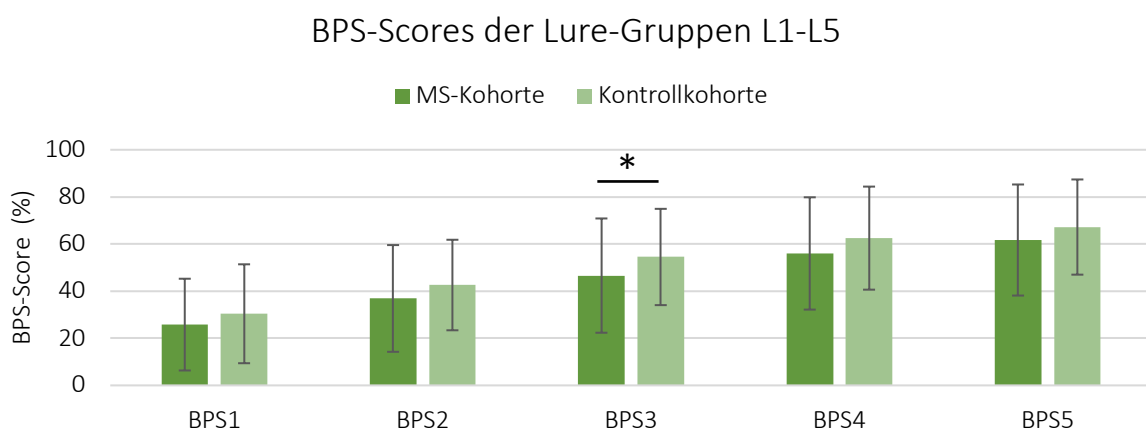


Abbildung 4.3: BPS-Scores der einzelnen Lure-Gruppen L1-5 der MS-Kohorte vs. Kontrollkohorte. Ein signifikanter Unterschied ist in BPS3 sichtbar. BPS= Behavioral Pattern Separation, * $p < 0,05$

4.3 Auswertung der neuropsychologischen Tests

Zur besseren Einordnung der weiteren Kognitionsleistung wurde eine umfassende neuropsychologische Testbatterie angewandt, die die wesentlichen Teilbereiche der Kognition überprüft. Hier zeigten sich in allen Aufgaben signifikante Unterschiede zwischen der MS-Kohorte und den Kontrollproband*innen. Die Ergebnisse beider Gruppen sind in Tabelle 4.3 abgebildet.

Die BICAMS-Testbatterie gilt als besonders sensitiv zur Beurteilung von Kognitionsstörungen bei der MS. Sowohl im SDMT als Messung der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung ($Z=-4,394$, $p<0,001$), als auch im BVMT-R, der das visuospatiale Gedächtnis beurteilt ($Z=-3,252$, $p=0,001$), erreichten die Patient*innen signifikant geringere Punktwerte. Die verbale Merkfähigkeit in Form der Einspeicherung neuer Gedächtnisinhalte wurde mithilfe der Lernsumme der 5 Durchgänge des CVLT-II überprüft. Hier zeigte sich die MS-Kohorte im Vergleich zu der Proband*innenkohorte deutlich eingeschränkt ($Z=-5,039$, $p<0,001$). Auch in den freien Abrufen des CVLT-II VFW (verzögerte freie Widergabe) 1 und VFW 2, die das längerfristige Gedächtnis beurteilen, erzielten die Erkrankten durchschnittlich ebenfalls schlechtere Leistungen. Dies weist in erster Linie auf ein Einspeicherungsdefizit der Lerninhalte (Lernsumme DG1-5) als auch auf ein Defizit im Abruf der Inhalte (VFW1 und VFW2) auf Seiten der MS-Patient*innen hin.

Statistisch signifikante Verschlechterungen der Leistungen der MS-Kohorte ergaben sich außerdem in folgenden Bereichen: TMT-A ($Z=5,375$, $p<0,001$) und TMT-B ($Z=5,110$, $p<0,001$) als Messung des mentalen Tempos sowie der kognitiven Flexibilität; im JLOT, der das räumliche Vorstellungsvermögen ($Z=-2,319$, $p=0,02$) überprüft und im COWAT zur Beurteilung der Wortflüssigkeit ($t=-3,419$, $p=0,001$). Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf signifikante Einschränkungen in allen getesteten Kognitionsdomänen hin und unterstreichen das Vorliegen des vielfach beschriebenen kognitiven Kerndefizites der Multiplen Sklerose.

Bei der Untersuchung der Testergebnisse in Bezug auf die Fatigue- sowie Depressionssymptomatik konnte im freien Abruf VFW1 des CVLT-II eine negative Korrelation (Fatigue: $\rho=-0,258$, $p=0,019$; Depression: $\rho=-0,267$, $p=0,015$) festgestellt werden. Ein erhöhter Fatigue-Score geht des Weiteren mit signifikant schlechteren Ergebnissen im BVMT-R ($\rho=-$

0,222, $p=0,043$) und im JLOT ($p=-0,265$, $p=0,015$) einher. Die weiteren Umgebungstests zeigen keinen Zusammenhang mit den Begleitsymptomen.

Zusätzlich konnte bei allen BICAMS-Tests in der Korrelationsanalyse ein Zusammenhang mit demographischen und klinischen Parametern festgestellt werden. Eine negative Korrelation und damit eine Verschlechterung der Kognitionsleistung zeigt sich mit zunehmendem Alter und der physischen Beeinträchtigung (EDSS). Auch die Anzahl der Bildungsjahre zeigt einen Einfluss auf die Testergebnisse. Ein signifikanter Zusammenhang konnte mit dem SDMT, dem CVLT-II, dem TMT, dem JLOT und dem COWAT nachgewiesen werden. Tabelle 4.4 liefert einen Überblick über die Korrelationsanalyse demographischer und klinischer Daten mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Umgebungstests

	MS-Kohorte (M±SD)	Kontrollkohorte (M±SD)	Z-Wert	p-Wert
BICAMS				
SDMT	55,43 (± 11,655)	63,75 (± 10,059)	-4,394	<0,001**
CVLT II (Lernsumme)	57,55 (± 11,845)	65,94 (± 6,496)	-5,039	<0,001**
CVLT II (VFW1)	12,92 (± 3,12)	14,13 (± 2,07)	-3,224	0,001**
CVLT II (VFW2)	13,07 (± 3,21)	14,80 (± 1,80)	-4,324	0,002**
BVMT-R	25,80 (± 7,11)	29,14 (± 5,353)	-3,252	0,001**
zusätzliche neuropsychologische Tests				
TMT-A in Sek.	33,694 (± 15,231)	23,515 (± 7,053)	5,375	<0,001**
TMT-B in Sek.	79,63 (± 36,72)	55,63 (± 22,56)	5,110	<0,001**
JLOT	25,35 (± 4,546)	26,85 (± 3,476)	-2,319	0,02*
COWAT	34,00 (± 11,163)	39,50 (± 9,634)	-3,230	0,001**

Tabelle 4.3: Statistische Auswertung der neuropsychologischen Tests (Mittelwerte ± Standardabweichungen der Punktzahlen bzw. Sekunden, * $p<0,05$, ** $p<0,01$. BICAMS= Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; SDMT= Symbol Digit Modalities Test, CVLT= California Verbal Learning Test, VFW= verzögerte freie Widergabe, BVMT-R= Brief Visuospatial Memory Test – Revised, TMT= Trail Making Test, JLOT= Judgment Of Line Orientation Test, COWAT= Controlled Oral Word Association Test

Auswertung der BICAMS-Gruppe

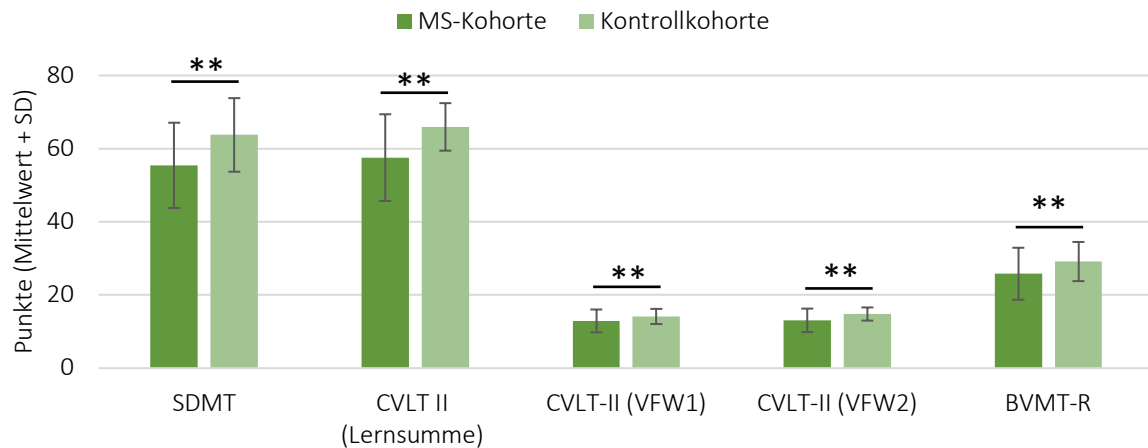


Abbildung 4.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der BICAMS-Tests der MS-Kohorte vs. Kontrollkohorte. In allen Tests konnten signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten festgestellt werden. BICAMS= Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; SDMT= Symbol Digit Modalities Test, CVLT= California Verbal Learning Test, VFW= verzögerte freie Wiedergabe, BVMT-R= Brief Visuospatial Memory Test – Revised, **p<0,01

p (rho), p	Alter	EDSS	Bildungsjahre	Fatigue	Depression
SDMT	$\rho=-0,434$, $p<0,001^{**}$	$\rho=-0,444$, $p<0,001^{**}$	$\rho=0,294$, $p=0,007^{**}$	$\rho=-0,173$, $p=0,118$	$\rho=-0,064$, $p=0,566$
CVLT-II	$\rho=-0,266$, $p=0,015^{*}$	$\rho=-0,389$, $p<0,001^{**}$	$\rho=0,232$, $p=0,035^{*}$	$\rho=-0,111$, $p=0,320$	$\rho=-0,189$, $p=0,088$
BVMT-R	$\rho=-0,468$, $p<0,001^{**}$	$\rho=-0,454$, $p<0,001^{**}$	$\rho=0,114$, $p=0,307$	$\rho=-0,222$, $p=0,043^{*}$	$\rho=-0,199$, $p=0,072$
TMT-A	$\rho=0,275$, $p=0,011^{*}$	$\rho=0,437$, $p<0,001^{**}$	$\rho=-0,282$, $p=0,009^{**}$	$\rho=0,107$, $p=0,333$	$\rho=-0,020$, $p=0,855$
TMT-B	$\rho=0,221$, $p=0,045^{*}$	$\rho=0,361$, $p=0,001^{**}$	$\rho=-0,264$, $p=0,016^{*}$	$\rho=0,090$, $p=0,419$	$\rho=0,017$, $p=0,877$
JLOT	$\rho=-0,221$, $p=0,044^{*}$	$\rho=-0,363$, $p=0,001^{**}$	$\rho=0,326$, $p=0,002^{**}$	$\rho=-0,265$, $p=0,015^{*}$	$\rho=-0,197$, $p=0,073$
COWAT	$\rho=-0,99$, $p=0,370$	$\rho=-0,271$, $p=0,014^{*}$	$\rho=0,257$, $p=0,018^{*}$	$\rho=-0,152$, $p=0,169$	$\rho=-0,157$, $p=0,153$

Tabelle 4.4: Korrelationsanalyse nach Spearman der neuropsychologischen Umgebungstests mit den demographischen und klinischen Variablen der MS-Kohorte, EDSS= Expanded Disability Status Scale, *p<0,05, **p<0,01

4.4 Beziehungen der Musterseparation

Da die Musterseparation eine zentrale Rolle in dieser Arbeit einnimmt, wurden die Zusammenhänge mit sämtlichen Umgebungsparametern in der MS-Kohorte genauer untersucht. Die Analyse ergab eine abnehmende Musterseparationsfähigkeit mit zunehmendem Alter ($\rho=-0,321$, $p=0,003$), mit höherem EDSS-Score ($\rho=-0,432$, $p<0,001$) und längerer Erkrankungsdauer ($\rho=-0,221$, $p=0,043$) als klinische Einflussgrößen. Keine Zusammenhänge konnten zwischen der Musterseparation und der Anzahl der Bildungsjahre sowie einer Fatigue- oder Depressionssymptomatik hergestellt werden. Tabelle 4.5 zeigt die errechneten Beziehungen.

ρ (rho), p	Alter	EDSS	Bildungsjahre	Fatigue	Depression
BPS-Score	$\rho=-0,321$, $p=0,003^{**}$	$\rho=-0,432$, $p<0,001^{**}$	$\rho=0,152$, $p=0,167$	$\rho=-0,134$, $p=0,224$	$\rho=-0,145$, $p=0,188$
Similar Lure	$\rho=-0,241$, $p=0,027^*$	$\rho=-0,394$, $p<0,001^{**}$	$\rho=0,150$, $p=0,174$	$\rho=-0,140$, $p=0,205$	$\rho=-0,135$, $p=0,221$

Tabelle 4.5: Korrelationsanalyse nach Spearman der Musterseparation (anhand BPS-Score und Similar Lure) mit den Umgebungsparametern der MS-Kohorte, * $p<0,05$; ** $p<0,01$, EDSS= Expanded Disability Status Scale

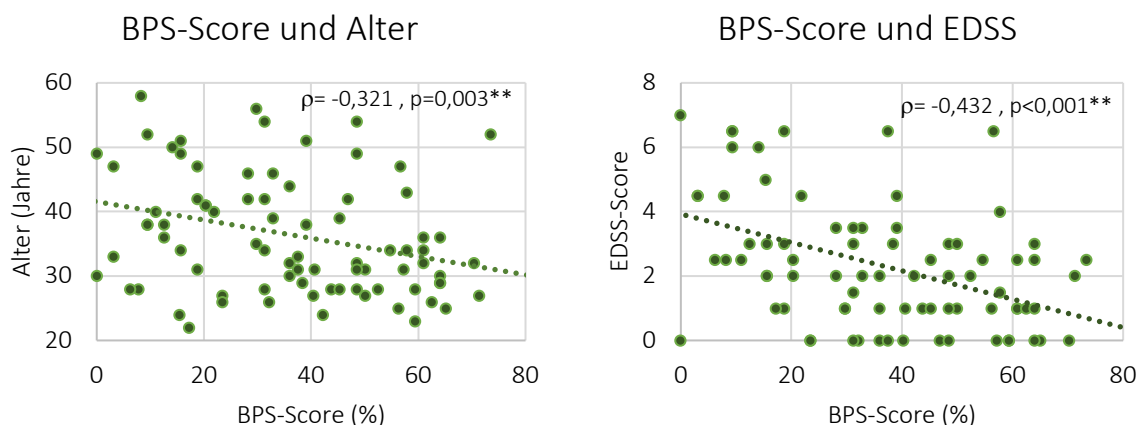
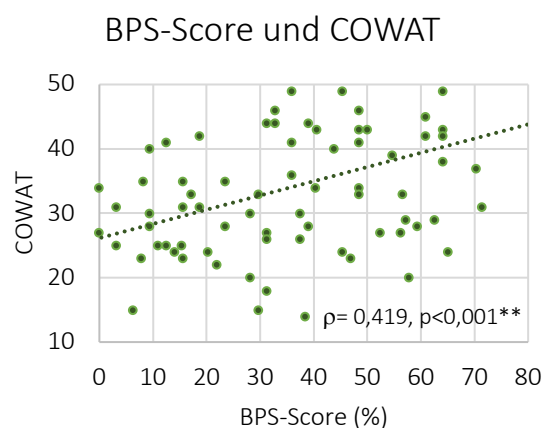
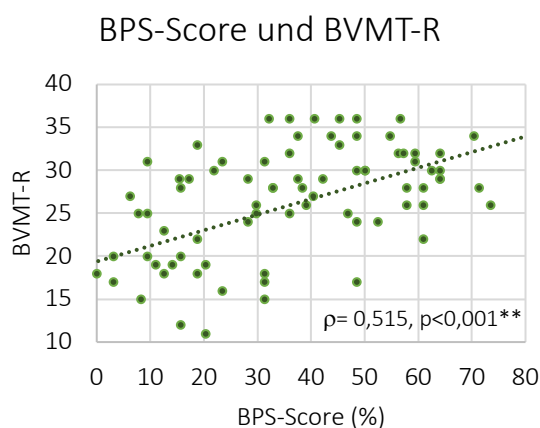
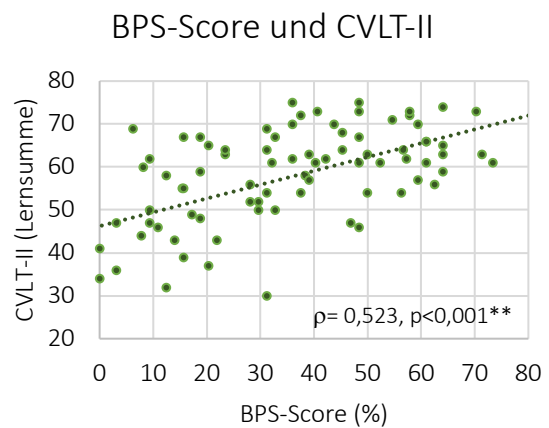
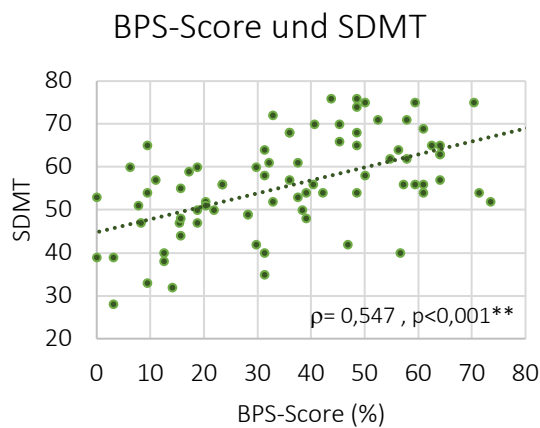


Abbildung 4.5: Korrelationen des BPS (Behavioral Pattern Separation)-Scores mit dem Alter (links) und dem EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score (rechts) der MS-Kohorte. Es sind jeweils signifikante Korrelationen nachweisbar. ** $p<0,01$

Um die Musterseparationsfähigkeit in die gesamte kognitive Leistungsfähigkeit einzuordnen, wurden die Beziehungen zwischen BPS-Score und den Ergebnissen der Umgebungstests betrachtet. Mit dem SDMT ($\rho=0,547$, $p<0,0001$), der Lernsumme des CVLT-II ($\rho=0,523$, $p<0,0001$), dem BVMT-R ($\rho=0,515$, $p<0,0001$) und dem COWAT ($\rho=0,419$, $p<0,0001$) konnte ein positiver Zusammenhang festgestellt werden. Die Ergebnisse des TMT-A ($\rho=-0,518$, $p<0,0001$) und TMT-B ($\rho=-0,463$, $p<0,0001$) korrelieren negativ mit dem BPS-Score. Im TMT geht ein niedrigerer Wert allerdings mit einer kürzeren Bearbeitungszeit und somit einem besseren Ergebnis einher. Leidglich der JLOT, der das räumliche Vorstellungsvermögen überprüft, zeigte keinen Zusammenhang mit der Musterseparation. In Abbildung 4.3 sind jeweils die Zusammenhänge des BPS-Scores mit den neuropsychologischen Tests dargestellt.



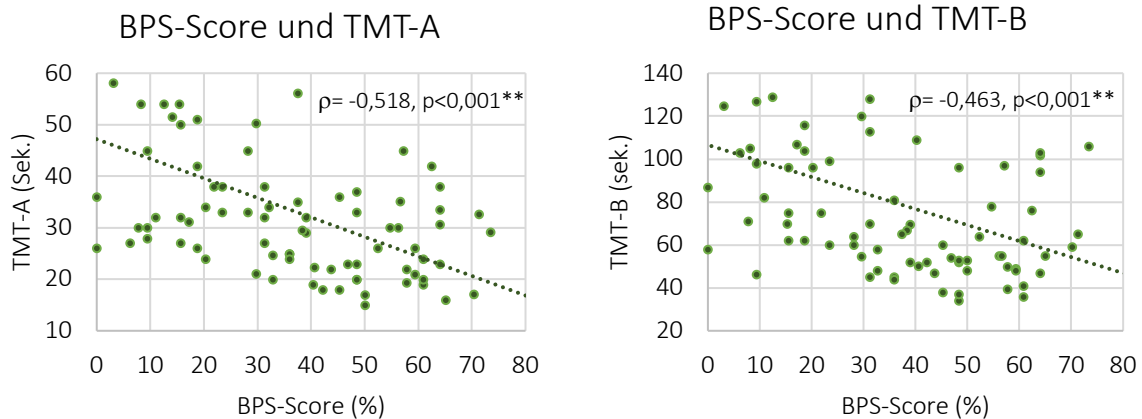


Abbildung 4.6: Korrelationen des BPS-Scores der MS-Kohorte mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Umgebungstests. Alle Testergebnisse mit Ausnahme des JLOT zeigen eine starke Korrelation mit der Musterseparation. x-Achse: BPS-Score in %, y-Achse: Punktwerte der jeweiligen Tests, ** $p < 0,01$

4.5 Auswertung der Bildgebung

Die Auswertung der bildgebenden Daten konzentrierte sich auf die Bestimmung der MS-Läsionslast sowie das Gesamthirn- und Hippocampusvolumen anhand von Magnetresonanztomographien der MS-Patient*innen. Das durchschnittliche Gesamtläsionsvolumen der 66 ausgewerteten MRT-Bilder betrug $6,34 \pm 10,83$ ml. Der weitaus größte Teil der Läsionslast entfällt dabei auf den periventrikulären Hirnanteil mit $5,16 \pm 10,08$ ml (81,4%). Läsionen des Hippocampus wurden bei 8 Patient*innen festgestellt und zeigen ein durchschnittliches Volumen von $0,09 \pm 0,07$ ml. Die Volumina der MS-Läsionen, unterteilt nach der anatomischen Lage im Gehirn, sind in Tabelle 4.6 dargestellt.

Die Berechnung der einzelnen Hirnvolumina konnte mit den MRT-Aufnahmen von 55 MS-Patient*innen durchgeführt werden. Das Gesamthirnvolumen (=graue + weiße Substanz) beträgt im Durchschnitt $1116,49 \pm 123,11$ ml. Die Berechnung des intrakraniellen Volumens (=graue Substanz + weiße Substanz + intrakranieller Liquor) ergibt einen Mittelwert von $1422,98 \pm 146,10$ ml. Die durchschnittliche Hirnparenchymfraktion (=Hirnvolumen/intrakranielles Volumen) (BPF=Brain Parenchymal Fraction) beziffert sich auf $78,7 \pm 6,9\%$.

Das Hippocampusvolumen konnte von 33 Patient*innen berechnet werden. Das durchschnittliche hippocampale Volumen liegt bei $7,72 \pm 0,72$ ml, wobei davon $3,86 \pm 0,44$ ml auf den linken und $3,86 \pm 0,35$ ml auf den rechten Hippocampus entfallen. Nach Korrektur des Volumens anhand des ICV blieben die Ergebnisse von 31 Patient*innen übrig und ergaben durchschnittlich $5,5 \pm 0,59$ ml.

	Volumen (Mittelwerte in ml \pm SD)
Gesamtläsionslast	$6,3355 \pm 10,8304$
periventrikulär	$5,1624 \pm 10,08$
frontal juxtacortical	$0,209 \pm 0,269$
frontal subcortical	$0,669 \pm 1,0934$
parietal juxtacortical	$0,1554 \pm 0,1883$
parietal subcortical	$0,2519 \pm 0,405$
temporal juxtacortical	$0,47 \pm 1,535$
temporal subcortical	$0,387 \pm 0,5305$
occipital	$0,265 \pm 0,388$
hippocampal	$0,0924 \pm 0,071$
cerebellär	$0,1576 \pm 0,2272$
Gesamthirnvolumen	$1116,49 \pm 123,1054$
intrakranielles Volumen	$1422,977 \pm 146,104$
Hirnparenchymfraktion (%)	$78,7 \pm 6,9$
Hippocampusvolumen gesamt	$7,72 \pm 0,716$
Hippocampusvolumen links	$3,864 \pm 0,435$
Hippocampusvolumen rechts	$3,856 \pm 0,354$
korrigiertes Hippocampusvolumen	$5,5 \pm 0,59$

Tabelle 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der MS-Läsionsvolumina (sortiert nach der Lokalisation im Gehirn) und der Hirn-/Hippocampusvolumina, SD= Standardabweichung

Beziehungen des MS-Läsionsvolumens

Da das Läsionsvolumen in Abhängigkeit vom jeweiligen intrakraniellen Volumen unterschiedliche Auswirkungen auf die Kognitionsleistung haben kann, wurde es anhand des intrakraniellen Volumens korrigiert. Im Anschluss wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der MS-Läsionslast und den klinischen sowie Testparametern durchgeführt.

Eine steigende MS-Läsionslast ist bei höherem Alter ($p=0,494$, $p<0,001$) und höherem EDSS-Score ($p=0,323$, $p<0,01$) zu beobachten. Des Weiteren konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Läsionslast und dem BPS-Score () als Messwert der Musterseparation ($p=-0,35$, $p=0,012$) festgestellt werden. Die Fähigkeit zur Musterseparation nimmt dementsprechend mit steigendem Läsionsvolumen ab.

Ebenfalls zeigte sich eine negative Korrelation mit den Ergebnissen des SDMT ($p=-0,541$, $p<0,001$), der Lernsumme des CVLT-II ($p=-0,373$, $p=0,08$), des BVMT-R (, $p=-0,336$, $p=0,017$) und des COWAT ($p=-0,364$, $p=0,009$). Mit TMT-A ($p=0,321$, $p=0,002$) und TMT-B ($p=0,378$, $p=0,007$) konnte ein positiver Zusammenhang nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass aus einer zunehmenden Läsionslast schlechtere Testergebnisse resultieren.

Die periventrikuläre Läsionslast als Einzelparameter, die den größten Anteil der Läsionen bildet, zeigt ebenso bei steigendem Volumen einen negativen Einfluss auf den BPS-Score ($p=-0,371$, $p=0,002$), den SDMT ($p=-0,441$, $p<0,001$), auf die Lernsumme des CVLT-II ($p=-0,344$, $p=0,005$), den BVMT-R ($p=-0,449$, $p<0,001$) und auf den JLOT ($p=-0,256$, $p=0,038$). Zudem ergab sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang mit dem TMT-A ($p=0,355$, $p=0,004$) und dem TMT-B ($p=0,407$, $p<0,001$).

Die weiteren Läsionsorte lassen sich in keinen Zusammenhang zu klinischen Parametern und den Kognitionstests inklusive BPS-Score bringen.

Beziehungen der Hirnparenchymfraktion und des Hippocampusvolumens

Die Hirnparenchymfraktion weist in der Korrelationsanalyse einen negativen Zusammenhang mit demographischen Parametern wie dem Alter ($p=-0,538$, $p<0,001$), der Krankheitsdauer ($p=-0,520$, $p<0,001$) und dem EDSS ($p=-0,445$, $p=0,001$) auf.

Zusätzlich kann eine positive Korrelation mit dem BPS-Score ($p=0,302$, $p=0,028$) () nachgewiesen werden. Schlussfolgernd ergibt sich eine abnehmende Musterseparationsfähigkeit bei zunehmender Hirnatrophie. Auch auf die neuropsychologische Testung zeigte die Hirnparenchymfraktion (BPF) einen Einfluss. Umso höher die BPF, desto besser die Ergebnisse im SDMT ($p=0,475$, $p<0,001$), im CVLT-II ($p=0,494$, $p<0,001$), im TMT-A ($p=-0,393$, $p=0,004$), im TMT-B ($p=-0,345$, $p=0,012$) und im COWAT ($p=0,287$, $p=0,037$). Das visuelle Gedächtnis, überprüft mittels BVMT-R, und das räumliche Vorstellungsvermögen, beurteilt durch den JLOT, zeigen keinen Zusammenhang mit der Hirnparenchymfraktion.

Das Hippocampusvolumen zeigt keine signifikanten Korrelationen. Es lassen sich weder zu klinischen Parametern noch zur Musterseparation oder den neuropsychologischen Tests signifikante Zusammenhänge herstellen.

Bei der Untersuchung der Bildgebungsdaten untereinander lässt sich eine starke Korrelation feststellen. Umso höher die MS-Läsionslast, desto geringer die Hirnparenchymfraktion, was einem erhöhten Atrophiegrad entspricht ($\rho = -0,563$, $p < 0,001$). Das Hippocampusvolumen zeigt keinen Zusammenhang mit der MS-Läsionslast.

Auch zwischen Fatigue- oder Depressionssymptomatik und den Bildgebungsdaten lassen sich keine signifikanten Beziehungen herstellen.

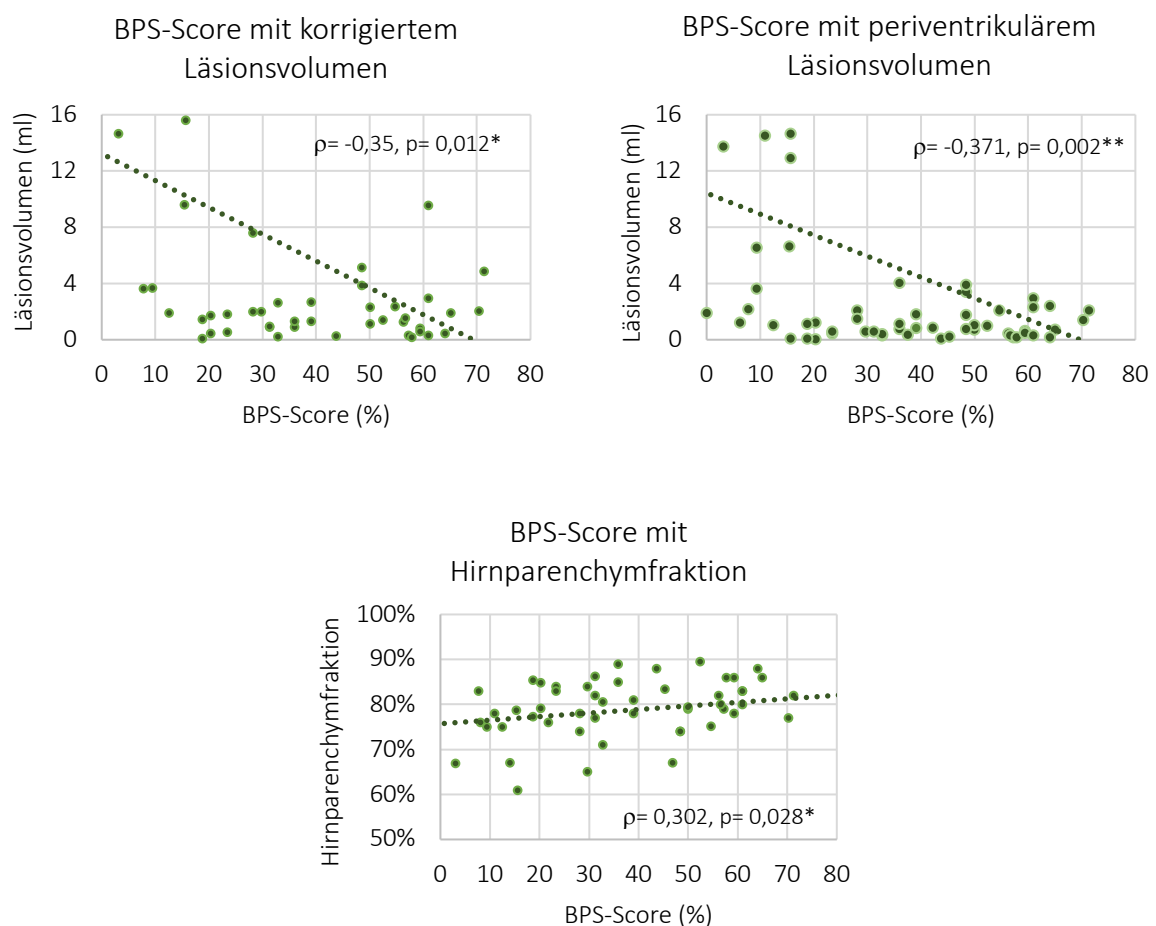


Abbildung 4.7: Beziehungen des BPS-Scores der MS-Kohorte mit den Bildgebungsparametern. x-Achse: BPS (Behavioral Pattern Separation) - Score in %, y-Achse: korrigiertes Lesionsvolumen in Milliliter (ml) bzw. Hirnparenchymfraktion in %; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.6 Gruppenbildung der MS-Kohorte

Neben den Vergleichen zu der Kontrollkohorte wurden die MS-Patient*innen auch miteinander verglichen. Dazu wurden sie anhand der Kognition und der Erkrankungsdauer jeweils in 2 Gruppen unterteilt und untereinander sowie im Vergleich zu den Kontrollpersonen untersucht.

Einfluss der Kognition auf Umgebungsparameter

Um die Testergebnisse differenzierter zu beurteilen und Unterschiede deutlich hervorzuheben, wurde eine Einteilung in die Kategorien „kognitiv intakt“ (KI) und „kognitiv beeinträchtigt“ (KB) vorgenommen. Als KB wurden diejenigen eingestuft, die in mindestens 2 der neuropsychologischen Umgebungstests Ergebnisse unterhalb von 1,5 Standardabweichungen (SD) des Durchschnittswertes der Kontrollkohorte erzielten (Sumowski et al., 2018). Die Ergebnisse von 83 Patient*innen konnten ausgewertet werden. 41 Patient*innen (49,4%) wurden nach den oben genannten Kriterien als kognitiv intakt eingestuft und 42 Patient*innen (50,6%) gelten als kognitiv beeinträchtigt. In Tabelle 4.7 sind die verglichenen Parameter dargestellt.

Bei der Betrachtung der klinischen Daten fällt ein höheres Alter ($Z=-3,421$, $p<0,001$) sowie eine längere Erkrankungsdauer ($Z=-2,772$, $p=0,006$) und ein höherer EDSS-Score ($Z=-3,643$, $p<0,001$) seitens der KB-Gruppe auf. Die Anzahl der Bildungsjahre ist dagegen in der KI-Gruppe höher ($Z=2,860$, $p=0,004$). Fatigue- und Depressionslevel unterscheiden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Die Auswertung der Musterseparation in Hinblick auf die kognitive Beeinträchtigung ergab das Folgende: Die KI-Kohorte erzielte einen durchschnittlichen BPS-Score von $46,39 \pm 13,64\%$. Die KB-Kohorte dagegen erreichte einen durchschnittlichen BPS-Score von nur $24,78 \pm 22,52\%$. Beim Vergleich der Gruppen (KI, KB, Kontrollen) mithilfe des Kruskal-Wallis-Test wird bestätigt, dass die kognitive Beeinträchtigung einen Einfluss auf die Musterseparationsfähigkeit hat ($p<0,001$). Beim anschließend durchgeführten Post-Hoc-Test (Bonferroni-Test) unterscheiden sich sowohl die KI-Kohorte und die KB-Kohorte signifikant voneinander ($Z=-4,792$, $p<0,001$) als auch die KB-Kohorte und die Kontrollen ($Z=-4,592$, $p<0,001$). In Abbildung 4.3 sind die einzelnen BPS-Scores im Vergleich aufgetragen.

Auch bei der Betrachtung der Bildgebungsdaten können signifikante Unterschiede zwischen KI und KB festgestellt werden. Das MS-Läsionsvolumen der KI beträgt durchschnittlich $1,938 \pm$

1,78 ml und das der KB $11,01 \pm 14,1$ ml. Es lässt sich also eine deutlich höhere Gesamtläsionslast bei einer kognitiven Beeinträchtigung nachweisen. Auch in Hinblick auf die Hirnparenchymfraktion besteht ein signifikanter Unterschied zwischen KI und KB. Die KB-Kohorte hat mit 75,02% ein im Verhältnis zum intrakraniellen Volumen deutlich geringeres durchschnittliches Hirnvolumen als die KI-Kohorte mit 81,7%. Beide Parameter könnten eine Erklärung für die kognitive Beeinträchtigung darstellen. Keine signifikanten Unterschiede können beim Hippocampusvolumen festgestellt werden.

	KB (n=42)	KI (n=41)	Z-Wert	p-Wert
Alter (Jahre)	40,12 \pm 9,77	32,88 \pm 7,13	-3,421	<0,001**
Erkrankungsdauer (Jahre)	9,71 \pm 8,99	4,74 \pm 5,29	-2,772	0,006**
EDSS	3,21 \pm 2,12	1,56 \pm 1,46	-3,643	<0,001**
Bildungsjahre (Jahre)	15,21 \pm 4,28	17,26 \pm 3,44	2,860	0,004**
Fatigue (FSS)	4,67 \pm 1,56	4,17 \pm 1,49	-1,740	0,082
Depression (BDI)	10,79 \pm 6,8	9,52 \pm 7,42	-1,156	0,248
BPS-Score (%)	24,78 \pm 22,52	46,39 \pm 13,64	-4,792	<0,001**
Läsionsvolumen (ml)	11,01 \pm 14,1	1,94 \pm 1,78	-2,951	0,003**
Hirnparenchymfraktion (%)	75,02 \pm 7,33	81,7 \pm 4,82	3,380	<0,001**
Hippocampusvolumen ges. (ml)	77,85 \pm 7,74	76,72 \pm 6,88	0,231	0,818

Tabelle 4.7: Demographische Parameter sowie BPS-Score und Bildgebung der MS-Kohorte nach Aufteilung in eine kognitiv beeinträchtigte (KB) und eine kognitiv intakte (KI) Kohorte, dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. EDSS= Expanded Disability Status Scale, FSS= Fatigue Severity Scale, BDI= Beck Depression Inventory, ml= Milliliter, **p<0,01

Einfluss der Erkrankungsdauer auf Umgebungsparameter

Zur Überprüfung einer frühen Beeinträchtigung der Musterseparation bei ansonsten erhaltenen Kognitionsdomänen, wie es Planche und seine Kolleg*innen nachweisen konnten (Planche et al., 2017), wurden die Patient*innen anhand der Erkrankungsdauer eingeteilt. Als Patient*innen mit früher MS (fMS) galten diejenigen, deren Diagnosestellung 2 Jahre oder kürzer vom Tag der kognitiven Testung zurücklag. Dies traf auf 35 (41,67%) der Erkrankten zu. Die Diagnosestellung der verbliebenen 49 (58,33%) Erkrankten lag demnach länger als 2 Jahre vom Tag der Testung zurück und wird hier als späte MS (sMS) bezeichnet. Die demographischen

sowie Test- und Bildgebungsparameter der beiden Gruppen im Vergleich sind in Tabelle 4.8 aufgezeigt. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in Alter und EDSS-Score.

Bei der Auswertung des MST erreichte die fMS-Kohorte einen durchschnittlichen BPS-Score von $39,31 \pm 17,54\%$. Die sMS-Kohorte erzielte durchschnittlich $32,92 \pm 23,68\%$. Der auch hier durchgeführte Kruskal-Wallis-Test ergab, dass die MS-Erkrankungsdauer einen signifikanten Einfluss auf die Musterseparationsleistung im MST hat ($p < 0,048$). Mithilfe des Bonferroni-Post-Hoc-Tests konnte allerdings festgestellt werden, dass lediglich zwischen der sMS-Kohorte und den Kontrollen ein signifikanter Unterschied besteht ($Z = -2,476$, $p < 0,013$). Sowohl die fMS-Kohorte und die Kontrollen als auch die fMS- und die sMS-Kohorte zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede.

Dagegen erzielten bereits die fMS-Patient*innen im Vergleich zu der Kontrollkohorte signifikant schlechtere Ergebnisse im SDMT ($Z = -2,067$, $p = 0,035$), in der Lernsumme des CVLT-II ($Z = -3,672$, $p < 0,001$), im TMT-A ($Z = 3,262$, $p = 0,001$) sowie TMT-B ($Z = 2,701$, $p = 0,007$) und dem COWAT ($Z = -1,987$, $p = 0,047$). Im BVMT-R sowie im JLOT konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Auch hier wurde die Bildgebung vergleichend untersucht. Die fMS-Kohorte hat mit $1,27 \pm 1,22$ ml ein deutlich niedrigeres Läsionsvolumen als die sMS-Kohorte mit $10,06 \pm 13,09$ ml. Darüber hinaus beträgt die Hirnparenchymfraktion bei der fMS-Kohorte $82,38 \pm 4,27\%$ und fällt damit signifikant höher aus als bei der sMS-Kohorte mit $75,6 \pm 7,19\%$. Es kann somit festgehalten werden, dass in dieser Studie die Läsionslast mit zunehmender Erkrankungsdauer zunimmt und die Hirnparenchymfraktion abnimmt.

	fMS (n=35)	sMS (n=49)	Z-Wert	p-Wert
Alter (Jahre)	31,23 ± 5,71	40,27 ± 9,49	4,324	<0,001**
EDSS	1,43 ± 1,51	3,1 ± 2,01	3,898	<0,001**
Bildungsjahre (Jahre)	16,00 ± 3,36	16,41 ± 4,42		0,975
BPS-Score (%)	39,31 ± 17,54	32,92 ± 23,68	-1,086	0,278
SDMT	59,50 ± 9,01	52,61 ± 12,5	-2,627	0,009**
CVLT-II	59,32 ± 10,14	56,33 ± 12,85		0,324
BVMT-R	28,44 ± 5,83	23,96 ± 7,39	-3,001	0,003**
TMT-A (Sek.)	30,93 ± 15,63	35,67 ± 14,78		0,087
TMT-B (Sek.)	73,22 ± 39,25	84,30 ± 34,43	2,038	0,042*
JLOT	25,60 ± 4,91	25,16 ± 4,31		0,474
COWAT	35,20 ± 10,47	33,14 ± 11,67		0,443
Läsionsvolumen (ml)	1,27 ± 1,22	10,06 ± 13,09	4,904	<0,001**
Hirnparenchymfraktion (%)	82,38 ± 4,27	75,6 ± 7,19	-3,773	<0,001**

Tabelle 4.8: Demographische sowie Test- und Bildgebungsparameter der MS-Kohorte nach Aufteilung in eine frühe MS (≤ 2 Jahre vom Diagnosezeitpunkt; fMS) und eine späte MS (>2 Jahre vom Diagnosezeitpunkt; sMS), dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen. EDSS= Expanded Disability Status Scale, BPS= Behavioral Pattern Separation, SDMT= Symbol Digit Modalities Test, CVLT= California Verbal Learning Test, BVMT-R= Brief Visuospatial Memory Test – Revised, TMT= Trail Making Test, JLOT= Judgment Of Line Orientation Test, COWAT= Controlled Oral Word Association Test, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

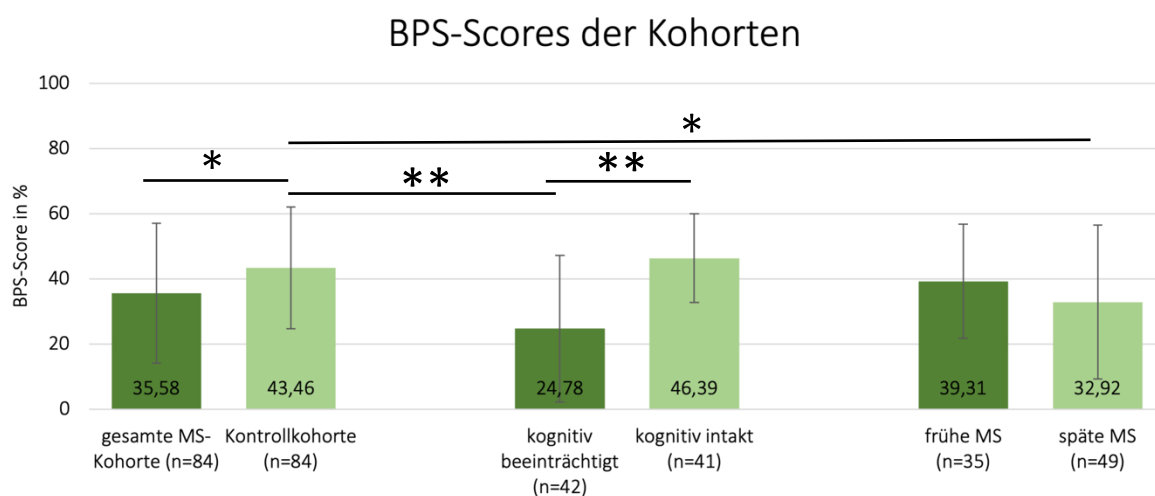


Abbildung 4.8: BPS-Scores der Patient*innen nach der Einteilung anhand der kognitiven Beeinträchtigung und der Erkrankungsdauer im Vergleich zur Gesamt-MS-Kohorte und der Kontrollkohorte, * $p<0,05$, ** $p<0,01$

5. Diskussion

In der hier durchgeführten Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit, mit besonderem Augenmerk auf die Musterseparation als Teil des episodischen Gedächtnisses, von MS-Patient*innen im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollproband*innen untersucht. Dazu wurden alle Teilnehmenden einer kognitiven Testung unterzogen, die sich aus verschiedenen schriftlichen sowie mündlichen Aufgaben und Fragebögen zusammensetzte. Die Musterseparation wurde mithilfe des computergestützten Mnemonic Similarity Task (MST) beurteilt (Stark et al., 2013).

5.1 Methodikdiskussion

Es handelt sich um eine querschnittliche prospektive Fall-Kontroll-Studie mit 84 MS-Patient*innen und 84 neurologisch gesunden Kontrollproband*innen. Vermeintliche Störvariablen wurden bestmöglich ausgeschlossen. Dazu wurde auf eine Übereinstimmung von Geschlecht, Alter sowie Handlateralität geachtet. Insbesondere das Alter zeigte in einer vorherigen Studie bereits einen Zusammenhang mit der Musterseparationsfähigkeit (Stark et al., 2013) und musste so als Einflussfaktor beseitigt werden.

Bei der Auswahl der MS-Erkrankten wurde darauf geachtet, dass sowohl die computergestützten als auch die schriftlichen Aufgaben motorisch und kognitiv adäquat bearbeitet werden können. Die ausgewählten Testverfahren und Fragebögen sind weltweit anerkannt und werden sowohl in der Klinik als auch in der Forschung standardmäßig eingesetzt, sodass von einer guten Qualität und Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.

Die Patient*innen zeigten signifikant höhere Fatigue- und Depressionswerte als die Kontrollkohorte. In der hier durchgeführten Korrelationsanalyse konnte jedoch ohnehin keine Auswirkung des Fatigue- und Depressionslevels auf die Musterseparationsleistung gezeigt werden. Mit einigen der neuropsychologischen Umgebungstests konnten jedoch Zusammenhänge festgestellt werden. Fatigue und Depressivität können somit lediglich als Einflussfaktoren auf die Musterseparation, nicht aber auf die gesamte kognitive Leistungsfähigkeit vernachlässigt werden.

5.2 Diskussion der Demographie

Die demographischen Daten der Kohorten sind in Tabelle 4.1 aufgelistet. Die eingeschlossene MS-Kohorte zeigt einen weiblichen Anteil von 69%, welches einer Verteilung (w:m) von 2,2:1 entspricht. Dies deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Verteilung in Europa (69%) (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020) sowie mit der Auswertung des deutschen MS-Registers der Jahre 2014-2018. Hier lag der Anteil der Patientinnen bei 72% (Flachenecker et al., 2020). Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn stimmt mit $29,23 \pm 6,58$ Jahren ebenfalls mit der Fachliteratur (Schmidt et al., 2018) sowie auch mit der Studie von Zuppichini und Sandry (27,9 Jahre) überein. Die schubförmig-remittierende MS-Form zeigt sich bei 87% der eingeschlossenen MS-Erkrankten, gefolgt von dem klinisch isolierten Syndrom mit 7%. Der Anteil der RRMS entspricht annähernd der Verteilung in der weltweiten MS-Bevölkerung. Bei etwa 30-40% der Patient*innen geht die RRMS im Krankheitsverlauf über 10-15 Jahre in eine sekundär progrediente MS über (Schmidt et al., 2018). Die Erkrankungsdauer der vorliegenden Kohorte ist mit $7,23 \pm 7,74$ Jahren allerdings deutlich kürzer, sodass so die geringe Prozentzahl der SPMS (1,2%) erklärt werden kann.

Zusammengefasst können die wichtigsten demographischen Merkmale mit der Literatur in Einklang gebracht werden, sodass von einem aussagekräftigen MS-Kollektiv ausgegangen werden kann.

Einfluss der kognitiven Beeinträchtigung

Bei der Unterteilung der Erkrankten in „kognitiv intakt“ (KI) und „kognitiv beeinträchtigt“ (KB) zeigten sich 42 der 83 Patient*innen als kognitiv beeinträchtigt. Dies entspricht einer Prävalenz von 50,6% der MS-Kohorte und deckt sich mit den Prozentangaben in der Literatur, wonach 45-60% der MS-Erkrankten unter kognitiven Defiziten leiden (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Die KB-Kohorte zeigt durchschnittlich ein höheres Alter, eine längere Erkrankungsdauer sowie eine stärkere Mobilitätseinschränkung als die KI-Kohorte. In zahlreichen Studien konnte dagegen höchstens eine schwache Beziehung zwischen kognitiven Defiziten und der Erkrankungsdauer festgestellt werden (Brochet and Ruet, 2019; Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Lynch et al., 2005). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie (Vergleich zweier Kohorten zu einem Zeitpunkt) wurden dort die kognitiven Leistungen einer Kohorte über einen längeren Zeitraum beobachtet. Der Zusammenhang der Erkrankungsdauer mit der Kognition in der

vorliegenden Studie könnte auf das ebenfalls erhöhte Alter der KB-Kohorte zurückzuführen sein. Bei zunehmendem Alter sinkt die kognitive Leistungsfähigkeit und da Alter und Erkrankungsdauer miteinander vergesellschaftet sind, nimmt die kognitive Leistungsfähigkeit bei längerer Erkrankungsdauer ebenfalls ab.

Sowohl Fatigue- als auch Depressionslevel zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen KI und KB. Dies deutet daraufhin, dass Depressivität und Fatigue unabhängig von der kognitiven Beeinträchtigung als Begleitsymptome einer MS vorliegen können.

5.3 Ergebnisdiskussion

Diskussion der Musterseparation

Die Musterseparation wurde mithilfe des Mnemonic Similarity Task (MST) anhand von Abbildungen von Alltagsgegenständen überprüft. Es konnte eine signifikante Verschlechterung der Musterseparationsfähigkeit bei den MS-Patient*innen im Vergleich zu den neurologisch gesunden Kontrollproband*innen festgestellt werden. Der Hippocampus mit seinen Subnetzwerken des Gyrus Dentatus und dem Areal CA3 gilt als Hauptvermittlungsstruktur für den Prozess der Musterseparation. Eine wie hier gezeigte Beeinträchtigung unterstützt die Annahme, dass der Hippocampus von der MS-Erkrankung betroffen ist.

Gleichzeitig liegt durch die vermehrte Identifizierung der Lures als „Alt“ und den damit erhöhten BPC-Score eine Tendenz zur Musterkomplettierung, dem Komplementärprozess, seitens der MS-Patient*innen vor. Dieser wird vor allem mit der hippocampalen Region CA1, aber auch mit anderen Regionen des medialen Temporallappens, in Verbindung gebracht.

Zusammenfassend kann demnach vermutet werden, dass die einzelnen Hippocampus-Regionen der vorliegenden MS-Kohorte unterschiedlich anfällig auf die Pathomechanismen der Multiplen Sklerose reagieren. Der Gyrus Dentatus sowie die Region CA3 scheinen stärker betroffen als die Region CA1, denn in der Musterkomplettierung können keine signifikanten Beeinträchtigungen festgestellt werden. Als zugrunde liegende Ursachen einer Schädigung in den genannten Bereichen kommen sowohl eine Inflammation als auch eine Atrophie in Betracht.

Der MST hat sich zu einem etablierten Messinstrument in der neuropsychologischen Forschung entwickelt und wurde schon in zahlreichen Studien angewandt. Eine Abnahme der

Musterseparationsfähigkeit konnten Stark und seine Kolleg*innen neben dem Alterungsprozess auch bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen, als Vorstufe zur Alzheimer-Erkrankung, feststellen (Stark et al., 2013). Die Wiedererkennung bereits gesehener Erinnerungen (gemessen mit dem RM (Recognition Memory) - Score), ist dagegen vom Alter nicht betroffen. Auch in dieser Studie waren in der Identifizierung der Targets und damit in der Wiedererkennung keine Defizite nachweisbar. Schlussfolgernd zeigen die getesteten MS-Patient*innen ein vergleichbares Beeinträchtigungsmuster wie gesunde ältere Proband*innen.

Durch die Unterteilung in kognitiv intakte und kognitiv beeinträchtigte MS-Erkrankte kann die Musterseparationsfähigkeit besser in die Gesamtkognitionsleistung eingeordnet werden. Bei einer kognitiven Beeinträchtigung zeigt sich die Fähigkeit zur Musterseparation im Vergleich zu kognitiv intakten MS-Patient*innen sowie zu gesunden Proband*innen deutlich eingeschränkt. Sie wird als Teilfunktion des episodischen Gedächtnisses zum „kognitiven Kerndefizit“ der MS gezählt. Da, wie in der vorliegenden Studie nachgewiesen, eine kognitive Beeinträchtigung auch mit einer Verschlechterung der Musterseparationsleistung einhergeht, ist es denkbar den MST als computergestützte und kostengünstige Messung in die klinische Routine miteinzubeziehen. So können mögliche Veränderungen der hippocampalen Funktionen, besonders der Areale des Gyrus Dentatus und CA3, früh detektiert werden.

Bei den kognitiv intakten MS-Patient*innen findet sich wiederum keine eingeschränkte Musterseparation im Vergleich zu den Kontrollproband*innen.

Diskussion der neuropsychologischen Tests

Zusätzlich wurden zur Beurteilung der am häufigsten bei der MS beeinträchtigten Kognitionsdomänen neben dem MST die BICAMS-Testbatterie (Langdon et al., 2012) sowie weitere Umgebungstests verwendet. Wie in multiplen Studien bereits nachgewiesen (Benedict et al., 2012; Corfield and Langdon, 2018; Filser et al., 2018; Schulz et al., 2006) zeigten die MS-Patient*innen der Gesamtkohorte auch hier eine verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Symbol Digit Modalities Test (SDMT)), ein eingeschränktes Lernen und verbales Kurzzeitgedächtnis (California Verbal Learning Test II (CVLT-II)) sowie ein verschlechtertes visuelles Gedächtnis (gemessen mit dem Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVM-T-R)) im Sinne des kognitiven Kerndefizites der MS (Calabrese and Penner, 2007). Die BICAMS-Testergebnisse werden sowohl durch das Alter als auch durch die

physische Beeinträchtigung beeinflusst. Es zeigt sich eine deutliche Verschlechterung mit steigendem Alter und zunehmender physischer Beeinträchtigung. Auch dies konnte in einer Studie bereits nachgewiesen werden (Yigit et al., 2021). Die BICAMS-Testbatterie gilt als Goldstandard zur Detektierung kognitiver Defizite bei der MS, was auch hier noch einmal unterstützt werden kann.

Mithilfe des TMT (Trail Making Test), des JLOT (Judgment of Line Orientation Test) und des COWAT (Controlled Oral Word Association Test) wurde wiederholt die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie weitere Kognitionsdomänen wie die mentale Flexibilität, exekutive Funktionen und die Visuoperzeption überprüft. Auch hier zeigte die MS-Kohorte durchweg durchschnittlich schlechtere Leistungen als die Kontrollkohorte.

Die MS wird nach Calabrese und Penner (Calabrese and Penner, 2007) als multiples Diskonnektionssyndrom bezeichnet. Durch eine Störung der Verbindungen zwischen den einzelnen Hirnarealen können oben genannte Kognitionsdefizite auftreten, die mit den hier aufgeführten neuropsychologischen Umgebungstests überprüft wurden.

Vergleich unserer MS-Kohorte mit weiteren Arbeiten zur Musterseparation

Zusätzlich zum vorliegenden MS-Kollektiv wurden die MS-Kohorten aus den Arbeiten von Vincent Planche und seinen Kolleg*innen (Planche et al., 2017) und von Mark Zuppichini und Joshua Sandry (Zuppichini and Sandry, 2018) analysiert. Beide Studien untersuchten ebenfalls mithilfe des MST die Musterseparation bei MS-Patient*innen. Darüber hinaus wurde bei Planche et al. die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das visuelle Gedächtnis sowie bei Zuppichini und Sandry das visuelle und verbale Gedächtnis überprüft.

Bildgebende Untersuchungen wurden bei Planche et. al nicht durchgeführt. Zuppichini und Sandry führten eine Hippocampusvolumetrie durch und setzten diese in Beziehung mit der Musterseparation. Eine Auswertung der MS-Läsionen fand dagegen nicht statt. Auf die Bildgebung wird in Kapitel 5.4 eingegangen.

In Tabelle 5.1 sind die demographischen Daten und die MST-Ergebnisse (BPS-Score und Similar Lure) der einzelnen Studien dargestellt. Das durchschnittliche Alter weist nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Allerdings fällt auf, dass die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei Planche et al. wesentlich kürzer ist, sodass auch ein späterer Diagnosezeitpunkt in seiner MS-Kohorte stattfand. Ob ein späterer Ausbruch der Erkrankung zu größeren kognitiven Defiziten führt, ist bisher unklar.

In allen Studien konnte eine beeinträchtigte Musterseparation der MS-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden. Der BPS-Score als Messwert der Musterseparation differiert zwischen den einzelnen Gruppen stark. In der vorliegenden Studie ist der BPS-Score mit 35,58% am höchsten, gefolgt von 27,07% bei Planche et al. und 13% bei Zuppichini und Sandry. Im Vergleich zu den beiden Studien zeigte die MS-Kohorte in dieser Studie also eine weniger stark eingeschränkte Musterseparation.

Eine mögliche Ursache ist das jüngere Patient*innenalter in der vorliegenden Kohorte zu nennen, da auch eine Korrelation zwischen BPS-Score und Alter nachgewiesen wurde. Dieser Zusammenhang konnte auch unabhängig von neurologischen Erkrankungen bereits nachgewiesen werden (Stark et al., 2013). Darüber hinaus weist die hier vorliegende Studie mit 84 Teilnehmenden eine bedeutend größere Stichprobe als die anderen beiden auf, was zu einer höheren statistischen Genauigkeit führt. Als weitere Ursachen kommen die wesentlich längere Erkrankungsdauer bei Zuppichini und Sandry in Betracht, aber auch eventuelle Unterschiede in der Durchführung.

	unsere Kohorte (n=84)	Planche et al (n=19)	Zuppichini u. Sandry (n=14)
Alter	36,50 ± 9,25	37,11 ± 10,24	39,2 ± 4,2
Bildungsjahre	16,24 ± 3,995	13,74 ± 2,10	15,5 ± 1,7
Erkrankungsdauer	7,23 ± 7,74	0,97 ± 0,49	11,3 ± 5,6
BPS-Score	35,58 ± 21,46	27,07	13 ± 19
Similar Lure	45,38 ± 20,05	33,84	-

Tabelle 5.1: Klinische Daten und Musterseparation der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Studien von Planche und Mitarbeiter*innen (Planche et al., 2017) und Zuppichini und Sandry (Zuppichini and Sandry, 2018). Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardabweichungen

Planche und seine Kolleg*innen untersuchten die Musterseparation speziell bei Erkrankten mit einer frühen MS (Diagnose < 18 Monate). Hier konnte eine alleinige Beeinträchtigung der Musterseparation ohne Einschränkung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (gemessen mit dem Computerized Speed Cognitive Test (CSCT)) und des visuospatialen Gedächtnisses (gemessen mit BVMT-R) nachgewiesen werden.

Bezogen auf die MS-Gesamtkohorte konnten die Ergebnisse unserer Studie nur teilweise (bezüglich der Musterseparation) gegenüber Planche et al. reproduziert werden. Im Gegensatz

zeigten die hier untersuchten Patient*innen in allen getesteten Kognitionsdomänen, vor allem auch im visuospatialen Gedächtnis sowie in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, statistisch signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 7,23 Jahren sind die Patient*innen in der vorliegenden Studie jedoch auch deutlich länger von der MS betroffen als bei Planche et al. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde die vorliegende MS-Kohorte zusätzlich nach der Erkrankungsdauer eingeteilt.

Betrachtet man diejenigen, bei denen die Diagnosestellung 2 Jahre oder weniger vom Zeitpunkt der kognitiven Testung zurückliegt, ist im Vergleich zur Kontrollkohorte kein signifikanter Unterschied in der Musterseparation mehr nachweisbar. Dies steht ebenfalls im Widerspruch zu den Ergebnissen von Planche et al, die gerade in der Musterseparation diesen Unterschied nachweisen konnten. Dagegen sind insbesondere im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, im verbalen Gedächtnis und der Wortflüssigkeit sowie in der Exekutivfunktion bereits Defizite erkennbar.

Interessanterweise zeigen sich auch im visuellen Gedächtnis, gemessen mit dem BVMT-R, und im räumlichen Vorstellungsvermögen (JLOT), keine Abweichungen mehr von den Kontrollpersonen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Studie von Boscheron et al., die ebenfalls eine Beeinträchtigung im verbalen episodischen Gedächtnis zeigen konnten, während das visuelle episodische Gedächtnis erhalten blieb (Boscheron et al., 2021). Somit kann hier die These unterstützt und unterstrichen werden, dass der Hippocampus in der Lage ist, strukturelle Veränderungen im Rahmen der MS-Erkrankung durch Kompensationsmechanismen, in Form von neuen Verbindungen in andere Hirnregionen, auszugleichen und der Gedächtnisbeeinträchtigung entgegenzuwirken.

Einfluss durch Fatigue und Depression

Die Fatigue-Symptomatik ist mit 61,9% in der vorliegenden MS-Kohorte vertreten. In der Literatur existieren Häufigkeitsangaben von bis zu 90% (Schmidt et al., 2018). Der Zusammenhang zwischen der Fatigue und einer kognitiven Beeinträchtigung gilt als wenig bis gar nicht vorhanden. In einigen Studien konnte ein schwacher Zusammenhang nachgewiesen werden (Yigit et al., 2021), in anderen keiner (Hopfgartner, 2014). Bei der Untersuchung der Testergebnisse in dieser Studie im Hinblick auf eine Beeinflussung durch die Fatigue-Symptomatik zeigte sich im zweiten Abruf des CVLT-II (VFW 2) und im BVMT-R ein schwach

signifikanter Zusammenhang. Dies spricht für ein leichtes Abrufdefizit von Gedächtnisinhalten sowie Einschränkungen im visuellen Gedächtnis bei steigendem Fatigue-Level. Zu allen weiteren neuropsychologischen Tests konnte kein Zusammenhang hergestellt werden.

Auch eine depressive Symptomatik konnte lediglich mit dem CVLT-II VFW 2 in Verbindung gebracht werden, mit den weiteren Testergebnissen konnten keine Beziehungen festgestellt werden. Dieser fehlende Zusammenhang konnte bereits mehrfach belegt werden (Hopfgartner, 2014; Koenig et al., 2019; Planche et al., 2017; Yigit et al., 2021).

Allerdings zeigte sich auch hier, wie bereits in multiplen Studien nachgewiesen, eine starke Korrelation zwischen der Fatigue und der Depressivität (Flachenecker et al., 2002; Hopfgartner, 2014; Yigit et al., 2021). Die zwei Symptomkomplexe weisen einige Überschneidungen auf und sind für den Erkrankten häufig nicht klar voneinander abgrenzbar (beispielsweise kann Müdigkeit ein Symptom einer Depression sowie einer Fatigue sein). Es ist noch unklar, ob Fatigue und Depression in Abhängigkeit voneinander entstehen oder ob die zugrunde liegenden Mechanismen gänzlich unterschiedlich sind. Um diesen Zusammenhang endgültig zu klären, sind weitere Studien notwendig.

Einfluss durch physische Beeinträchtigung

Die Mobilitätsbeeinträchtigung wurde mithilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen und erbrachte einen Median von 2 (Werte von 0-10 sind möglich). Dieser geringe Wert der Teilnehmenden ist nicht unüblich, da Erkrankte mit einer größeren physischen, und auch einer größeren psychischen Beeinträchtigung, insgesamt seltener an klinischen Studien teilnehmen.

Der EDSS zeigt in der vorliegenden MS-Kohorte einen Einfluss auf das Fatigue- und Depressivitätslevel. Steigt die physische Beeinträchtigung, so nimmt auch die Fatigue und die Depression zu. Dieser Zusammenhang konnte zumindest für die Fatigue bereits mehrfach bewiesen werden (Amtmann et al., 2012; Flachenecker et al., 2002; Hopfgartner, 2014). MS-Patient*innen müssen sich im Verlauf der Erkrankung mit vielen persönlichen sowie beruflichen und gesellschaftlichen Umstellungen auseinandersetzen. Es ist nicht verwunderlich, dass vor allem motorische Beeinträchtigungen Schwierigkeiten in der Krankheitsbewältigung auslösen und so zu Antriebslosigkeit und Depressionen führen können. In vereinzelt veröffentlichten Veröffentlichungen wird ein unabhängiges Auftreten von Kognitionsstörungen und motorischer Beeinträchtigung postuliert (Amato et al., 2010). In der vorliegenden Studie

allerdings zeigt der Grad der körperlichen Behinderung einen starken negativen Zusammenhang sowohl mit der Musterseparation als auch mit allen weiteren überprüften Kognitionsdomänen. Umso höher die physische Beeinträchtigung des Patient*innen, desto stärker ist die Ausprägung der kognitiven Defizite. Planche und seine Kolleg*innen konnten keine Korrelation zwischen der Musterseparation und dem EDSS-Score zeigen. Dies könnte auf das frühe Stadium der MS und die nochmals geringere körperliche Beeinträchtigung (Median: 1,5; Range: 0-3,5) zurückzuführen sein (Planche et al., 2017). Dagegen konnte in weiteren Studien eine Verschlechterung der Kognitionsleistung bei steigender körperlicher Beeinträchtigung von MS-Patient*innen nachgewiesen werden (Lynch et al., 2005; Yigit et al., 2021). Von Interesse wäre eine Langzeituntersuchung im Hinblick auf die körperliche im Verhältnis zur kognitiven Entwicklung. Weiterhin muss die physische Beeinträchtigung bei der Auswertung der neuropsychologischen Testung miteinbezogen werden, da motorische Defizite zu deutlich schlechteren Ergebnissen führen können, ohne dass die Kognitionsleistung faktisch abgenommen hat. Gegebenenfalls muss eine Korrektur der Testergebnisse anhand des EDSS-Scores vorgenommen werden

5.4 Beziehung zwischen Kognition und Bildgebung

Der Einfluss bildgebender Parameter auf die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand der Forschung. In der vorliegenden Studie wurde sich auf das MS-Läsionsvolumen sowie die Hirnparenchymfraktion und das Hippocampusvolumen konzentriert.

MS-Läsionsvolumen

Bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen zeigte sich ein durchschnittliches Läsionsvolumen von $6,34 \pm 10,83$ ml. Der weitaus größte Anteil entfällt mit 80,25% am Gesamtläsionsvolumen auf die periventrikulären Läsionen. Diese Verteilung ist plausibel, die periventrikuläre Lokalisation wird auch in der Literatur als Prädilektionsstelle für zerebrale Läsionen beschrieben (Filippi et al., 2019; Schmidt et al., 2018).

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl bei steigender Gesamtläsionslast als auch periventrikulärer Läsionslast die Musterseparationsfähigkeit signifikant abnimmt. Diese

Beziehung wurde bisher nicht untersucht und unterstreicht die Wichtigkeit der MRT-Läsionsdiagnostik im Zusammenhang mit der Kognition und vor allem der Musterseparation als wichtiger Bestandteil des episodischen Gedächtnisses.

Darüber hinaus treten vor allem Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und in der weiteren Gedächtnisleistung auf. Auch die vorliegenden bildgebenden Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass kognitive Defizite durch multiple Diskonnektionen im Gehirn auftreten können (Calabrese and Penner, 2007). Periventrikuläre, konfluierende Läsionen zerstören insbesondere dienzepale, limbische und paralimbische Bahnen (Bartsch and Falkai, 2013), was zu den auch hier aufgetretenen Leistungsdefiziten führen kann. Der Hippocampus wird als Teil des limbischen Systems ebenfalls durch diese Diskonnektionen beeinflusst. Somit ist bei steigender periventrikulärer Läsionslast mit einer Störung der hippocampalen Funktionen, insbesondere auch der Musterseparation, zu rechnen. Die konnte hier nachgewiesen werden. Eine frühe Diagnostik und Therapie der Erkrankung ist daher sehr wichtig, um die Wahrscheinlichkeit neu auftretender Läsionen und damit einer weiteren Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit vorzubeugen.

Tiemann und seine Kolleg*innen untersuchten den Zusammenhang der MS-Läsionslast zu verschiedenen kognitiven Leistungen ebenfalls. Sie konnten einen negativen Einfluss der periventrikulären Läsionslast vor allem auf die psychomotorische Geschwindigkeit feststellen. Diese wurde mithilfe der TAP überprüft, einer Testbatterie zur Aufmerksamkeitsüberprüfung (Zimmermann and Fimm, 2002). In unserer Studie untersuchten sowohl der SDMT als auch der TMT die Psychomotorik. In beiden Aufgaben zeigte sich eine Verschlechterung der Ergebnisse mit zunehmendem periventrikulären Läsionsvolumen.

Die weiteren Läsionslokalisationen zeigten keine Zusammenhänge mit der kognitiven Leistung, was auf das geringe Läsionsvolumen der Einzellokalisationen zurückzuführen sein kann.

Hirnvolumen und Hippocampusvolumen

Zur Erfassung des Atrophiegrades wurde die Hirnparenchymfraktion (Brain Parenchymal Fraction (BPF)) anhand des intrakraniellen Volumens und des Hirnvolumens berechnet. Je geringer die Hirnparenchymfraktion, desto ausgeprägter ist die Atrophie des Gehirns. Es konnte gezeigt werden, dass die BPF mit steigendem Alter sowie mit längerer Erkrankungsdauer abnimmt. Diese verminderte Hirnparenchymfraktion verursacht wiederum auch eine erhöhte

physische Beeinträchtigung. Rojas und seine Kolleg*innen werteten zu diesem Thema mehrere Studien aus, die den Einfluss ebenfalls bestätigten (Rojas et al., 2016).

Bei zunehmender Hirnatrophie zeigt sich im Kognitionsbereich, analog zum MS-Läsionsvolumen, ebenfalls eine sinkende Fähigkeit zur Musterseparation. Dieses Ergebnis ist mit der Erkenntnis in Einklang zu bringen, dass auch ältere gesunde Menschen zu einer Musterseparationsstörung neigen (Stark et al., 2013). Mit zunehmendem Alter sinkt die Hirnparenchymfraktion (Vågberg et al., 2017). Darüber hinaus konnte vor allem eine Verschlechterung der Psychomotorik, der kognitiven Effizienz (gemessen mithilfe des SDMT und TMT) und des verbalen Gedächtnisses (CVLT-II) festgestellt werden. Die vorhandene Beeinträchtigung der Psychomotorik wurde bereits mehrfach nachgewiesen (Lanz et al., 2007; Rojas et al., 2016). Als unbeeinflusst erwies sich das visuelle Gedächtnis.

Die kognitive Reserve ist in der Lage den negativen Effekt der Atrophie auf die Kognition abzumildern (Sumowski et al., 2013). So kann man bei der kognitiv intakten MS-Kohorte neben einem geringeren Atrophiegrad auch eine höhere Anzahl der Bildungsjahre sowie eine höhere kognitive Reserve festgestellt werden.

Das Hippocampusvolumen zeigt in unserer Studie keinen Zusammenhang mit klinischen Parametern sowie der Musterseparation. In der oben bereits erwähnten Studie von Zuppichini und Sandry konnte ein Zusammenhang zwischen hippocampaler Atrophie und einer Verschlechterung der Musterseparationsfähigkeit festgestellt werden (Zuppichini and Sandry, 2018). Eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse bietet die unterschiedliche Erkrankungsdauer in den Stichproben. In unserer Studie sind Patient*innen deutlich kürzer an der MS erkrankt. Des Weiteren zeigt unsere Kohorte, gemessen am BPS-Score, eine deutlich bessere Leistung in der Musterseparation. Es ist also wahrscheinlich, dass die Stichprobe von Zuppichini und Sandry neben der längeren Erkrankungsdauer auch unter stärker ausgeprägten kognitiven Defiziten leidet. Hier ist die Hippocampusatrophie als Ursache wahrscheinlich.

Es ist also nicht ungewöhnlich, dass bei ausgeprägten Kognitionsbeeinträchtigungen eine hippocampale Atrophie sowie ein Zusammenhang zwischen Leistung und Atrophiegrad zu beobachten ist. In unserer Kohorte dagegen ist die Musterseparation weniger gestört, sodass keine Beziehung nachzuweisen ist.

Insgesamt können Zuppichini und Sandry mit 14 Patient*innen allerdings auch eine nur sehr kleine Stichprobe vorweisen, sodass es hier zu Verzerrungen kommen kann. Deswegen sind

weitere Untersuchungen mit kognitiv moderat bis stark eingeschränkten Patient*innen notwendig, um Kognitionsdefizite über eine hippocampale Atrophie zu quantifizieren und diese bereits früher im Krankheitsverlauf zu detektieren und effektiv behandeln zu können.

5.5 Limitationen und Ziele für die Zukunft

In der vorliegenden Studie wurden die Musterseparation sowie die weiteren Kognitionsdomänen vorwiegend an Patient*innen mit einer schubförmig-remittierenden MS-Form untersucht. Dies entspricht auch der vorherrschenden Verlaufsform, allerdings werden darüber hinaus Studien benötigt, die die Musterseparation als Teil des episodischen Gedächtnisses auch an MS-Erkrankten mit einer progressiven Verlaufsform oder an einem klinisch isolierten Syndrom beobachten.

Die Kontrollkohorte zeigt mit durchschnittlich $18,17 \pm 4,04$ Jahren eine signifikant höhere Anzahl an Bildungsjahren als die MS-Kohorte mit $16,24 \pm 4$ Jahren. Hier konnte demnach keine Vergleichbarkeit hergestellt werden, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnte.

Des Weiteren wurden die Teilnehmenden nur einmal einer kognitiven Testung unterzogen. Es handelt sich hier um eine querschnittliche Analyse. Interessant wäre in einer Wiederholung der MST-Testung die Entwicklung der Musterseparationsfähigkeit zu überprüfen. Durch eine hohe Test-Retest-Reliabilität und die verschiedenen Sets eignet sich der MST auch für wiederholte Anwendungen (Stark et al., 2019).

Grundsätzlich sollte das kognitive Screening der MS-Erkrankten vom Zeitpunkt der Diagnosestellung standardmäßig im klinischen Umfeld implementiert sein. Damit eventuell auftretende Veränderungen schnell detektiert werden, erscheint eine jährliche Kontrolle als sinnvoll. Insbesondere der SDMT zur Überprüfung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zeigt eine hohe Sensibilität gegenüber kognitiven Veränderungen bei der MS (Amato et al., 2010). Abgesehen von dem Einsatz einzelner Tests ist die Datenlage allerdings noch sehr knapp. Es werden weitere Langzeitstudien benötigt, um die Kognition in Zukunft auch als Marker für Krankheitsprogression und Therapieerfolg einsetzen zu können. Da eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung sehr kosten- und

zeitintensiv und somit in der Klinik nur schwer umsetzbar ist, werden seit einiger Zeit Tablet-basierte Testbatterien erprobt (Beier et al., 2020; Sumowski et al., 2018).

Die Einteilung der Patient*innen anhand der Kognition wurde hier in „kognitiv beeinträchtigt“ und „kognitiv intakt“ vorgenommen. Dies birgt einige Ungenauigkeiten, die in 1.3.2 Diagnostik von Kognitionsstörungen und in 3.6 Statistik bereits beschrieben wurden. Eine detailliertere Klassifikation anhand der einzelnen Kognitionsdomänen erscheint vorteilhaft (z.B. Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung und des visuellen Gedächtnisses), um relevante Einschränkungen im Alltag zu erkennen und eine passgenaue Therapie einleiten zu können (Kalb et al., 2018). Auch können so die bildgebenden Korrelate in der MRT genauer identifiziert werden. Diese setzen sich vor allem aus der Gesamthirnatrophie, der kortikalen Atrophie und aus dem Läsionsmuster zusammen. Es ist erforderlich die Berechnung und Beurteilung dieser Bildgebungsparameter auch in die klinische Praxis zu integrieren, da sie einen entscheidenden Einfluss auf die Kognitionsleistung haben und als wertvolle Verlaufsparemeter eingesetzt werden können (Sumowski et al., 2018).

6. Zusammenfassung

6.1 Deutsche Version

Kognitive Defizite und insbesondere Gedächtnisstörungen sind bei Patient*innen mit Multipler Sklerose weit verbreitet (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Ein relevanter Teilaspekt des episodischen Gedächtnisses stellt die Musterseparation dar. Sie bezeichnet die Fähigkeit Repräsentationen von sich überlappenden Ereignissen unabhängig voneinander zu enkodieren und zu konsolidieren. Die Hippocampusregionen des Gyrus Dentatus sowie CA3 gelten als Hauptvermittlungsstrukturen für diesen Prozess.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die hippocampale Mustertrennung bei Patient*innen mit einer MS. Dazu wurden 84 Patient*innen und 84 vergleichbare, neurologisch gesunde Kontrollpersonen einer kognitiven Testung unterzogen. Die Musterseparation wurde mithilfe des Mnemonic Similarity Task (MST) getestet. Daneben wurden neuropsychologische Tests und Fragebögen bearbeitet. Von den Patient*innen wurde mittels Hirn-MRT-Aufnahmen die Gedächtnisleistung in Bezug auf das Gesamthirnvolumen und das zerebrale Läsionsvolumen untersucht.

Die MS-Patient*innen erreichten in allen Gedächtnisaufgaben signifikant schwächere Leistungen als die Kontrollpersonen. Insbesondere die Musterseparation zeigte sich signifikant beeinträchtigt. Eine Korrelationsanalyse ergab signifikante Zusammenhänge zwischen der Mustertrennung und allen weiteren kognitiven Tests. Sowohl die zerebrale Gesamtläsionslast als auch die Hirnparenchymfraktion zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Musterseparations-Score. Das Hippocampusvolumen zeigte in unserer Kohorte keinen Zusammenhang mit der Musterseparation.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei der MS-Erkrankung sowohl die hippocampal-vermittelte Musterseparation als auch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale und visuelle Gedächtnis Defizite aufweisen. Diese vergrößern sich mit fortschreitender Erkrankungsdauer, steigender Läsionslast sowie Hirnatrophie. Die Musterseparation zeigt sich im frühen Erkrankungsverlauf noch nicht beeinträchtigt. Zusammenfassend wird die These unterstützt, dass Schädigungen des Hippocampus, insbesondere Funktionsstörungen im Gyrus Dentatus sowie im Areal CA3, im Rahmen der Erkrankung auftreten und relevante Gedächtnisfunktionsstörungen bedingen können.

6.2 Englische Version

Patients with Multiple Sclerosis often show cognitive deficits. The domains most frequently affected are information processing speed, attention, and memory. Hippocampal pattern separation is a part of episodic memory. It is a process in which two representations of similar, overlapping events are being discriminated and separately stored in long-term memory. The hippocampus, and especially the structures of dentate gyrus and CA3, plays a critical role in this memory process.

Cognitive testing was performed in 84 MS-patients and 84 healthy, matched controls. Besides established neuropsychological tests, we examined hippocampal pattern separation with the Mnemonic Similarity Task (MST), a widely used computerized test. The participants had to categorize representations of everyday objects after a learning-trial in “old”, “similar” or “new”. A score for pattern separation (BPS-Score) was calculated. Patients had also brain imaging (MRI) to associate brain volume and lesion volume with cognitive function.

MS patients performed significantly worse than healthy controls in all cognitive tests. Pattern separation, measured by BPS-Score, was significantly impaired in patients. Correlation analysis showed a relationship between pattern separation and all neuropsychological tests. Interpretation of brain imaging revealed a total lesion volume of $6,34 \pm 10,83$ ml and a brain parenchymal fraction (BPF) of $78,7 \pm 6,9\%$. Both lesion volume ($\rho=-0,35^*$, $p=0,012$) and BPF ($\rho=0,302^*$, $p=0,028$) showed significant correlation to pattern separation. Volumetry of the hippocampus did not correlate with pattern separation in our cohort.

We showed significant cognitive dysfunctions in MS patients. In particular, deficits in pattern separation, information processing speed, visual and verbal memory, and executive functions. These cognitive deficits further increase with lesion load and brain atrophy. In early phases of the disease pattern separation is not deficient. Our results support the thesis that hippocampal damage, especially in dentate gyrus and CA3, occurs as part of the disease and can cause significant memory dysfunction. Moreover, all cognitive functions should be examined regularly to identify longitudinal cognitive changes in order to detect risk factors for chronic cognitive impairment and predictive factors for cognitive rehabilitation in MS.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Aufbau des Gedächtnisses.....	12
Abbildung 1.2:	Anatomie des Hippocampus.....	14
Abbildung 1.3:	Prozess der Musterseparation.....	16
Abbildung 1.4:	Mechanismus der Musterseparation und der Musterkomplettierung	17
Abbildung 3.1:	Mnemonic Similarity Task (MST)	29
Abbildung 3.2:	Segmentation der Magnetresonanztomographie-Aufnahmen	38
Abbildung 4.1:	Verteilung der MS-Verlaufsformen der Patient*innen in der MS-Kohorte...	43
Abbildung 4.2.1:	Auswertung der Musterseparation: Rohwerte.....	46
Abbildung 4.2.2:	Auswertung der Musterseparation: BPS-Score und BPC-Score.....	47
Abbildung 4.3:	BPS-Scores der einzelnen Lure-Gruppen	47
Abbildung 4.4:	Mittelwerte und Standardabweichungen der BICAMS-Tests	50
Abbildung 4.5:	Korrelationen des BPS-Scores mit demographischen Parametern	51
Abbildung 4.6:	Korrelationen des BPS-Scores mit den Umgebungstests.....	53
Abbildung 4.7:	Beziehungen des BPS-Scores mit den Bildgebungsparametern	56
Abbildung 4.8:	BPS-Scores der MS-Kohorte nach Gruppenbildung	60

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Diagnosekriterien nach McDonald, Revision 2017	8
Tabelle 4.1:	Übersicht der Demographie und klinischen Daten	44
Tabelle 4.2:	BPS-Scores der Lure-Gruppen L1-L5 der Patient*innen und der Kontrollen	47
Tabelle 4.3:	statistische Auswertung der neuropsychologischen Tests	49
Tabelle 4.4:	Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Umgebungstests	50
Tabelle 4.5:	Korrelationsanalyse der Musterseparation	51
Tabelle 4.6:	Mittelwerte und Standardabweichungen der MS-Läsionsvolumina	54
Tabelle 4.7:	Vergleich anhand kognitiver Beeinträchtigung (KI vs. KB)	58
Tabelle 4.8:	Vergleich anhand Erkrankungsduer (fMS vs. sMS)	60
Tabelle 5.1:	klinische Daten und Musterseparation von 3 Studien im Vergleich	66

9. Literaturverzeichnis

1. Aktas, O., Zipp, F., 2004. Multiple Sklerose – weit mehr als eine Entmarkungskrankheit. *E-Neuroforum* 10, 188–194. <https://doi.org/10.1515/nf-2004-0203>
2. Amato, M.P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R.H.B., DeLuca, J., Krupp, L.B., Thompson, A.J., Comi, G., 2013. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J. Neurol.* 260, 1452–1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0>
3. Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Pina, D.D., Malentacchi, G., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M., Mortilla, M., Fonda, C., De Stefano, N., 2010. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult. Scler. J.* 16, 1474–1482. <https://doi.org/10.1177/1352458510380089>
4. Amtmann, D., Bamer, A.M., Noonan, V., Lang, N., Kim, J., Cook, K.F., 2012. Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabil. Psychol.* 57, 159–166. <https://doi.org/10.1037/a0027890>
5. Baddeley, A., 2010. Working memory. *Curr. Biol.* 20, R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
6. Bakker, A., Kirwan, C.B., Miller, M., Stark, C.E.L., 2008. Pattern Separation in the Human Hippocampal CA3 and Dentate Gyrus. *Science* 319, 1640–1642. <https://doi.org/10.1126/science.1152882>
7. Bartsch, T., Falkai, 2013. *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*. Springer Verlag, pp. 166–177.
8. Bartsch, T., Wulff, P., 2015. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience* 309, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
9. Beck, A.T., 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
10. Beier, M., Alschuler, K., Amtmann, D., Hughes, A., Madathil, R., Ehde, D., 2020. iCAMS: Assessing the Reliability of a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) Tablet Application. *Int. J. MS Care* 22, 67–74. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2018-108>

11. Benedict, R., Deluca, J., Enzinger, C., Geurts, J., Krupp, L., Rao, S., 2017. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23, 832–842. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000959>
12. Benedict, R.H., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., Penner, I., Reder, A.T., Langdon, D., 2012. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol.* 12, 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>
13. Benedict, R.H., Cox, D., Thompson, L.L., Foley, F., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F., 2004. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 10, 675–678. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1098oa>
14. Benedict, R.H., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L.D., Rudick, R., 2017. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 23, 721–733. <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
15. Benton, A.L., 1994. Neuropsychological Assessment. *Annu. Rev. Psychol.* 45, 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.45.020194.000245>
16. Benton, A.L., 1978. Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Arch. Neurol.* 35, 364. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.005003000038006>
17. Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B.C., Kuhle, J., Mina, M.J., Leng, Y., Elledge, S.J., Niebuhr, D.W., Scher, A.I., Munger, K.L., Ascherio, A., 2022. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 375, 296–301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
18. Boscheron, J., Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Saubusse, A., Brochet, B., Tourdias, T., Koubiyr, I., 2021. Insights on the Relationship Between Hippocampal Connectivity and Memory Performances at the Early Stage of Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 12, 667531. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.667531>
19. Brochet, B., Ruet, A., 2019. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front. Neurol.* 10, 261. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
20. Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., Atzori, M., Bernardi, V., Barachino, L., Rinaldi, L., Perini, P., Gallo, P., Filippi, M., 2009. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting

- multiple sclerosis. Arch. Neurol. 66, 1144–1150.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.174>
21. Calabrese, P. (Ed.), 2007. Multiple Sklerose und Kognition: 7 Tabellen. Thieme, Stuttgart New York.
 22. Calabrese, Pasquale, 2006. Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. J. Neurol. 253 Suppl 1, I10-15. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-1103-1>
 23. Calabrese, P, 2006. Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose. Neurol. Rehabil. 4 · 2006 3.
 24. Calabrese, P., Penner, I.K., 2007. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a “multiple disconnection syndrome”? J. Neurol. 254, II18–II21.
<https://doi.org/10.1007/s00415-007-2006-5>
 25. Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis 7, 13.
 26. Cohen, J., 1988. Statistical power analysis for the behavioral sciences. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J.
 27. Corfield, F., Langdon, D., 2018. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Neurol. Ther. 7, 287–306.
<https://doi.org/10.1007/s40120-018-0102-3>
 28. Deluca, J., Barbieri-berger, S., Johnson, S.K., 1994. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 16, 183–189. <https://doi.org/10.1080/01688639408402629>
 29. Dickerson, B.C., Eichenbaum, H., 2010. The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. Neuropsychopharmacology 35, 86–104.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>
 30. Dutta, R., Chang, A., Doud, M.K., Kidd, G.J., Ribaud, M.V., Young, E.A., Fox, R.J., Staugaitis, S.M., Trapp, B.D., 2011. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. Ann. Neurol. 69, 445–454.
<https://doi.org/10.1002/ana.22337>
 31. Elwood, R.W., 1995. The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. Neuropsychol. Rev. 5, 173–201.
<https://doi.org/10.1007/BF02214761>
 32. Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B.L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Geurts, J.J.G., Paul, F., Reich, D.S., Toosy, A.T., Traboulsee, A., Wattjes, M.P., Yousry, T.A., Gass,

- A., Lubetzki, C., Weinshenker, B.G., Rocca, M.A., 2019. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 142, 1858–1875. <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>
33. Filser, M., Schreiber, H., Pöttgen, J., Ullrich, S., Lang, M., Penner, I.K., 2018. The Brief International Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BICAMS): results from the German validation study. *J. Neurol.* 265, 2587–2593. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9034-1>
34. Flachenecker, P., Eichstädt, K., Berger, K., Ellenberger, D., Friede, T., Haas, J., Kleinschnitz, C., Pöhlau, D., Rienhoff, O., Stahmann, A., Zettl, U.K., 2020. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschritte Neurol. · Psychiatr.* 88, 436–450. <https://doi.org/10.1055/a-0985-4124>
35. Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., Toyka, K.V., 2002. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult. Scler. J.* 8, 523–526. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms839oa>
36. Forn, C., Belenguer, A., Belloch, V., Sanjuan, A., Parcet, M.A., Ávila, C., 2011. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 42–50. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.481620>
37. Garg, N., Smith, T.W., 2015. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 5, e00362. <https://doi.org/10.1002/brb3.362>
38. Guimarães, J., Sá, M., 2012. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 3, 74. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00074>
39. Gullett, J.M., Price, C.C., Nguyen, P., Okun, M.S., Bauer, R.M., Bowers, D., 2013. Reliability of three Benton Judgment of Line Orientation short forms in idiopathic Parkinson's disease. *Clin. Neuropsychol.* 27, 1167–1178. <https://doi.org/10.1080/13854046.2013.827744>
40. Hanert, A., Pedersen, A., Bartsch, T., 2019a. Transient hippocampal CA1 lesions in humans impair pattern separation performance. *Hippocampus* 29, 736–747. <https://doi.org/10.1002/hipo.23073>

41. Hanert, A., Rave, J., Granert, O., Ziegler, M., Pedersen, A., Born, J., Finke, C., Bartsch, T., 2019b. Hippocampal Dentate Gyrus Atrophy Predicts Pattern Separation Impairment in Patients with LGI1 Encephalitis. *Neuroscience* 400, 120–131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.046>
42. Hemmer et al., 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie.
43. Henze, T., Feneberg, W., Flachenecker, P., Seidel, D., Albrecht, H., Starck, M., Meuth, S.G., 2018a. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt* 89, 193–197. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0441-9>
44. Henze, T., Feneberg, W., Flachenecker, P., Seidel, D., Albrecht, H., Starck, M., Meuth, S.G., 2018b. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt* 89, 184–192. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0440-x>
45. Henze, T., Feneberg, W., Flachenecker, P., Seidel, D., Albrecht, H., Starck, M., Meuth, S.G., 2018c. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt* 89, 446–452. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0442-8>
46. Henze, T., Feneberg, W., Flachenecker, P., Seidel, D., Albrecht, H., Starck, M., Meuth, S.G., 2018d. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt* 89, 453–459. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0443-7>
47. Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B., Bätzing, J., 2017. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. <https://doi.org/10.20364/VA-17.09>
48. Hopfgartner, M., 2014. Fatigue, Kognition und Stimmung bei Patienten mit Multipler Sklerose. Ludwig-Maximilian-Universität, München.
49. Hulst, H.E., Schoonheim, M.M., Roosendaal, S.D., Popescu, V., Schweren, L.J.S., van der Werf, Y.D., Visser, L.H., Polman, C.H., Barkhof, F., Geurts, J.J.G., 2011. Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2268–2280. <https://doi.org/10.1002/hbm.21359>
50. Kalb, R., Beier, M., Benedict, R.H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., DeLuca, J., 2018. Recommendations for cognitive screening and management in

- multiple sclerosis care. *Mult. Scler.* Houndmills Basingstoke Engl. 24, 1665–1680.
<https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
51. Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., Lacruz, M.E., 2019. Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PLOS ONE* 14, e0219851.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219851>
 52. Kirwan, C.B., Stark, C.E.L., 2007. Overcoming interference: An fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe. *Learn. Mem.* 14, 625–633.
<https://doi.org/10.1101/lm.663507>
 53. Knierim, J.J., Neunuebel, J.P., 2016. Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiol. Learn. Mem.* 129, 38–49. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.10.008>
 54. Koenig, K.A., Rao, S.M., Lowe, M.J., Lin, J., Sakaie, K.E., Stone, L., Bermel, R.A., Trapp, B.D., Phillips, M.D., 2019. The role of the thalamus and hippocampus in episodic memory performance in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* Houndmills Basingstoke Engl. 25, 574–584. <https://doi.org/10.1177/1352458518760716>
 55. Koenig, K.A., Sakaie, K.E., Lowe, M.J., Lin, J., Stone, L., Bermel, R.A., Beall, E.B., Rao, S.M., Trapp, B.D., Phillips, M.D., 2014. Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornical diffusion measures in multiple sclerosis. *Magn. Reson. Imaging* 32, 354–358.
<https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.012>
 56. Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., Steinberg, A.D., 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 46, 1121–1123.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
 57. Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., Hautzinger, M., 2007. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt* 78, 651–656.
<https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7>
 58. Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1444.
<https://doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
 59. Lacy, J.W., Yassa, M.A., Stark, S.M., Muftuler, L.T., Stark, C.E.L., 2011. Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using

- high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn. Mem.* Cold Spring Harb. N 18, 15–18. <https://doi.org/10.1101/lm.1971111>
60. Langdon, D., Amato, M., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I., Reder, A., Benedict, R., 2012. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult. Scler.* Houndmills Basingstoke Engl. 18, 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
 61. Lanz, M., Hahn, H.K., Hildebrandt, H., 2007. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *J. Neurol.* 254, II43–II48. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2011-8>
 62. Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sørensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban, X., O'Connor, P.W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stüve, O., Waubant, E., Polman, C.H., 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 83, 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
 63. Lynch, S.G., Parmenter, B.A., Denney, D.R., 2005. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 11, 469–476. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1182oa>
 64. Massimo Nucci, Daniela Mapelli, Sara Mondini, 2012. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin. Exp. Res.* 24. <https://doi.org/10.3275/7800>
 65. 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.S., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121–127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
 66. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., Kohlmann, T., 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with

- multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 14, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>
67. Munger, K.L., Hongell, K., Åivo, J., Soilu-Hänninen, M., Surcel, H.-M., Ascherio, A., 2017. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology* 89, 1578–1583. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004489>
 68. Oreja-Guevara, C., Ayuso Blanco, T., Brieva Ruiz, L., Hernández Pérez, M.Á., Meca-Lallana, V., Ramió-Torrentà, L., 2019. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 10, 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>
 69. Penner, I.K., 2016. Multiple Sklerose und Kognition – Mehr als ein Soft Sign. *Rosenfluh Publ. AG Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie&Neurologie*, 4.
 70. Planche, V., Ruet, A., Charré-Morin, J., Deloire, M., Brochet, B., Tourdias, T., 2017. Pattern separation performance is decreased in patients with early multiple sclerosis. *Brain Behav.* 7. <https://doi.org/10.1002/brb3.739>
 71. Qualls, C.E., Bliwise, N.G., Stringer, A.Y., 2000. Short Forms of The Benton Judgment of Line Orientation Test: Development and Psychometric Properties. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 15, 159–163. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(98\)00043-2](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00043-2)
 72. R.C. Oldfield, 1971. The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
 73. Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A., 2018. Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 378, 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
 74. Rocca, Barkhof, F., Luca, J.D., Frisén, J., Geurts, J.J.G., Hulst, H.E., Sastre-Garriga, J., Filippi, M., Barkhof, F., Ciccarelli, O., Stefano, N.D., Enzinger, C., Filippi, M., Frederiksen, J.L., Gasperini, C., Kappos, L., Palace, J., Rocca, M.A., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Vrenken, H., Yousry, T.A., 2018. The hippocampus in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 17, 918–926. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30309-0)
 75. Rocca, M.A., Barkhof, F., De Luca, J., Frisén, J., Geurts, J.J.G., Hulst, H.E., Sastre-Garriga, J., Filippi, M., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Enzinger, C., Filippi, M., Frederiksen, J.L., Gasperini, C., Kappos, L., Palace, J., Rocca, M.A., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Vrenken, H., Yousry, T.A., 2018. The hippocampus in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 17, 918–926. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30309-0)
 76. Rojas, J.I., Patrucco, L., Miguez, J., Cristiano, E., 2016. Brain atrophy in multiple sclerosis: therapeutic, cognitive and clinical impact. *Arq. Neuropsiquiatr.* 74, 235–243. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160015>

77. Rolls, E.T., 2013. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 7, 74. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00074>
78. Ruff, R.M., Light, R.H., Parker, S.B., Levin, H.S., 1996. Benton controlled oral word association test: Reliability and updated norms. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 11, 329–338. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(95\)00033-X](https://doi.org/10.1016/0887-6177(95)00033-X)
79. Schmidt, R.M., Hoffmann, F.A., Faiss, J.H., Köhler, W., Zettl, U.K., Aktaş, O., 2018. Multiple Sklerose, 7. Auflage. ed. Elsevier, München.
80. Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., Faiss, J.H., 2006. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 253, 1002–1010. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
81. Scoville, W.B., Milner, B., 1957. LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11–21.
82. Sicotte, N.L., Kern, K.C., Giesser, B.S., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., Wang, H., Bookheimer, S.Y., 2008. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 131, 1134–1141. <https://doi.org/10.1093/brain/awn030>
83. Stark, S.M., Kirwan, C.B., Stark, C.E.L., 2019. Mnemonic Similarity Task: A Tool for Assessing Hippocampal Integrity. *Trends Cogn. Sci.* 23, 938–951. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.08.003>
84. Stark, S.M., Yassa, M.A., Lacy, J.W., Stark, C.E.L., 2013. A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 51, 2442–2449. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.12.014>
85. Stuke, K., Flachenecker, P., Zettl, U.K., Elias, W.G., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S., Rieckmann, P., 2009. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J. Neurol.* 256, 1932–1935. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5257-5>
86. Sumowski, J.F., Benedict, R.,ENZINGER, C., Filippi, M., Geurts, J.J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V.M., Rocca, M.A., Rosti-Otajarvi, E.M., Rao, S., 2018. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 90, 278–288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
87. Sumowski, J.F., Leavitt, V.M., 2013. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 19, 1122–1127. <https://doi.org/10.1177/1352458513498834>
88. Sumowski, J.F., Rocca, M.A., Leavitt, V.M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., Filippi, M., 2013. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology* 80, 2186–

2193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318296e98b>

89. The Multiple Sclerosis International Federation, 2020. Atlas of MS, 3rd Edition.
90. Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
91. Tiemann, L., Penner, I., Haupts, M., Schlegel, U., Calabrese, P., 2009. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult. Scler. J.* 15, 1164–1174. <https://doi.org/10.1177/1352458509106853>
92. Tischler, L., Petermann, F., 2010. Trail making test (TMT). *Z. Für Psychiatr. Psychol. Psychother.* 58, 79–81. <https://doi.org/10.1024/1661-4747.a000009>
93. Tombaugh, T., 2004. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
94. Trepel, M., 2012. Neuroanatomie: Struktur und Funktion, 5. Aufl. ed. Elsevier, Urban & Fischer, München.
95. Treves, A., Tashiro, A., Witter, M.P., Moser, E.I., 2008. What is the mammalian dentate gyrus good for? *Neuroscience* 154, 1155–1172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.04.073>
96. Vågberg, M., Granåsen, G., Svenningsson, A., 2017. Brain Parenchymal Fraction in Healthy Adults—A Systematic Review of the Literature. *PLOS ONE* 12, e0170018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170018>
97. Virzì, A., Muller, C.O., Marret, J.-B., Mille, E., Berteloot, L., Grévent, D., Boddaert, N., Gori, P., Sarnacki, S., Bloch, I., 2020. Comprehensive Review of 3D Segmentation Software Tools for MRI Usable for Pelvic Surgery Planning. *J. Digit. Imaging* 33, 99–110. <https://doi.org/10.1007/s10278-019-00239-7>
98. Woods, S., Delis, D., Scott, J., Kramer, J., Holdnack, J., 2006. The California Verbal Learning Test – second edition: Test-retest reliability, practice effects, and reliable

- change indices for the standard and alternate forms. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 21, 413–420. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.002>
99. World Health Organization, Multiple Sclerosis International Federation, 2008. Atlas : multiple sclerosis resources in the world 2008 51.
 100. Yassa, M.A., Stark, C.E.L., 2011. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 34, 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
 101. Yigit, P., Acikgoz, A., Mehdiyev, Z., Dayi, A., Ozakbas, S., 2021. The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with multiple sclerosis. *Ir. J. Med. Sci.* 1971 - 190, 1129–1136. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02377-2>
 102. Yushkevich, P.A., Gao, Y., Gerig, G., 2016. ITK-SNAP: an interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. *Conf. Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* 2016, 3342–3345. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591443>
 103. Yushkevich, P.A., Piven, J., Hazlett, H.C., Smith, R.G., Ho, S., Gee, J.C., Gerig, G., 2006. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* 31, 1116–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>
 104. Zimmermann, P., Fimm, B., 2002. A test battery for attentional performance, in: *Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation.* Psychology Press, pp. 110–151.
 105. Zuppichini, M.D., Sandry, J., 2018. Pilot investigation of the relationship between hippocampal volume and pattern separation deficits in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 26, 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.016>

10. Anhang

10.1 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Thorsten Bartsch für seine Unterstützung und motivierenden Worte danken, sowie für die Möglichkeit an der Klinik für Neurologie und den Räumlichkeiten an dieser spannenden Studie mitzuwirken.

Herzlich danken möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. Annika Hanert, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir sehr geduldig und ausführlich auf alle meine Fragen geantwortet hat. Herr Oliver Granert danke ich für die technische Unterstützung und alle Tipps, die ich vor allem zur Auswertung der Daten gebraucht habe.

Loisa Heinze, Lisa Uetermeier und Paulin Vössing danke ich für die gute Zusammenarbeit und freue mich, dass wir gemeinsam eine so beachtlich große Kohorte getestet haben. Zudem möchte ich mich bei allen Patient*innen und Proband*innen bedanken, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freund*innen. Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die Motivation und aufbauenden Worte. Außerdem danke ich meinem Freund Evgeni, der mir immer den Rücken freigehalten und mich wieder aufgebaut hat, wenn ich kurz vor der Verzweiflung stand. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!