

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

**Störung der hippocampalen Musterkomplettierung bei Patienten
mit einer Multiplen Sklerose**

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

vorgelegt von
Lisa Uetermeier
aus Witten

Kiel, 2024

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thorsten Bartsch
Klinik für Neurologie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
UKSH Campus Kiel
Neurozentrum (Haus 41) Arnold-Heller-Str.
3
24105 Kiel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Philipp Hüllemann
Klinik für Neurologie & Neurologische
Frührehabilitation
MediClin Klinikum Soltau
Oeninger Weg 59
29614 Soltau

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 10.09.2025

gez.: Prof. Dr. Ralf Baron

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	III
II. Abbildungsverzeichnis	V
III. Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Multiple Sklerose	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Ursachen	3
1.1.3 Pathophysiologie und Immunpathogenese	4
1.1.4 Verlaufsformen	5
1.1.5 Klinisches Bild	6
1.1.6 Diagnostik	8
1.1.7 Therapie	10
1.2 Kognition bei Multipler Sklerose	12
1.2.1 Gedächtnis	13
1.2.2 Strukturelle und funktionelle Korrelate kognitiver Defizite in der Bildgebung	14
1.2.3 Gehirnreserve und kognitive Reserve	15
1.3 Hippocampus und hippocampale Funktionen bei MS	17
1.3.1 Anatomie und Funktion	17
1.3.2 Musterseparation und Musterkomplettierung	19
1.3.3 Hippocampale Veränderungen bei MS	21
1.4 Fragestellungen	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Probanden und Studiendesign	26
2.2 Neurokognitive Testung	26
2.2.1 Memory Image Completion Task (MIC)	26
2.2.2 Trail Making Test (TMT)	29
2.2.3 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	30
2.2.4 Controlled Oral Word Association Task (COWAT)	32
2.2.5 Benton Judgement of Line Orientation Test (BJLOT)	32
2.3 Fragebögen	32
2.3.1 Fatigue Severity Scale (FSS)	32
2.3.2 Becks Depression Inventar II (BDI-II)	33
2.3.3 Edinburgh Handedness Inventory	34

2.3.4 Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq).....	34
2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)	35
2.4.1 MRT-Protokoll	35
2.4.2 Auswertung der MRT-Aufnahmen.....	36
2.5 Statistische Analyse.....	36
3. Ergebnisse	38
3.1 Demographische Merkmale.....	38
3.2 MIC (Musterkomplettierungstest).....	40
3.2.1 Vergleich Patienten-/ Kontrollkohorte	40
3.2.2 Unterteilung in kognitiv beeinträchtigte und nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten	42
3.3 Neurokognitive Tests	53
3.4 Korrelationen des MIC mit klinischen Parametern	55
3.5 Bildgebung	67
4. Diskussion	77
4.1 Musterkomplettierung	77
4.2 Musterkomplettierung bei bestehender kognitiver Beeinträchtigung.....	78
4.3 Einflüsse auf die Musterkomplettierung	81
4.4 Läsionslast und Kognition.....	82
4.5 Läsionslast und Musterkomplettierung	83
4.6 Kognitive Reserve	83
5. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis.....	86
7. Anhang	103
8. Danksagung.....	111

I. Abkürzungsverzeichnis

BDI-II	Becks Depression Inventar II
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BJLOT	Benton Judgement of Line Orientation Test
BMI	Body Mass Index
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CA	Cornu ammonis
CIS	clinically isolated syndrome (klinisch isoliertes Syndrom)
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
CRlq	Cognitive Reserve Index questionnaire
CVLT-II	California Verbal Learning Test-II
DG	Gyrus dentatus
DIR	Double Inversion Recovery
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EAE	experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EC	Entorhinaler Cortex
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fast Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSS	Fatigue Severity Scale
MBP	Myelin-Basisches Protein
MIC	Memory Image Completion Task
MHC	Major Histocompatibility Complex
MOG	Myelin Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MST	Mnemonic Similarity Task
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PP-MS	primär progrediente Multiple Sklerose

PR-MS	progressive relapsing Multiple Sklerose (pro- gredient schubförmige Multiple Sklerose)
RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
RR-MS	relapse remitting Multiple Sklerose (schub- förmig remittierende Multiple Sklerose)
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SP-MS	sekundär progrediente Multiple Sklerose
TMT	Trail Making Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Informationsweiterleitung im Hippocampus	18
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mustererkennung	20
Abbildung 3: Memory Image Completion Task	28
Abbildung 4: Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten.....	46
Abbildung 5: Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und der angepassten Kontrollgruppe.....	49
Abbildung 6: Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten und der Kontrollgruppe.....	52
Abbildung 7: Korrelationen der Krankheitsdauer mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte.....	56
Abbildung 8: Korrelationen des Behinderungsgrads (EDSS) mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte.....	60
Abbildung 9: Korrelationen des Alters mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte.....	64
Abbildung 10: Korrelationen des Alters mit dem Biasscore bei 5% des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	66
Abbildung 11: Korrelationen des Gesamtläsionsvolumen mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte.....	70

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erläuterung der McDonald-Kriterien	8
Tabelle 2: Übersicht der Verlaufsformen der Multiplen Sklerose in der Patienten- kohorte.....	38
Tabelle 3: Übersicht der Therapiearten der Multiplen Sklerose in der Patienten- kohorte.....	38
Tabelle 4: Übersicht der demografischen und klinischen Parameter der Patienten- und Kontroll- kohorte.	40
Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Pati- enten- und Kontrollkohorte.....	41
Tabelle 6: Übersicht der demografischen und klinischen Parameter der kognitiv beeinträch- tigten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten.....	43
Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten.....	45
Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und der angepassten Kontrollgruppe.....	48
Tabelle 9: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten und der angepassten Kontrollgruppe.....	51
Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse der neurokognitiven Tests der Patienten- und Kontrollko- horte.....	54
Tabelle 11: Korrelationen des Alters mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	63
Tabelle 12: Übersicht über die Parameter der Bildgebung.....	68
Tabelle 13: Korrelationen des Gesamtläsionsvolumen mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC)	69
Tabelle 14: Korrelationen der periventrikulären Läsionslast mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC)	74

Tabelle 15: Korrelationen des korrigierten Gehirnvolumens mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC)	76
Tabelle 16: Korrelationen der Krankheitsdauer mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte.....	103
Tabelle 17: Korrelationen des Behinderungsgrads mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte.....	103
Tabelle 18: Korrelationen der Depressionsschwere mit den neuropsychologischen Tests in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	104
Tabelle 19: Korrelationen der Depressionsschwere mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	104
Tabelle 20: Korrelationen der Fatigue mit den neuropsychologischen Tests in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	105
Tabelle 21: Korrelationen der Fatigue mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	105
Tabelle 22: Korrelationen der kognitiven Reserve mit den neuropsychologischen Tests in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	106
Tabelle 23: Korrelationen der kognitiven Reserve mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte.....	106
Tabelle 24: Korrelationen der Läsionslast mit den neuropsychologischen Tests.....	107
Tabelle 25: Korrelationen der Läsionslast mit den neuropsychologischen Tests.....	107
Tabelle 26: Korrelationen der Läsionslast mit dem Target-Performancescore des Memory Image Completion Tasks (MIC).....	108
Tabelle 27: Korrelationen der Läsionslast mit dem Foil-Performancescore des Memory Image Completion Tasks (MIC).....	109
Tabelle 28: Korrelationen der Läsionslast mit dem Biasscore des Memory Image Completion Tasks (MIC)	110

1. Einleitung

Die Multiple Sklerose ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (MSIF 2020) und die häufigste nicht-traumatische Erkrankung, die zu Behinderungen bei jungen Erwachsenen führt (Kobelt et al. 2017). Deutschland weist dabei weltweit eine der höchsten Prävalenzen auf (MSIF 2020). Die hohe Relevanz der Erkrankung führte in der Vergangenheit und führt auch weiterhin zu intensiven Forschungsbemühungen, trotzdem bleiben viele Krankheitsaspekte, wie beispielsweise die genauen Ursachen, unklar. Wichtige Erkenntnisse konnten jedoch hinsichtlich der Auswirkungen der Erkrankung gewonnen werden. Die im Gehirn auftretenden Entzündungsherde führen zu einer Demyelinisierung, axonalen Schäden, einem Untergang der Axone sowie Neurodegeneration und sind das charakteristische Merkmal der MS (Costello und Burton 2018). Trotz auftretender Hirnpathologien weisen jedoch nicht alle Betroffenen Symptome der Erkrankung auf. Dies lässt sich durch das Konzept der Gehirnreserve und der kognitiven Reserve erklären, die es dem Individuum ermöglichen, je nach eigener Lebenserfahrung unterschiedlich gut mit den Hirnschädigungen umzugehen und sie zu kompensieren (Stern 2002, Katzman 1993). Kommt es trotzdem zu einer Manifestation von Krankheitszeichen lassen sich neben motorischen, sensorischen und neuropsychiatrischen Symptomen bei vielen der Patienten¹ kognitive Defizite feststellen, die zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität sowie der Teilhabe am Sozial- und Berufsleben führen können (Koutsouraki et al. 2019). Insbesondere Störungen des Gedächtnisses, die vor allem das episodische Gedächtnis betreffen, wirken sich negativ auf das Alltagsleben der Patienten aus (Bobholz et al. 2008).

Als an der Bildung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten beteiligte neuronale Struktur nimmt der Hippocampus eine Schlüsselrolle ein. Um sicherzustellen, dass es nicht zu einer überlappenden Speicherung von ähnlichen Erlebnissen aus der Vergangenheit kommt, werden durch den Prozess der Musterseparation ähnliche Aktivitätsmuster getrennt gespeichert, die eine deutliche Unterscheidung gewährleisten (Yassa und Stark 2011). Umgekehrt wird durch den Prozess der Musterkomplettierung ermöglicht, dass man auch aus bruchstückhaften Hinweisen und Informationen eine komplette Erinnerung rekonstruieren kann (Marr 1971, McClelland et al. 1995, Norman und O'Reilly 2003). Diese für das einwandfreie Funktionieren des episodischen Gedächtnisses essentiellen Prozesse lassen sich auf verschiedene hippocampale Subregionen

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

zurückführen. Der Gyrus dentatus ist dabei verantwortlich für die Musterseparation (Berron et al. 2016, Baker et al. 2016), die CA3-Region des Cornu ammonis für die Musterkomplettierung (Grande et al. 2019, Rolls 2007). Im Rahmen einer MS lassen sich spezifische bildmorphologische Veränderungen des Hippocampus beobachten, die unter anderem eine Demyelinisierung (Geurts et al. 2007), Atrophie (Sicotte et al. 2008), mikrostrukturelle Veränderungen (Planche et al. 2017b) sowie Alterationen der strukturellen und funktionellen Konnektivität (Pardini et al. 2014, Llufríu et al. 2019) umfassen. Speziell der an der Musterseparation beteiligte Gyrus dentatus wurde als besonders anfällig in der Frühphase einer Erkrankung beobachtet (Planche et al. 2018), unklar ist jedoch, inwieweit die CA3-Region als Ort der Musterkomplettierung von MS bedingten Hirnschädigungen betroffen ist. Für die globalen hippocampalen Veränderungen wurden bereits in früheren Studien Assoziationen mit Gedächtnisdefiziten bei MS Patienten gefunden (Sicotte et al. 2008).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, kognitive Defizite und insbesondere die Musterkomplettierung als hippocampale Funktion bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose zu untersuchen.

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoimmunvermittelte Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die sich am häufigsten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr manifestiert (Flachenecker und Zettl 2018). Frauen erkranken im Schnitt früher und sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer (Flachenecker und Zettl 2018, Kingwell et al. 2013). Weltweit nimmt die Häufigkeit (Prävalenz) der MS zu. Waren 2013 noch 2,3 Millionen Menschen an MS erkrankt, sind es aktuell 2,8 Millionen (MSIF 2020). Dieser Anstieg lässt sich unter anderem auf eine umfassendere Datenerhebung, eine bessere Diagnosestellung, eine erhöhte Lebenserwartung der Patienten und einen globalen Anstieg der Weltbevölkerung zurückführen (ebd.). Europa (133 pro 100.000 Einwohner) und Amerika (112 pro 100.000 Einwohner) sind die am meisten betroffenen Regionen (ebd.), wobei sich eine geographische Verteilung mit einer geringen Häufigkeit in Äquatornähe und einer ansteigenden Prävalenz in Richtung der Pole beobachten lässt (Simpson et al. 2019). Innerhalb Europas weist Deutschland mit 303 Fällen pro 100.000 Einwohnern eine der höchsten Häufigkeitsraten auf und hat weltweit zusammen mit San Marino die höchste Prävalenz an MS Erkrankten (MSIF 2020).

1.1.2 Ursachen

Die Multiple Sklerose ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der verschiedenste umweltbedingte und genetische Faktoren eine Rolle spielen. Trotz bereits umfassender Forschung in diesem Bereich bleiben die genauen Ursachen bisher unbekannt (Belbasis et al. 2015).

Für einen Einfluss der Genetik auf die Entstehung einer MS spricht die familiäre Häufung. Ist ein Familienmitglied betroffen, beträgt das Risiko für einen Verwandten 1. Grades, selbst zu erkranken, 2-4%, im Gegensatz zu einem Risiko von 0,1% in der normalen Bevölkerung (Reich et al. 2018). Auch Studien an Zwillingen legen einen genetischen Einfluss nahe. Das Risiko einer Erkrankung beträgt für einen monozygoten Zwilling 30-50%, wenn der Zwillingspartner ebenfalls erkrankt ist (Reich et al. 2018). Weltweite Genomstudien haben viele verschiedene Genloci gefunden, die als ursächlich in Frage kommen. Ein besonders starker Zusammenhang besteht mit dem MHC (Major Histocompatibility Complex) auf Chromosom 6, am bedeutendsten präsentiert sich dabei das Allel HLA-DRb1*15:01 (GAMES and the Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative 2003).

Des Weiteren werden auch Infektionen als eine mögliche Ursache der MS diskutiert. 1981 wurde erstmals das Epstein-Barr-Virus durch seine ähnliche Epidemiologie mit der MS in Verbindung gebracht (Warner und Carp 1981). Mehrere weitere epidemiologische Studien und Laborstudien haben diese These bestätigt (Ascherio et al. 2001, Larsen et al. 1985, Levin et al. 2005).

Aufgrund der geographischen Verteilung der MS und anhand weiterer Migrationsstudien wurde der Einfluss von Umweltfaktoren näher betrachtet. So konnten Gale und Martyn (1995) beobachten, dass sich das Risiko für die Entwicklung einer MS bei Personen, die von einem Hochrisikogebiet für MS zu einem Niedrigrisikogebiet migrieren, reduziert. Als bedeutender Risikofaktor stellt sich das Rauchen dar, dieses ist mit einem erhöhten Risiko für MS assoziiert (Hernán et al. 2001). Mokry et al. (2016) belegen darüber hinaus, dass ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Risiko für eine MS assoziiert ist und folglich ein vorliegendes Übergewicht im Kindheits-, Jugend- und Erwachsenenalter als Risikofaktor angesehen werden kann. Demgegenüber scheint Vitamin D eine protektive Wirkung zu haben und das Risiko einer MS zu verringern (Ascherio und Munger 2007). Als weiterer Einflussfaktor der Pathogenese der MS rückt das Mikrobiom zunehmend in den Fokus. Berer et al. (2017) untersuchten das Mikrobiom von monozygoten Zwillingspaaren, von denen ein Zwilling an einer MS erkrankt war, der andere jedoch nicht. Sie konnten zeigen, dass bei einer Übertragung des MS abgeleiteten Mikrobioms in Mausmodelle eine MS ähnliche Autoimmunkrankheit ausgelöst werden konnte.

1.1.3 Pathophysiologie und Immunpathogenese

Die historisch erste umfassende Darstellung der MS erfolgte 1868 durch den französischen Neurologen Jean-Martin Charcot, der die MS als Erkrankung mit sklerotischen Plaques im Zentralnervensystem (ZNS) und Rückenmark beschrieb (McDonald 1993). Diese sklerotischen Plaques stellen das Hauptmerkmal der Pathogenese dar und sind gekennzeichnet durch Inflammation (Entzündung), neuronale Demyelinisierung (Entmarkung), Remyelinisierung, Verlust von Oligodendrozyten, vermehrtes Auftreten von Astrozyten (Astrogliose), axonale Schäden und Verlust von Nervenzellen (Neurodegeneration) (Costello und Burton 2018). Die Prädispositionsstellen umfassen die weiße Substanz um die Ventrikel, den Sehnerv, die Sehbahn, den Corpus callosum, die Kleinhirnstiele und die Nervenbahnen und subpialen Regionen des Rückenmarks und des Hirnstamms, jedoch sind sie auch in der grauen Substanz auffindbar (Huang et al. 2017). Diese Läsionen der grauen Substanz in der Großhirnrinde (Cortex cerebri) treten schon früh im Krankheitsverlauf auf und können schon bei 35-40% der Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) beobachtet werden (Calabrese et al. 2010). Sie sind korreliert mit dem Behinderungsgrad und kognitiven Defiziten (Calabrese et al. 2010). Sowohl die Läsionen der weißen als auch der grauen Substanz variieren in ihrer Struktur und ihren immunpathologischen Mustern im Krankheitsverlauf und weisen eine pathogenetische Heterogenität zwischen verschiedenen MS Patienten auf (Lucchinetti et al. 2000).

Im Hinblick auf die Immunpathogenese wird diskutiert, ob die MS primär autoimmuner Genese („outside-in“ Hypothese) ist oder ob eher degenerative Mechanismen („inside-out“ Hypothese) eine Rolle spielen (Stys und Tsutsui 2019). Immunologische Prozesse sind jedoch vor allem in der frühen Läsionsentwicklung von Bedeutung. Ein wesentliches Merkmal der Krankheitsentstehung und der „outside-in“ Hypothese ist, dass vor oder bei der ersten klinischen Manifestation Immunzellen aus dem Blut (aus postkapillären Venolen) in das ZNS einwandern und dort eine Entzündungsreaktion durch T-Zellen hervorgerufen wird. Dieses geht einher mit einer Veränderung von Gefäßen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke und einer Aktivierung von Makrophagen und Mikroglia und führt zu einer Freisetzung von löslichen Mediatoren (z.B. reaktiven Sauerstoffradikalen), die unter anderem das Myelin angreifen. Bei diesem Prozess sind sowohl CD4⁺ T-Zellen als auch CD8⁺ T-Zellen beteiligt (Krumbholz und Meinl 2018). In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass mit Myelin-basischem Protein (MBP) als Autoantigen aktiv immunisierte CD4⁺ T-Zellen die mit der menschlichen MS vergleichbare experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) auslösen können oder diese durch direkte Transplantation von aktivierten CD4⁺ T-Zellen von einem kranken in ein gesundes Tier verursacht werden kann (Wekerle et al. 1994). Bei der Charakterisierung von MS Läsionen im ZNS wurde beobachtet,

dass diese hauptsächlich durch klonal expandierte CD8⁺ T-Zellen dominiert werden (Babbe et al. 2000). CD8⁺ T-Zellen können dabei verschiedene Rollen einnehmen. Sie können direkt zytotoxisch als Effektorzelle schädigen, als regulatorische Zellen fungieren oder als „Bystander“ eine Schädigung der umgebenden Strukturen durch Freisetzung löslicher Mediatoren bewirken (Hohlfeld et al. 2016, Krumbholz und Meinl 2018).

Neben den T-Zellen sind viele weitere Akteure des Immunsystems beteiligt. Auch B-Zellen und ihre Antikörper tragen wahrscheinlich zur Pathogenese der MS bei einigen Patienten bei. B-Zellen können sowohl antiinflammatorisch als auch proinflammatorisch auf das ZNS wirken, der proinflammatorische Effekt der B-Zellen überwiegt jedoch (Krumbholz und Meinl 2018). Harp et. al (2010) diskutieren eine Mitbeteiligung der B-Zellen bei der Aktivierung der T-Zellen, wodurch die autoimmune Entzündungsreaktion unterstützt wird. B-Zellen werden so als therapeutisches Ziel zunehmend bedeutender (Krumbholz et al. 2012).

Aus Sicht der „inside-out“ Hypothese dagegen findet der ursächliche pathologische Prozess primär im ZNS statt. Durch entzündliche Vorgänge im ZNS werden verschiedene antigene Zellkomponenten freigesetzt, wie das Myelin Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), das Myelin-Basische Protein (MBP) und das Proteolipid-Protein. Diese Autoantigene wiederum führen zu weiteren autoimmunem Entzündungsvorgängen und zusätzlicher Neurodegeneration (Stys und Tsutsui 2019).

1.1.4 Verlaufsformen

Die erste Krankheitsmanifestation einer MS stellt das klinisch isolierte Syndrom (clinically isolated syndrom, CIS) dar. Dieses bezeichnet das erste Auftreten von neurologischen Symptomen, die verdächtig auf eine demyelinisierende ZNS Erkrankung sind, aber ohne, dass sie das Kriterium der zeitlichen Dissemination erfüllen. Die Symptome sind meist monofokal, entwickeln sich akut oder subakut über Tage bis Wochen und beziehen den Sehnerv (Nervus opticus), das Rückenmark, den Hirnstamm und das Kleinhirn (Cerebellum) mit ein. Des Weiteren dauern sie mindestens für 24 Stunden an und treten ohne Fieber oder andere Zeichen einer Infektion auf (Miller et al. 2012). Lassen sich bereits vor der ersten klinischen Krankheitsmanifestation Marklagerläsionen im MRT nachweisen, spricht man von einem radiologisch isolierten Syndrom (RIS) (Okuda et al. 2009).

Nach Lublin und Reingold (1996) werden traditionell verschiedene Verlaufsformen definiert. Der Großteil der Patienten präsentiert sich initial mit einer schubförmig remittierenden MS

(relapse-remitting MS, RR-MS), die gekennzeichnet ist durch Schübe mit vollständiger Rückbildung oder verbleibendem Defizit, jedoch ohne ein Fortschreiten der Krankheit in der Zwischenzeit. Ein Schub ist dabei definitionsgemäß eine akute neurologische Verschlechterung, die länger als 24 Stunden anhält (Poser et al. 1983). Zwei voneinander getrennte Schübe liegen dann vor, wenn zwischen dem Beginn des ersten und zweiten Schubs ein Zeitintervall von mindestens 30 Tagen liegt (Poser et al. 1983). Abgegrenzt werden müssen Schübe von neurologischen Verschlechterungen, die als Reaktion auf eine Körpertemperaturerhöhung bei MS Patienten auftreten können und als sogenanntes Uhthoff-Phänomen bezeichnet werden (Panginikod et al. 2021).

Mit zunehmender Krankheitsdauer besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit des Übergehens in die sekundär progrediente MS (SP-MS). Diese entwickelt sich aus einer RR-MS, verläuft aber anschließend progressiv mit oder ohne aufgesetzte Schübe (DGN und Hemmer 2021). Nach 10-15 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Übergehens einer RR-MS in eine SP-MS 30-40% (Weinshenker et al. 1989), nach 20-25 Jahren bis zu 90% (Trojano et al. 2003).

Ca. 15% der Patienten leiden unter einer primär progredienten Verlaufsform der MS (PP-MS) (Reich et al. 2018). Diese zeichnet sich durch ein kontinuierliches Fortschreiten der Krankheit mit teilweise zeitlich beschränkten Verbesserungen aus (Lublin und Reingold 1996).

Eine Überarbeitung der Verlaufsformen der MS fand 2013 statt (Lublin et al. 2014). Die Kategorie der progredient schubförmigen MS (PR-MS) wurde abgeschafft. Die Verlaufsformen wurden um das klinisch isolierte Syndrom erweitert und um das Kriterium der Aktivität und Progression ergänzt. Die Aktivität wird klinisch oder durch die Bildgebung (Magnetresonanztomographie, MRT) bestimmt, die Progression und damit die Zunahme der Behinderung durch die EDSS (Expanded Disability Status Scale).

1.1.5 Klinisches Bild

Die Multiple Sklerose kann aufgrund ihres entzündlichen Verlaufs alle Strukturen des ZNS befallen und so je nach betroffener Hirnregion ein individuell stark unterschiedliches klinisches Bild mit motorischen, sensorischen, kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomen hervorrufen. Als typische Symptome gelten spastische Paresen (Lähmung mit erhöhtem Muskeltonus), verschiedene Formen von Sensibilitätsstörungen (z.B. Parästhesien), Extremitäten- und Gangataxien (Störungen der Bewegungskoordination), Visusminderungen, Doppelbilder, Schmerzen, Sexualstörungen, Blasen- und Mastdarmstörungen und psychiatrische

Auffälligkeiten (Flachenecker und Zettl 2018, Wiendl und Kieseier 2010). Häufig lässt sich auch ein Wandel der Symptomatik mit fortschreitender Krankheitsdauer beobachten. Dominieren zu Beginn Sensibilitätsstörungen, Paresen und die Optikusneuritis (Entzündung des Sehnervs), treten im weiteren Verlauf eher Spastiken, Ataxien, eine partielle Optikusatrophie (Nervenzellenschwund des Sehnervs) und ein Verlust der Bauchhautreflexe auf (Flachenecker und Zettl 2018).

Ein Großteil der Betroffenen weist darüber hinaus auch neuropsychiatrische Symptome wie eine Depression oder Fatigue auf, erstere ist bei 22.8-54% der Erkrankten festzustellen (Chwastiak et al. 2002, Patten et al. 2003). Mögliche bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression - wie das weibliche Geschlecht, ein Alter unter 35 Jahren und eine positive Familienanamnese - sind bei MS Patienten weniger stark mit Depressionen assoziiert als in der Allgemeinbevölkerung (Patten et al. 2017). Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Behinderung und Depressionen ist unklar. Manche Studien beobachten eine Assoziation zwischen dem Grad der Behinderung, gemessen anhand der EDSS (Extended Disability Status Scale), und depressiven Symptomen (Chwastiak et al. 2002, McIvor et al. 1984). Andere fanden keinen Zusammenhang zwischen der Depressionsschwere und dem Grad der funktionellen Behinderung (Rabins et al. 1986). Verschiedene Einflussfaktoren werden als Ursache einer Depression bei betroffenen MS Patienten diskutiert. Dazu zählen immun-entzündlich bedingte, psychosoziale und genetische Faktoren sowie MS bedingte strukturelle Hirnveränderungen (Vattakatuchery et al. 2011, Feinstein et al. 2014). Darüber hinaus wird ein Einfluss der depressiven Symptomatik auf die kognitiven Leistungen bei Erkrankten vermutet, da MS Patienten schlechtere Ergebnisse in neurokognitiven Tests unter anderem zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie des Arbeitsgedächtnisses aufweisen (Feinstein et al. 2014).

Als eines der häufigsten Symptome einer MS zählt die Fatigue mit bis zu 83% (Stuke et al. 2009, Kluger et al. 2013). Sie wird von Betroffenen als ein überwältigendes Gefühl von Müdigkeit und Erschöpfung beschrieben (Penner und Paul 2017). Sie tritt als Symptom auch in vielen weiteren Erkrankungen auf, wie der Postpoliomyelitis, nach einem Schlaganfall oder als chronisches Fatigue Syndrom (Chaudhuri und Behan 2004), und ist assoziiert mit einer verminderten Lebensqualität und dem Ausmaß der Behinderung (Amato et al. 2001). 40% der Betroffenen beschreiben Fatigue als das Hauptsymptom der Erkrankung, das sie mehr beeinträchtigt als Spastiken, Schwäche, Darm- oder Blasenprobleme (Bakshi 2003). Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Fatigue und Depressionen, lässt sich bei bestehender Fatigue ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression erkennen (Greeke et al. 2017). Hinsichtlich des

Zusammenhangs mit kognitiven Störungen ist nicht ersichtlich, ob die Fatigue als eine Ursache für kognitive Störungen in Frage kommt oder nur als begleitend anzusehen ist (Calabrese 2013).

1.1.6 Diagnostik

Historisch gesehen erfolgte die Diagnose einer MS durch Schuhmacher et al. (1965) anhand von klinischen Kriterien. Diese rein klinische Diagnose wurde durch Poser et al. (1983) durch Liquorbefunde erweitert, vor allem durch den Nachweis autochthoner IgG-Synthese und oligoklonalen IgG-Banden. Mit zunehmender Bedeutung der neuroradiologischen Bildgebungstechniken wurden erstmals 2001 die McDonald-Kriterien publiziert, die die Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) mit einbeziehen (McDonald et al. 2001). 2005, 2010 und 2017 wurden sie jeweils erneut durch ein Expertengremium überarbeitet (Polman et al. 2005, Polman et al. 2011, Thompson et al. 2018). Für eine Darstellung der McDonald Kriterien siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Erläuterung der McDonald-Kriterien. Übernommen aus: DMSG (2021).

Kriterium	Klinische Präsentation	Läsionen	Zusätzliche Parameter, die für eine MS-Diagnose gegeben sein müssen
Schubförmige MS („relapse-remitting“, RR-MS)			
1	≥2 klinisch nachgewiesene Schübe	≥2	Keine
2	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1	Keine
3	≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1	<u>Räumliche Dissemination:</u> entweder ein klinisch nachgewiesener Schub einer zweiten, räumlich getrennten klinisch nachgewiesenen Läsion

			oder Nachweis der räumlichen Dissemination im MRT
4	1 klinisch nachgewiesener Schub	≥ 2	<u>Zeitliche Dissemination:</u> entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub oder Nachweis der zeitlichen Dissemination im MRT oder oligoklonale Banden im Liquor, die im Serum nicht vorhanden sind
5	1 klinisch nachgewiesener Schub	1	Räumliche <u>und</u> zeitliche Dissemination
Primär progrediente MS (PP-MS)			
6	≥ 1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schübe		Zutreffen von mindestens zwei der folgenden drei Punkte: -mindestens eine T2-Läsion periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell -mindestens 2 T2-Läsionen im spinalen MRT -Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor

Räumliche Disseminierung (Polman et al. 2011):

- ≥ 1 T2 Läsion in mindestens 2 der 4 Gehirnareale:
 - periventrikulär
 - juxtakortikal
 - infratentoriell
 - Rückenmark

Zeitliche Disseminierung (Polman et al. 2011):

- neue T2 und/oder Gadolinium aufnehmende Läsion(en) bei einem Folge-MRT zeitunabhängig gegenüber dem Baseline MRT
- gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen zu jeder Zeit

1.1.7 Therapie

Aufgrund der letztlich nicht geklärten Ätiologie und Pathogenese ist die MS derzeit nicht heilbar. Das Augenmerk liegt auf der Verhinderung der Krankheitsprogression und der Erhaltung des Funktionsniveaus sowie der Lebensqualität. In den letzten Jahren kam es jedoch zu einer Entwicklung vieler neuer Arzneistoffe, sodass zahlreiche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Das 2014 durch das Kompetenznetzwerk MS (KKNMS) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in der „Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS“ veröffentlichte Stufenschema zur Therapie der schubförmigen MS (DGN/ KKNMS 2014) wurde durch die neue Einteilung der Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien der 2021 durch Hemmer et al. (2021) veröffentlichten Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ abgelöst.

Generell wird zwischen kurzzeitiger Behandlung des akuten Schubs (Schubtherapie) und verlaufsbeeinflussender Basistherapie (Immuntherapie) unterschieden.

Als Therapiestandard in der Schubtherapie gilt die hoch dosierte Gabe von Glukokortikosteroiden. Möglichst zeitnah nach dem Beginn eines Schubs sollten 500-1000mg/Tag Methylprednisolon über 3-5 Tage gegeben werden. Bei Kontraindikationen oder, sofern es zu keiner Verbesserung der Symptomatik kommt, steht als Alternative eine Apherese Therapie zur Verfügung.

Im Rahmen der Immuntherapie der schubförmigen MS werden die Immuntherapeutika nach dem Einfluss auf die Reduktion der Schubrate in drei Kategorien eingeteilt: Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschließlich Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatirameramide, Teriflunomid); Wirksamkeitskategorie 2 (Cladribin, Fingolimod, Ozanimod); Wirksamkeitskategorie 3 (Alemtuzumab, CD20-Antikörper [Ocrelizumab und Rituximab (off-label)], Natalizumab). Liegt kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vor, werden die Therapeutika der ersten Wirksamkeitskategorie verwendet, und nur bei einem entzündlich aktiven Verlauf wird je nach Krankheitsaktivität auf ein Therapeutikum der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 gewechselt. Von einem entzündlich aktiven Verlauf kann ausgegangen werden, wenn trotz Immuntherapie in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren (a) mindestens ein Schub oder (b) ein Schub und mindestens eine neue MS typische Läsion oder (c) bei Fehlen eines Schubs an mindestens zwei Zeitpunkten mindestens eine MS typische Läsion nachweisbar sind. Liegt dagegen ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vor, kann auf die Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 zurückgegriffen werden. Es handelt sich um einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf, wenn (a) entweder nach einem Schub eine Beeinträchtigung im Alltag besteht, obwohl die Schubtherapie ausgeschöpft wurde und/oder wenn (b) nach den ersten Schüben nur eine unzureichende Regeneration stattgefunden hat und/oder wenn (c) die Schübe in einer hohen Frequenz aufeinander folgen und/oder wenn (d) die EDSS einen Wert von ≥ 3 im ersten Jahr erreicht hat und/oder wenn (e) die Pyramidenbahn bereits im ersten Krankheitsjahr mitbeteiligt ist. Darüber hinaus gibt die Leitlinie die Empfehlung, dass bei Patienten, die seropositiv auf John-Cunningham-Virus-Antikörper sind, in der Wirksamkeitskategorie 3 die Behandlung primär mit CD20-Antikörpern erfolgen sollte.

Für die Behandlung der primär progredienten MS (PP-MS) gab es lange keine Therapiemöglichkeiten. Dies änderte sich Anfang 2018 mit der Zulassung des CD20-Antikörpers Ocrelizumab (Juanatey et al. 2018), sodass die Leitlinie nun den Einsatz der CD20-Antikörper Ocrelizumab und Rituximab (off-label) empfiehlt, sofern die Patienten nicht das 50. Lebensjahr überschritten haben. Bei ihnen sollte, vor allem wenn keine entzündliche Aktivität vorliegt, die Indikation für CD20-Antikörper streng gestellt werden.

Als Therapieoption bei einer aktiven schubförmig progredienten MS (SP-MS) kommen die Therapeutika Siponimod, Beta-Interferone, Cladribin und CD20-Antikörper in Frage. Vor allem bei jüngeren Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und geringer Behinderung oder bei überlagerten Schüben sowie entzündlicher Aktivität oder einer raschen Behinderungszunahme sollte eine Immuntherapie erwogen werden (Hemmer et al. 2021).

Neben der Schub- und Immuntherapie der MS stellt die symptombezogene Therapie eine weitere wichtige Säule der Behandlung von MS Patienten dar. Hier stehen verschiedene sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse (z.B. Physiotherapie, Ergotherapie) Therapieoptionen zur Verfügung.

1.2 Kognition bei Multipler Sklerose

Neben den motorischen, sensorischen und neuropsychiatrischen Symptomen einer MS treten bei etwa 40-70% der Betroffenen kognitive Defizite auf, die vor allem die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis und das episodische Gedächtnis, Aufmerksamkeitsfunktionen, die Wortflüssigkeit, exekutive Funktionen, das konzeptionelle Denken und die visuell-räumlichen Fähigkeiten betreffen (Rao et al. 1991a, Jongen et al. 2012, Arroyo-Anlló et al. 2020). Die Sprachfähigkeit ist jedoch meist intakt, sodass Einschränkungen in den anderen Bereichen der Kognition bei ärztlicher Vorstellung häufig nicht offensichtlich werden (Langdon 2010). Kognitive Defizite finden sich auch bereits in den Prodromalphasen einer Erkrankung wie im Falle des klinisch isolierten Syndroms (CIS) (Potagas et al. 2008) und des radiologisch isolierten Syndroms (RIS) (Labiano-Fontcuberta et al. 2016). Als „kognitives Kerndefizit“ (Calabrese 2013) können die im weiteren Verlauf auftretenden neuropsychologischen Teilleistungsstörungen bezeichnet werden, die das mentale Tempo, das episodische Gedächtnis und die mentale Flexibilität betreffen. Unabhängig von der Verlaufsform können kognitive Einschränkungen sowohl bei der schubförmig remittierenden MS, der sekundär progredienten MS als auch der primär progredienten MS auftreten (Potagas et al. 2008). Jedoch sind die chronisch progressiven Formen mit größeren Defiziten verbunden als die schubförmig remittierende MS (Heaton et al. 1985, Hohol et al. 1997). Im Rahmen der intellektuellen Leistungsfähigkeit lässt sich bei einem chronischen Verlauf eher eine allgemeine umfassende Leistungseinschränkung beobachten, wohingegen bei der schubförmigen MS eher „dimensionsspezifische Leistungsdissoziationen“ (Calabrese 2013) auftreten. Betrachtet man die zeitliche Dynamik und Entwicklung solcher Störungen, lässt sich die stärkste Progression innerhalb der ersten fünf Jahre nach Krankheitsbeginn beobachten, danach kommt es zu einer Abschwächung (Reuter et al. 2011).

Die Auswirkungen kognitiver Defizite sind enorm und sollten schon zu Beginn einer Erkrankung Beachtung finden. Sie stellen einen der Hauptgründe für die Behinderung und soziale Einschränkung dar (Koutsouraki et al. 2019). Darüber hinaus haben sie schwerwiegenden Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit und die Lebensqualität. So ist es weniger wahrscheinlich für

Betroffene in einem Beruf tätig zu sein, sie nehmen seltener an sozialen Aktivitäten teil und haben größere Schwierigkeiten, Tätigkeiten im Haushalt auszuführen (Rao et al. 1991b).

1.2.1 Gedächtnis

Gedächtnisdefizite treten bei Multiple Sklerose Erkrankten mit einer Häufigkeit von ca. 22-65% auf und stellen damit neben der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit die am meisten verbreitete Ausprägung der kognitiven Defizite dar (Basso et al. 2021, Sumowski et al. 2018). Sie haben neben einem starken Einfluss auf die Lebensqualität auch gravierende Effekte auf den Beruf, das soziale Leben und Alltagsaktivitäten (Bobholz et al. 2008).

Vor allem das Langzeitgedächtnis ist häufig von Einschränkungen betroffen (Langdon 2010). Nach aktuellem Stand ist dabei der Prozess der Speicherung von Informationen bei einer MS nicht beeinträchtigt, anders als bei Krankheiten wie der Alzheimer Demenz oder anderen Erkrankungen, bei denen der mediale Temporallappen mitbeteiligt ist (Basso et al. 2021). Nachdem zu Beginn der Erforschung der Auswirkungen der MS auf die verschiedenen Prozesse des Langzeitgedächtnisses von einem primären Defizit bei der Abrufung von Informationen ausgegangen wurde (siehe dazu die Übersichtsarbeiten von Zakzanis 2000 sowie Wishart und Sharpe 1997), wird nun von einer kombinierten Beeinträchtigung sowohl des Abrufs als auch des Erwerbs von Informationen ausgegangen (Basso et al. 2021, Chiaravalloti und DeLuca 2008). Es kann darüber hinaus auch von einem zeitlichen Wandel der Langzeitgedächtnisdefizite ausgegangen werden. Dominieren in der Frühphase der Erkrankung eher Abrufschwierigkeiten, überwiegen im weiteren Verlauf Einspeicherungsdefizite (Brissart et al. 2012).

Unterteilt wird das Gedächtnis in das deklarative (explizite) und nicht-deklarative (implizite) Gedächtnis. Das nicht-deklarative Gedächtnis beinhaltet Gedächtnisleistungen, die nicht bewusst erinnert und abgerufen werden. Unter dem sogenannten Priming versteht man das Wiedererkennen von mehrmals und wiederholt präsentierten Inhalten. Darüber hinaus werden zum nicht-deklarativen Gedächtnis auch das Erinnern von motorischen Fähigkeiten (motorisches Lernen), Konditionierungsvorgänge und nicht assoziatives Lernen gezählt (Calabrese und Förstl 2011). Das deklarative Gedächtnis umfasst den willentlichen und bewussten Abruf von Gedächtnisinhalten, die in semantisches Wissen (Fakten über die Welt) und in episodisches Wissen (die Fähigkeit, ein zurückliegendes räumlich und zeitlich gebundenes Erlebnis in seinem Originalkontext erneut zu erleben) gegliedert werden können (Tulving 1992). Insbesondere das episodische Gedächtnis scheint besonders von der MS betroffen zu sein (Sumowski et al. 2018).

Um gedächtnisrelevante Informationen langfristig abzuspeichern, sind als beteiligte Gehirnareale vor allem der mediale Temporallappen mit dem Hippocampus und dem entorhinalen Kortex sowie das mediale Diencephalon mit dem Thalamus zu nennen. Kommt es zu einer beidseitigen Schädigung dieser Strukturen, resultieren umfassende Gedächtnisstörungen, die vor allem das episodische Gedächtnis betreffen (Calabrese und Förstl 2011).

1.2.2 Strukturelle und funktionelle Korrelate kognitiver Defizite in der Bildgebung

Die Bildgebung mittels MRT stellt ein sensitives Instrument zur Detektion und Erfassung der Läsionslast im Gehirn und generellen Hirnveränderungen dar und findet großzügigen Einsatz in der Diagnostik und Prognose der MS. Dabei weisen verschiedene messbare Größen im MRT Korrelationen zur kognitiven Leistung auf. Rovaris et al. (2000) konnten zeigen, dass die Anzahl der Läsionen in den kortikalen und subkortikalen Gehirnregionen zehnmal höher bei kognitiv eingeschränkten Patienten ist, und folgern daraus, dass das Ausmaß der Läsionen in diesen Hirnregionen einen Einflussfaktor auf die kognitive Leistungsfähigkeit darstellt. Neben der Läsionslast spielt jedoch auch vor allem die Hirnatrophie eine Rolle. So konnte beobachtet werden, dass das globale Hirnvolumen bei kognitiv beeinträchtigten Patienten kleiner ist (Calabrese et al. 2009). Auch ein schlechteres Ergebnis in neuropsychologischen Tests ist eher mit der Hirnatrophie, vor allem der grauen Substanz, denn mit der totalen Läsionslast in der weißen Substanz korreliert (Tiemann et al. 2009). Speziell die Weite des dritten Ventrikels ist dabei von Bedeutung. Eine mögliche Erklärung dafür könnte seine strategische Lage in räumlicher Nähe zum Thalamus und limbischen Strukturen sein (ebd.). Hinsichtlich der topografischen Bedeutung des Läsionsmusters weisen periventrikuläre Läsionen im Gegensatz zu einer gleichmäßig verteilten Läsionslast einen starken Einfluss auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf (ebd.). Die Läsionsverteilung scheint also von entscheidender Bedeutung zu sein und je nach betroffenem Hirnareal sind unterschiedliche kognitive Einschränkungen die Folge (Sperling et al. 2001). So können räumlich verteilte, jedoch zeitlich zusammenhängend auftretende kortexnahe Demyelinisierungen zu Störungen der Integrität kortexeigener Verbindungen führen und das Netzwerk und somit die Informationsverarbeitung beeinträchtigen (Calabrese 2013). Betrachtet man die zeitliche Dynamik der Läsionsentwicklung, so wurde beobachtet, dass eine Zunahme der Anzahl kortikaler Läsionen über die Zeit mit einer steigenden kognitiven Einschränkung verbunden war (Roosendaal et al. 2009).

Für eine Untersuchung des Aktivitätsmuster des Kortex kann das funktionelle MRT (fMRT) verwendet werden. Es konnte gezeigt werden, dass MS Patienten mit strukturellen und

funktionellen Hirnschädigungen im Rahmen eines Kompensationsmechanismus neue, alternative Netzwerke rekrutieren und nutzbar machen (Penner et al. 2003). Wenn jedoch eine Schwelle erreicht ist, bei der die zusätzliche Aktivierung nicht mehr ausreicht, die fehlende Integrität im Kortex wiederherzustellen, kommt es zur Manifestation von kognitiven Defiziten (ebd.). Auch schon bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS), die noch nicht die Diagnosekriterien einer MS erfüllen und keine kognitiven Einschränkungen aufweisen, kommt es zu funktionellen Veränderungen im Gehirn und einer gesteigerten Netzwerkaktivierung (Audoin et al. 2003).

1.2.3 Gehirnreserve und kognitive Reserve

Obwohl kognitive Einschränkungen bei vielen MS Patienten vorkommen, leiden nicht alle Patienten trotz struktureller Hirnpathologie unter einer Verminderung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit (Sumowski et al. 2013). Die Ausprägung und das Ausmaß sind interindividuell sehr verschieden und werden durch MRTs des Gehirns nur zu einem Anteil von bis zu 50% erklärt (Sumowski et al. 2009). Solche Diskrepanzen, die auch in anderen neurologischen Erkrankungen, wie der Alzheimer Demenz, vorkommen, lassen sich durch das Konzept der kognitiven Reserve erklären. Die Idee einer Reserve, die die Unterschiede in der Fähigkeit von Individuen mit einer Hirnschädigung umzugehen erklärt, wurde Ende der 1980er Jahre begründet. Katzman et al. (1988) fanden bei zehn Personen post-mortem Hirnveränderungen, die einer Alzheimer Demenz entsprachen, ohne dass diese jedoch während ihres Lebens klinische Zeichen einer solchen Demenz zeigten. Diese Beobachtung führten die Autoren auf das erhöhte Gehirngewicht der Probanden zurück, sodass lange die „brain reserve theory“ (Katzman 1993) die führende Erklärung für dieses Phänomen war. Der Hintergrund dieser passiven Theorie ist, dass mit einer erhöhten Anzahl von Synapsen und Neuronen die Schwelle, bei der sich pathologische Hirnveränderungen negativ auf die Leistungsfähigkeit von Individuen auswirken, erhöht ist (Stern et al. 2019). Ein neueres Konzept, das als ergänzend zu dem passiven Modell der Gehirnreserve anzusehen ist, ist das aktive Modell der kognitiven Reserve (Stern 2002). Diese Theorie geht davon aus, dass das Gehirn versucht, Schädigungen aktiv zu kompensieren, indem es bereits existierende kognitive Verarbeitungsansätze und Kompensationsmechanismen nutzt (ebd.). So würde ein Individuum mit einer hohen kognitiven Reserve das gleiche Ausmaß an Hirnschädigungen besser verkraften als ein Individuum mit dem gleichen Schadensausmaß jedoch mit einer niedrigeren kognitiven Reserve. Assoziiert mit der kognitiven Reserve sind dabei laut Stern die lebenslange Intelligenzentwicklung, Freizeitaktivitäten und physische

Aktivität (ebd.). Da die kognitive Reserve ein theoretisches Konstrukt darstellt, lässt sie sich nur indirekt über verschiedene Proxy messen, die die eigene Lebenserfahrung widerspiegeln sollen. Diese umfassen den Bildungs- und Berufsweg, die Intelligenz, das Engagement in Lebensstil- und Freizeitaktivitäten, den sozioökonomischen Status und frühe Lebenserfahrungen (z.B. perinatale und postnatale Faktoren) (Pettigrew und Soldan 2019). Letztendlich lässt sich jedoch keine klare Trennung zwischen den beiden Theorien ziehen, da sich sowohl die Art und Weise der kognitiven Verarbeitung als auch die zugrunde liegende Hirnphysiologie gegenseitig beeinflussen.

Die Gehirnreserve und die kognitive Reserve und deren Einfluss auf die Kognition bei MS Patienten wurde in verschiedenen Studien breit untersucht. So zeigt eine Metaanalyse, dass eine hohe kognitive Reserve mit besseren Ergebnissen in Tests zum verbalen und räumlichen Gedächtnis, zur Aufmerksamkeit, zur Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und zur Wortflüssigkeit assoziiert ist (Santangelo et al. 2019). Auch in einer Studie an 526 MS Patienten, bei der die kognitive Reserve anhand des CRIq (Cognitive reserve index questionnaire) gemessen wurde, fanden sich ein niedriger Wert im CRIq bei kognitiv beeinträchtigten Patienten sowie ebenfalls eine Korrelation mit der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, dem verbalen Gedächtnis und dem visuell-räumlichen Gedächtnis (Artemiadis et al. 2020). Des Weiteren war eine niedrige kognitive Reserve mit dem Grad der Behinderung und depressiven Symptomen assoziiert (ebd.). Ifantopoulou et al. (2019) beobachteten bei ihrer Stichprobe einen moderierenden Effekt der kognitiven Reserve auf die Assoziation zwischen den Volumina der grauen Substanz und peripheren grauen Substanz mit dem verbalen Gedächtnis sowie einen moderierenden Einfluss der Gehirnreserve auf den Zusammenhang des totalen Gehirnvolumens mit dem verbalen Gedächtnis. Ihren Ergebnissen nach sei der protektive Effekt der kognitiven Reserve und Gehirnreserve hauptsächlich auf das verbale Gedächtnis beschränkt. Die Grundlage dieser protektiven Effekte scheint auf neuronaler Basis auf eine erhaltene funktionelle Konnektivität zurückzuführen zu sein, obwohl eine Atrophie der grauen Substanz vorliegt (Fuchs et al. 2019). So können Unterbrechungen der strukturellen Netzwerke und ihr Einfluss auf die Kognition abgemildert werden (ebd.). Longitudinale Unterstützung der Theorie der kognitiven Reserve und Gehirnreserve lieferte auch eine viereinhalb jährige Studie an MS Patienten (Sumowski et al. 2014). Hinsichtlich des im MRT gemessenen maximalen Lebenszeitgehirnwachstums konnte bei größerem Lebenszeitgehirnwachstum ein schützender Effekt gegen die Abnahme der kognitiven Effizienz nachgewiesen werden. Auch eine größere Intelligenzanreicherung über die Lebenszeit schützt gegen die Abnahme der kognitiven Effizienz und des Gedächtnisses (ebd.).

1.3 Hippocampus und hippocampale Funktionen bei MS

1.3.1 Anatomie und Funktion

Der Hippocampus, von lateinisch „Seepferdchen“, ist symmetrisch angelegt und liegt im Temporallappen an der Medialwand der Seitenventrikel. Entwicklungsgeschichtlich betrachtet ist er ein Teil des Archipallium und somit des Allokokortex, der sich im Gegensatz zum dreischichtigen Neokortex durch einen sechsschichtigen Aufbau auszeichnet. Der Hippocampus setzt sich aus dem Gyrus dentatus, dem Cornu ammonis und dem Subiculum zusammen (Schünke et al. 2018). Gemeinsam mit der Area entorhinalis, die auch als „Tor zum Hippocampus“ (Schmeißer und Schumann 2020) bezeichnet wird, da von hier aus die meisten afferenten Fasern zum Hippocampus ziehen, bildet der Hippocampus die „Hippocampusformation“ (ebd).

Der Gyrus dentatus als Empfänger der Afferenzen aus dem entorhinalen Kortex setzt sich aus Körnerzellen zusammen, wohingegen das Cornu ammonis und das Subiculum aus Pyramidenzellen bestehen (Huggenberger et al. 2019). Ursprünglich wurde angenommen, dass sich das Cornu ammonis in vier Unterstrukturen CA1-CA4 gliedert; nun wird eher davon ausgegangen, dass die CA4-Region einen verbreiteten Endabschnitt der CA3-Region darstellt (Schmeißer und Schumann 2020). Vom Subiculum aus verlaufen die Efferenzen als ein Faserstreifen weiter (Fimbria hippocampi), der einen wesentlichen Teil des Fornix und damit des limbischen Fasersystems bildet.

Die komplexe Verschaltung im Hippocampus nimmt seinen Anfang im Gyrus dentatus (s. Abbildung 1). Dieser erhält seine Afferenzen hauptsächlich von im Tractus perforans verlaufenden Fasern der Area entorhinalis. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus bilden über Moosfasern Verschaltungen zu den Pyramidenzellen der CA3-Region des Cornu ammonis, von wo diese über Axonkollateralen (Schaffer-Kollateralen) erregend auf die Pyramidenzellen der CA1-Region wirken. Das Ende der Verschaltungskette bildet das Subiculum, von dem aus Efferenzen zurück zur entorhinalen Rinde verlaufen (Huggenberger et al. 2019). Als wichtige Ergänzung zur eigentlichen Erregungsweiterleitung ist zu sehen, dass die CA3-Pyramidenzellen nicht nur Schaffer-Kollateralen an die CA1-Region senden, sondern auch über Kollateralen mit weiteren Neuronen der CA3-Region verbunden sind und so ein rekurrentes Netzwerk bilden (Knierim 2015).

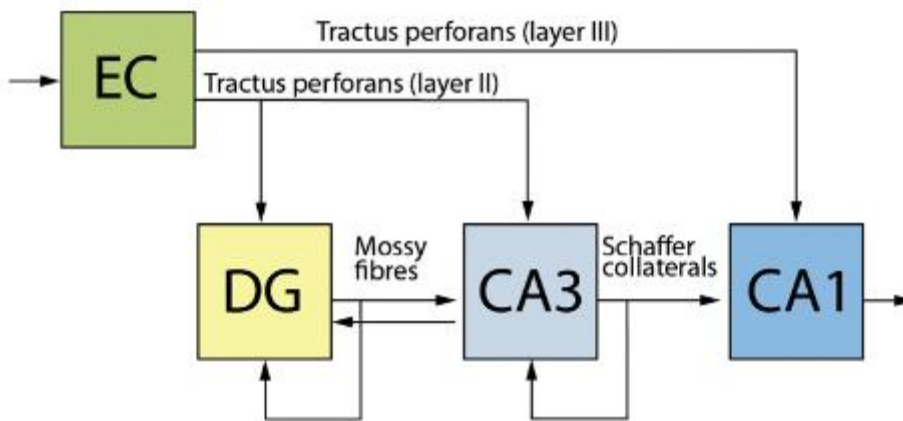


Abbildung 1: Informationsweiterleitung im Hippocampus. Das Fließschema zeigt den Informationsfluss im Hippocampus mit den einzelnen beteiligten Regionen und Komponenten. EC: Entorhinaler Cortex, DG: Gyrus dentatus, CA3: Cornu ammonis Region 3, CA1: Cornu ammonis Region 1 (nach Bartsch und Wulff 2015).

Die klassische Informationsweiterleitung im Hippocampus wird auch als „trisynaptischer Erregungsweg“ (Schmeißer und Schumann 2020) bezeichnet und bildet die neuronale Grundlage für die Bildung von Gedächtnisinhalten (ebd.). Die Area entorhinalis fungiert dabei als Aufnahmestation von Informationen aus verschiedenen Sinnesmodalitäten, durch deren Weiterleitung an den Hippocampus eine Gedächtnisspur gebildet werden kann. Für die langfristige Speicherung der Informationen erfolgt eine Übertragung zurück an die entorhinale Rinde und von dort aus zu verschiedenen Regionen des Kortex (Huggenberger et al. 2019).

Der Hippocampus unterstützt das episodische Gedächtnis dabei durch Schaffung eines räumlich-zeitlichen Netzwerks, in dem sensorische, emotionale und kognitive Aspekte eines Erlebnisses miteinander verbunden werden können, sodass nach der erfolgten Speicherung die Erinnerung als ganzheitliche Erfahrung abgerufen werden kann. Dabei werden die räumlich-zeitlichen Signale des medialen entorhinalen Kortex mit den verschiedenen Komponenten des Erlebnisses verbunden und so eine Repräsentation geschaffen, die alle Aspekte vereint (Knierim 2015).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Gyrus dentatus im Hinblick auf die neuronale Plastizität (Veränderung neuronaler Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Aktivierung) zu. Als einer der wenigen Orte im ZNS weist der Gyrus dentatus neuronale Stammzellen auf, die eine lebenslange Neubildung von Neuronen (Neurogenese) ermöglichen (Eriksson et al. 1998) und so eine relevante Rolle im Prozess der Musterseparation (s. unten) spielen (siehe dazu die Übersichtsarbeit von Deng et al. 2010).

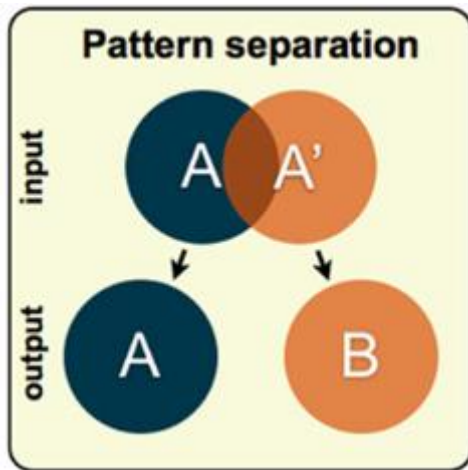
Erste Hinweise auf die Funktion des Hippocampus konnten durch den berühmten Patienten H.M. (Henry Molaison) gewonnen werden, der sich in den 50er Jahren einer bilateralen Resektion der medialen Anteile des Temporallappens zur Behandlung einer nicht in den Griff zu bekommenden Epilepsie unterzog. Als Folge konnte keine Störung des Intellekts oder der Wahrnehmungsfähigkeit festgestellt werden, jedoch eine anterograde Amnesie, d.h. Geschehnisse, die nach der Operation stattfanden, konnten nicht erinnert werden. Zum Beispiel wusste H.M. bereits kurz nach der Essenszeit nicht mehr was, beziehungsweise dass er etwas zu sich genommen hatte. Im Gegensatz dazu war jedoch seine Fähigkeit, neue Fertigkeiten (z.B. Golf) zu erlernen weiterhin vorhanden (Scoville und Milner 1957). Weitere Studien mit amnestischen Patienten und an Affen konnten zeigen, dass die hippocampale Formation, bestehend aus Hippocampus, entorhinalem, perirhinalem und parahippocampalem Kortex, in den Erwerb von semantischem und episodischem Wissen (deklaratives Gedächtnis) involviert ist (Zola-Morgan et al. 1986, Squire und Zola-Morgan 1991, Squire und Zola 1996). Das nicht deklarative Gedächtnis beruht dahingehend auf verschiedenen Gehirnarealen außerhalb des medialen Temporallappens und des Diencephalon (Squire et al. 1993).

1.3.2 Musterseparation und Musterkomplettierung

Für die Bildung und den Abruf von Gedächtnisinhalten nutzt der Hippocampus zwei Prozesse: die Musterseparation (pattern separation) und die Musterkomplettierung (pattern completion) (O'Reilly und McClelland 1994). Beim Einspeichern von Gedächtnisinhalten werden Überschneidungen von ähnlichen Aktivitätsmustern durch den Prozess der Musterseparation verhindert und so die Fehlerwahrscheinlichkeit im Abruf gesenkt (Yassa und Stark 2011). So kann ein Erlebnis mit hoher Spezifität erinnert und eine katastrophale Interferenz - dass bei der Speicherung von neuen Gedächtnisinhalte bereits zuvor gelernte Informationen vergessen werden (French 1999) - verhindert werden. Ähnliche Erfahrungen können in nicht-überlappenden neuronalen Mustern niedergelegt werden, um eine deutliche Unterscheidung zwischen den Erinnerungen möglich zu machen (Norman und O'Reilly 2003). Diese Repräsentation der Erinnerung kann schließlich durch den Prozess der Musterkomplettierung auch aus unvollständigen Teilen des ursprünglichen Musters abgerufen werden (s. Abbildung 2). Komplexe und vielgestaltige Erinnerungen können so auch ganzheitlich reaktiviert werden, auch wenn nur ein kleiner Hinweisreiz vorliegt, der eine der erinnerten Dimensionen erfasst (Marr 1971, McClelland et al. 1995, Norman und O'Reilly 2003). Zum Beispiel kann bei der Erinnerung an einen Kinobesuch ebenfalls erinnert werden, welcher Film geschaut wurde, ob Popcorn gegessen wurde und wer

die Begleitung beim Kinobesuch war. Wichtig dabei ist, dass die ganze Erinnerung aus allen einzelnen Teilen des Erlebnisses wieder zusammengesetzt werden kann (Rolls 2016).

a)



b)

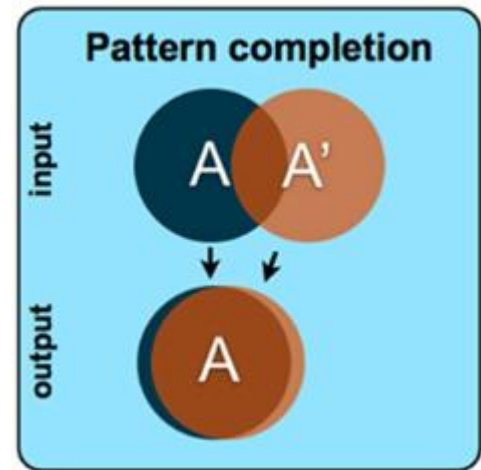


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Mustererkennung. a) Durch die Musterseparation (pattern separation) können zwei ähnliche, überlappende Repräsentationen (A und A') eindeutig voneinander getrennt werden, wohingegen bei der Musterkomplettierung (pattern completion) zwei Informationen zusammengeführt werden (nach Yassa und Stark 2011, mit Genehmigung von Elsevier).

Verschiedene Regionen des Hippocampus sind für diese beiden Prozesse zuständig, wobei der Gyrus dentatus als hauptverantwortlich für die Musterseparation angesehen wird (Berron et al. 2016, Baker et al. 2016, Mitchnick et al. 2024). Berron et al. (2016) zeigten in ihrer Studie mittels ultra-hochauflösender funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und multivariater Musteranalyse die Repräsentation von ähnlichen Szenen spezifisch im Gyrus dentatus, die sich im Vergleich zu benachbarten Regionen im Hippocampus und medialem Temporallappen als weniger überlappend darstellten. Für eine genauere Betrachtung der Musterseparation bei Menschen untersuchten Baker et al. (2016) einen Patienten mit selektivem bilateralem ischämischen Schaden am Hippocampus, primär den Gyrus dentatus betreffend. Der Patient wies Defizite in seiner Fähigkeit auf, im Mnemonic Similarity Task (MST) - einem Test, bei dem gelernte Bilder wiedererkannt und neue Bilder als neu erkannt werden müssen - ähnliche Bilder auseinanderzuhalten. Zusammen mit Studien an Ratten (Gilbert et al. 2001) unterstützen diese Beobachtungen die Rolle des Gyrus dentatus bei der Musterseparation. Theoretische Modelle legen nahe, dass die Körnerzellen des Gyrus dentatus bei ankommenden überlappenden

Repräsentationen des entorhinalen Kortex die Musterseparation durchführen und diese Signale über ihre Moosfasern an die CA3-Region weiterleiten (Yassa und Stark 2011). Die CA3-Pyramidenzellen wiederum können mithilfe ihrer rekurrenten Kollateralen die Musterkomplettierung betreiben (Rolls 2007). Die ersten empirischen Belege für diese Theorie stammen ursprünglich von verschiedenen Studien an Mäusen und Ratten (Nakazawa et al. 2002, Lee und Kesner 2004, Gold und Kesner 2005, Fellini et al. 2009, Neunuebel und Knierim 2014). Nakazawa et al. (2002) beispielsweise beobachteten, dass Mäuse, bei denen das NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorgen in den Pyramidenzellen der CA3-Region ausgeschaltet wurde, im Morris Wasserlabyrinth räumliche Erinnerungen normal speichern und abrufen konnten, jedoch Defizite im Abruf aufwiesen, wenn sie nur Bruchstücken der vorherigen Anhaltspunkte ausgesetzt waren. Auch Ratten, die eine neurotoxische Injektion in die CA3-Region des Hippocampus erhielten, zeigten eine steigende Anzahl an Fehlern beim Aufsuchen einer vorher erlernten Futterquelle, wenn außerhalb des Labyrinths gelegene räumliche Hinweisreize schrittweise entfernt wurden (Gold und Kesner 2005). Eine Beteiligung von CA3 bei der Musterkomplettierung bei Menschen lieferten jüngst Grande et al. (2019) durch die Messung der metabolischen Aktivität mittels 7 Tesla Bildgebung. Musterseparation und Musterkomplettierung stellen dabei unterschiedliche hippocampale Prozesse dar, die komplementäre Rollen in der Unterstützung verschiedener Aspekte des episodischen Gedächtnisses einnehmen (Ngo et al. 2021).

1.3.3 Hippocampale Veränderungen bei MS

Die hippocampale Beteiligung bei der MS ist von bedeutender klinischer Relevanz, da hippocampale Veränderungen mit Defiziten im Gedächtnis sowie dem Auftreten von Depressionen assoziiert sind (Sicotte et al. 2008, Longoni et al. 2015, Gold et al. 2014, Kiy et al. 2011).

Charakteristische pathologische Veränderungen im Hippocampus sind unter anderem eine Demyelinisierung (Geurts et al. 2007, Dutta et al. 2011, Roosendaal et al. 2009, Papadopoulos et al. 2009). Demyelinisierende Läsionen traten sowohl gemischt im Hippocampus und der perihippocampalen weißen Substanz auf als auch isoliert im Hippocampus (Geurts et al. 2007). Letztere konnten dabei jedoch nicht im Hilus des Gyrus dentatus und der CA2-Region des Cornu ammonis gefunden werden (ebd.). Demyelinisierte Hippocampi wiesen darüber hinaus synaptische Veränderungen wie eine verringerte synaptische Dichte sowie eine verminderte Expression neuronaler Proteine auf (Dutta et al. 2011). Hervorgerufen sein können diese Veränderungen durch einen Wandel im genetischen Expressionsprofil, das zu Unregelmäßigkeiten im axonalen Transport, der synaptischen Plastizität sowie der Neurotransmitterhomöostase

führt (ebd.). Entstehende synaptische Alterationen scheinen ebenfalls auf eine entzündungsassoziierte Aktivierung des Komplementsystems- speziell der C1q-C3-Achse- zurückzuführen sein, wie eine post-mortem Studie an Hippocampi von 31 MS Erkrankten und eine Studie anhand eines Mausmodells zeigten (Michailidou et al. 2015, Hammond et al. 2020). Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der hippocampalen Läsionsentwicklung konnten Roosendaal et al. (2009) innerhalb von drei Jahren keinen Anstieg der Läsionsanzahl im Hippocampus beobachten, dafür jedoch eine Korrelation der Anzahl zum visuell-räumlichen Gedächtnis.

Eine weitere häufig beobachtete pathologische Veränderung ist die Atrophie des Hippocampus. Sie tritt bei den verschiedenen Verlaufsformen der MS (Sicotte et al. 2008, Anderson et al. 2010) sowie bei pädiatrischen Patienten auf (Rocca et al. 2016), konnte jedoch nicht in der Frühphase einer Erkrankung bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom festgestellt werden (Planche et al. 2017c). Sie hat jedoch einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Kognition. Damjanovic et al. (2017) konnten in ihrer Studie an Patienten mit einer schubförmigen MS die hippocampale Atrophie und die Atrophie der Kerne der tiefen grauen Substanz als beste Prädiktoren für entstehende kognitive Defizite finden. Als weitere Assoziationen zur hippocampalen Atrophie zeigten verschiedene Studien Defizite in der Einspeicherung und dem Abruf von Gedächtnisinhalten (Sicotte et al. 2008), eine Assoziation des Volumenverlusts des linken Hippocampus mit Defiziten im episodischen Gedächtnis (Koenig et al. 2014) sowie des linken Hippocampus mit Einschränkungen im verbalen Gedächtnis (Sacco et al. 2015). Besonders ausgeprägt ist die Atrophie bei Patienten, die schon in jungen Jahren an einer MS erkranken, im Gegensatz zu Patienten, die erst im späteren Alter mit einer MS diagnostiziert werden (Bishop et al. 2017).

Auch zwischen den häufig bei MS Patienten vorkommenden Depressionen und der Atrophie des Hippocampus konnte ein Zusammenhang hergestellt werden. Gold et al. (2014) zeigten, dass kleinere Volumina mit depressiven Symptomen assoziiert sind. Eine weitere Studie fand eine Atrophie vor allem in der CA2-3 Region und dem Gyrus dentatus sowie höhere Cortisol Spiegel bei MS Erkrankten mit depressiven Symptomen (Gold et al. 2010).

Neben der Demyelinisierung und der Atrophie lassen sich darüber hinaus mikrostrukturelle Veränderungen in den Hippocampi von MS Patienten feststellen, die über die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie dargestellt werden können. Diese Veränderungen treten schon bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom auf und können so als ein frühes Werkzeug für die Entdeckung von neurodegenerativen Veränderungen genutzt werden und speziell Defizite im episodischen Gedächtnis nachweisen (Planche et al. 2017c).

Zusätzlich zu pathologischen strukturellen Alterationen treten bei MS Patienten auch Störungen in der strukturellen und funktionellen Konnektivität auf. Veränderungen in den Bahnen der weißen Substanz, die den Hippocampus mit anderen Regionen der grauen Substanz verbinden, führen zu einer reduzierten strukturellen Konnektivität, einer ineffizienteren Informationsverarbeitung und sind mit Gedächtnisdefiziten korreliert (Pardini et al. 2014, Llufríu et al. 2019). Hinsichtlich der funktionellen Konnektivität herrscht Uneinigkeit, ob von einer verminderten oder erhöhten Konnektivität ausgegangen werden kann. Rocca et al. (2015) fanden eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen den Hippocampi und den kortikal-subkortikalen Regionen, die mit dem T2-Läsionsvolumen, einer längeren Krankheitsdauer, der Depressionschwere sowie dem Grad der Behinderung korreliert sind. Auch bei MS Patienten mit erhaltener räumlicher Gedächtnisfunktion konnte eine reduzierte funktionelle Konnektivität des Hippocampus mit dem anterioren Gyrus cinguli, dem Thalamus und dem präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Roosendaal et al. 2010). Im Gegensatz dazu beobachteten González Torre et al. (2017) eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem Hippocampus und verschiedenen Kortexarealen auch schon bevor Defizite im episodischen Gedächtnis auftraten. Diese Veränderung wurde noch verstärkt bei reduziertem Hippocampusvolumen und wenn es zum Auftreten von Gedächtnisdefiziten kam. Ähnliche Erkenntnisse konnten auch durch Hulst et al. (2012) gewonnen werden, die eine erhöhte funktionelle Konnektivität bei Patienten mit Gedächtniseinschränkungen feststellten.

Interessant zu sehen ist, dass sich für die verschiedenen Subregionen des Hippocampus ein Unterschied in der Anfälligkeit gegenüber Schäden und pathologischen Veränderungen im Rahmen einer MS Erkrankung beobachten lässt. Pathologien in der CA1-Region und dem Subiculum treten am häufigsten auf und sind mit einem schlechteren Abschneiden in Tests des visuell-räumlichen und des verbalen Gedächtnisses korreliert (Longoni et al. 2015, Gold et al. 2010). Am ehesten ausgespart von krankhaften Veränderungen sind die CA2-Region sowie der Hilus des Gyrus dentatus (Geurts et al. 2007, Longoni et al. 2015). Papadopoulos et al. (2009) konnten eine Größenreduzierung der Neurone der CA1-Region von 17,4% sowie einen Neuronenverlust von 27% in der CA1-Region und 29,7% in der CA3-2 Region feststellen. Den Neuronenverlust in der CA3-2 Region, der im Gegensatz zu vorherigen Studienergebnissen steht, führten sie auf einen eher spezifischen pathogenen Mechanismus - und nicht so sehr auf eine generell erhöhte Anfälligkeit dieser Region zurück. Bei einer Betrachtung des Läsionsmusters im Krankheitsverlauf kann in der Frühphase der Erkrankung vor allem ein Volumenverlust im Gyrus dentatus beobachtet werden, der sich mit zunehmender Krankheitsdauer in Richtung der CA1-Region ausbreitet (Planche et al. 2018). Speziell die Atrophie der CA1-Region war in

dieser Studie mit der episodischen Gedächtnisleistung korreliert (ebd.) Insbesondere frühe Gedächtnisdefizite sind auf eine Störung des Gyrus dentatus aufgrund von mikroglialer Aktivierung zurückzuführen (Planche et al. 2017a). Gegensätzliche Beobachtungen hinsichtlich des Gyrus dentatus konnten Rocca et al. (2015) machen. Sie berichteten eine Vergrößerung des Gyrus dentatus, vor allem auf der linken Seite, die am stärksten ausgeprägt war bei der schubförmig remittierenden MS. Eine positive Korrelation konnte nachgewiesen werden mit dem T2-Läsionsvolumen, eine inverse Korrelation mit der Krankheitsdauer. Bei der schubförmig remittierenden MS zeigte die radiale Vergrößerung eine Korrelation zu einer besseren kognitiven Leistung, bei der sekundär progressiven jedoch zu einer schlechteren Leistung. Als Erklärung benennen Rocca et al. einen reaktiven Prozess im Sinne eines Kompensationsmechanismus, der durch entzündliche Vorgänge hervorgerufen wird und die funktionale Kompetenz des Hippocampus bewahren soll.

Die Auswirkungen hippocampaler pathologischer Veränderungen auf die Neurogenese wurde von Zhang et al. (2020) anhand eines Mausmodells untersucht. Die kombinierte Gabe von Cuprizone und Rapamycin führt dabei zu einer Demyelinisierung des Hippocampus, wie sie auch bei MS Patienten stattfindet. Die Demyelinisierung hatte einen Übergang der neuronalen Stammzellen von einem proliferativ-aktiven Status in einen mitotisch-passiven Status zur Folge, der eine massiv reduzierte Neurogenese bewirkte, sowie ebenfalls zu einer beeinträchtigten Bildung dendritischer Dornenfortsätze führte. Beide Prozesse konnten jedoch durch eine Remyelinisierung wieder rückgängig gemacht werden.

Im Hinblick auf die Fähigkeit zur hippocampalen Mustererkennung führten Planche et al. (2017 c) mit 19 Patienten in einem frühen Stadium der MS und 19 gesunden Kontrollprobanden eine neurokognitive Testung durch. Mithilfe des Mnemonic Similarity Task (MST) wurde ein geringerer Testwert für die Musterseparation bei der Patientenstichprobe beobachtet, woraus Planche et al. schließen, dass der Gyrus dentatus als zuständig für die Musterseparation schon in frühen Krankheitsstadien der MS in seiner Funktion gestört wird. Die Patienten zeigten jedoch eine erhöhte Tendenz zur Musterkomplettierung, was damit erklärt wurde, dass die Tendenz zur Musterkomplettierung als Gegenstück zu Defiziten in der Musterseparation aufgefasst werden kann, da diese Prozesse simultan arbeiten. Aufgrund der geringen Stichprobengröße dieser Pilotstudie ist die Interpretation schwierig und somit ist es notwendig, weitere, umfassendere Untersuchungen durchzuführen.

Eine weiterführende Untersuchung der Musterkomplettierung ist daher Gegenstand dieser Dissertation.

1.4 Fragestellungen

Bei einem Großteil der Patienten mit einer Multiplen Sklerose lassen sich kognitive Defizite und insbesondere Gedächtnisdefizite nachweisen. Der Hippocampus als wichtiger Teil des Gedächtnissystems und Ort der Musterkomplettierung zeigt eine Mitbeteiligung bei Multiple Sklerose bedingten Hirnpathologien. Ziel dieser Arbeit ist es, die hippocampale Funktion sowie speziell die Musterkomplettierung bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose zu untersuchen:

1. Zeigt sich bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose eine Störung der hippocampalen Musterkomplettierung?
2. Gibt es Korrelationen der Musterkomplettierung zum Alter, der Krankheitsdauer, dem Behinderungsgrad sowie neuropsychiatrischen Symptomen?
3. Zeigen sich Korrelationen der Leistungen der Musterkomplettierung mit der Multiplen Sklerose-assoziierten Läsionslast in der Magnetresonanztomographie?
4. Lässt sich ein modulierender Einfluss der kognitiven Reserve auf die Musterkomplettierung beobachten?

2. Material und Methoden

2.1 Probanden und Studiendesign

Nach einem positiven Ethikvotum der Ethikkommission Christian-Albrechts-Universität zu Kiel wurden im Rahmen der Studie im Zeitraum von Februar 2018 bis Dezember 2020 zwei Testpopulationen untersucht. Das Patientenkollektiv umfasste 72 Patienten, davon 21 Männer (29,17%) und 51 Frauen (70,83%), in einem Alter von 23 bis 58 Jahren. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 20 und 60 Jahren sowie ein diagnostiziertes CIS oder eine diagnostizierte Multiple Sklerose. Zu den Ausschlusskriterien zählten anderweitige neurologische Erkrankungen. Passend zum Alter und Geschlecht der Patienten wurden 72 neurologisch gesunde Kontrollprobanden ausgewählt, davon 20 Männer (27,78%) und 52 Frauen (72,22%), in einem Alter von 24 bis 59 Jahren.

Die Rekrutierung der Kontrollprobanden erfolgte mittels Aushängen, über persönliche Kontakte und Aufrufe in sozialen Netzwerken.

An zwei Terminen mit einer Woche zeitlichem Abstand dazwischen wurden nach einer umfassenden Aufklärung über Inhalt und Ablauf der Studie sowie einer schriftlichen Einverständniserklärung über die erfolgte Aufklärung sowie den Datenschutz mittels Fragebögen Daten zu Fatigue, Depression und zur kognitiven Reserve erhoben sowie verschiedene neurokognitive Tests durchgeführt. Von den Patienten wurde zusätzlich eine maximal sechs Monate alte Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahme des Gehirns in die Auswertung mit einbezogen, anhand derer die Läsionslast sowie das Gehirnvolumen bestimmt wurde. Die Kontrollprobanden erhielten mit Beendigung der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von dreißig Euro.

2.2 Neurokognitive Testung

2.2.1 Memory Image Completion Task (MIC)

Um im Rahmen der Enkodierung und dem Abruf von Informationen aus dem Gedächtnis spezifisch den Prozess der Mustervervollständigung zu messen, entwickelten Vieweg et al. 2015 den Memory Image Completion Task (MIC).

Der Test wird am Computer durchgeführt und beinhaltet fünfzehn Schwarz-Weiß-Zeichnungen von verschiedenen Innenräumen (Hollingworth und Henderson 1998), von denen fünf im ersten Lerndurchgang vom Probanden gelernt werden müssen (Küche, Bar, Esszimmer, Schlafzimmer, Bibliothek). Dafür erscheint der Name des jeweiligen Zimmers für 1 Sekunde auf dem

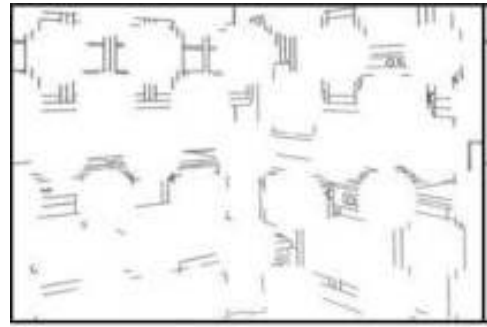
Bildschirm, gefolgt von der Zeichnung des Zimmers. Jeder Raum wird dabei drei Mal in zufälliger Weise präsentiert. Um sicherzustellen, dass die Zimmer mit den jeweiligen Bezeichnungen gelernt wurden, werden in einem zweiten Durchgang die gleichen fünf Räume gezeigt, jedoch vermischt mit fünf anderen. Nach dem Erscheinen der Zeichnung für zwei Sekunden auf dem Bildschirm kann der Proband mittels der Tastatur auswählen, ob er diesen Raum bereits kennt. Wenn dem so ist, kann er zwischen drei verschiedenen semantisch ähnlichen Namensmöglichkeiten wählen. Der Test wird erst weitergeführt, wenn es dem Probanden gelingt, jede gelernte Szene in drei aufeinanderfolgenden Durchgängen wiederzuerkennen. Im dritten Durchgang werden dem Probanden erneut die fünf originalen Räume (*Targets*) sowie fünf andere Räume (*Foils*) gezeigt - alle in vollständiger beziehungsweise inkompletter Darstellung. Dabei wurde durch ein Gitter (5x6) aus weißen Kreisen die Vollständigkeit der Zeichnungen in fünf verschiedenen Abstufungen reduziert (100%, 35%, 21%, 12%, 5%; die Prozentangaben repräsentieren den Anteil des noch sichtbaren ursprünglichen Bildes, s. Abbildung 3). Jeder Raum wird für zwei Sekunden jeweils vier Mal vollständig gezeigt (100%) und vier Mal in den vier Abstufungen (35%, 21%, 12%, 5%). Nach jedem Bild muss der Proband auswählen, welche der fünf gelernten Szenen gezeigt wurde oder ob es sich um eine neue Szene handelt (z.B. „Schlafzimmer“, „Esszimmer“, „Bar“, „Küche“, „Bibliothek“, „keines davon“). Anschließend muss der Proband einschätzen, wie sicher er sich mit der Antwort fühlt. Die Skala reicht dabei von 1 (nicht sicher) bis 5 (sehr sicher). Die Antwortzeiten im zweiten und dritten Durchgang sind nicht vorgegeben, sondern werden vom Probanden selbst bestimmt.

a)



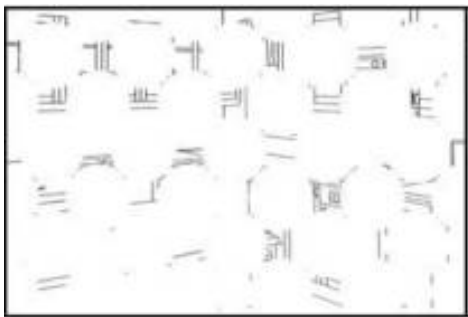
100

b)



35

c)



21

d)



12

e)



5

Abbildung 3: Memory Image Completion Task. Target „Küche“ in allen möglichen Abstufungen der Vollständigkeit (a) 100%, b) 35%, c) 21%, d) 12%, e) 5%) (nach Vieweg et al. 2015).

Im Rahmen der Auswertung wird zuerst registriert, welche der im ersten Durchgang gelernten Bilder (*Targets*) wiedererkannt und mit der korrekten Bezeichnung des Raumes versehen werden. Dies fungiert als ein Maß für die individuelle Fähigkeit zur Musterkomplettierung des Probanden und bildet den *Target-Performancescore*.

In einem zweiten Schritt wird ebenso für die neuen Bilder (*Foils*), die der Proband als unbekannt verwerfen muss, ein *Foil-Performancescore* gebildet.

Sowohl der *Target-Performancescore* als auch der *Foil-Performancescore* kann von der Mustervervollständigung abhängen (Vieweg et al. 2015). Um einen gelernten Raum auch in unvollständiger Darstellung (35%, 21%, 12%, 5%) wiederzuerkennen, braucht es den Prozess der Musterkomplettierung. Aber auch für die Identifizierung eines Stimulus als „neu“ muss mithilfe der Musterkomplettierung das gelernte Bild abgerufen werden, um es mit dem neuen Bild zu vergleichen und dieses als nicht übereinstimmend einzustufen. Vieweg et al. (2015) weisen darauf hin, dass jedoch vermutlich gleichzeitig auch der Prozess der Musterseparation benötigt wird, um das neue Bild mit dem abgerufenen Bild zu vergleichen.

In einem letzten Schritt wird für die Bestimmung einer Antworttendenz hinsichtlich der Einstufung eines Bildes als bekannt (*Target*) oder neu (*Foil*) für jede der Vollständigkeitsstufen die Differenz zwischen der *Target-Performance* und der *Foil-Performance* gebildet (*Target-Performancescore* minus *Foil-Performancescore*) und so ein *Biasscore* ermittelt. Ein positives Ergebnis (*Biasscore* > 0) kommt zustande, wenn das Abschneiden bei den *Foils* schlechter ist als bei den *Targets*, also den zuvor gelernten Bildern. Dieses Verhaltensmuster zeigt eine Tendenz dahingehend, einen neuen Stimulus fälschlicherweise als bekannt einzustufen, und wird von Vieweg et al. (2015) als eine Antworttendenz hin zur Musterkomplettierung verstanden.

Die praktische Anwendbarkeit des MIC wurde in einer Metaanalyse diskutiert (Liu et al. 2016). Darüber hinaus fand der MIC erfolgreich Anwendung in einer Fallstudie (Baker et al. 2016). Vieweg et al. (2019) bestätigten ihre Ergebnisse in einer Eye-Tracking-Studie und können darüber hinaus nun zwei kürzere Versionen des MICs mit vergleichbarer Schwierigkeit zur Verfügung stellen.

2.2.2 Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test stellt ein weit verbreitetes Screeningverfahren für die Überprüfung von Hirnfunktionsleistungen dar (Tischler und Petermann 2010), wobei vor allem die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, mentale Flexibilität, visuell-motorische Fähigkeiten (Bowie und Harvey 2006) und exekutive Funktionen (Tombaugh 2004) überprüft werden. Gerade die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutiven Funktionen weisen bei Multiple Sklerose Patienten häufig Defizite auf (Oreja-Guevara et al. 2019).

Der Test setzt sich aus zwei Teilen zusammen: Teil A und Teil B. In Teil A werden die Probanden aufgefordert, mit einem Stift 25 umkreiste Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Das gleiche gilt auch für den Teil B, nur dass nun abwechselnd Zahlen und Buchstaben verbunden werden sollen (z.B. 1, A, 2, B, 3, C, etc.). Der erste Teil prüft dabei am ehesten die visuelle Erfassung und motorische Geschwindigkeit, wohingegen sich der zweite Teil eher an höhere kortikale Funktionen, wie die mentale Flexibilität, richtet (Crowe 1998). Von Interesse ist die benötigte Zeit bis alle Zahlen/Buchstaben miteinander verbunden sind, diese stellt auch das Ergebnis dar. Der Versuchsleiter weist den Probanden darauf hin, wenn ein Fehler begangen wird, sodass der Proband diesen korrigieren kann.

2.2.3 Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

Das Ziel der BICAMS Initiative bestand darin, ein kurzes, klinisches Testwerkzeug zu empfehlen, welches auch von nicht in der Neuropsychologie ausgebildeten Neurologen oder medizinischen Fachkräften für die kognitive Testung bei MS Patienten angewendet werden kann. Zu diesem Zweck wurde ein Expertenkomitee bestehend aus sieben Neurologen und fünf Neuropsychologen gebildet, welches den Symbol Digit Modalities Test (SDMT), den California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) und den Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) empfohlen (Langdon et al. 2012).

California Verbal Learning Test-II (CVLT-II)

Der California Verbal Learning Test-II (Delis et al. 2000) ist eine aus dem Jahr 2000 stammende überarbeitete Form des ursprünglich 1987 von Delis, Kramer, Kaplan und Ober veröffentlichten California Verbal Learning Test (Delis et al. 1987). Das verbale Lernen und episodische Gedächtnis werden mittels zwei Wortlisten mit jeweils 16 Wörtern beurteilt. Dabei sind die Wörter in vier verschiedene semantische Kategorien eingeteilt. Der Proband muss nach vorherigem lautem Vorlesen der Wörter durch den Untersucher die erste Liste (Liste A) in insgesamt fünf Durchgängen wiedergeben. Daraufgehend wird die zweite Liste (Liste B) präsentiert, von der der Proband erneut so viele Wörter wie möglich wiedergeben soll. Anschließend wird im Sinne eines verzögerten Abrufs ohne erneutes Vorlesen die erste Liste abgefragt und weitere 20-25 Minuten später erneut. Für die Auswertung wurde die Anzahl der korrekt erinnerten Wörter nach jedem der Durchgänge und zusätzlich ein Gesamtwert (CVLT-Lernsumme) erfasst, der aus den Ergebnissen der fünf anfänglichen Durchgänge gebildet wird.

Als Teil der BICAMs Testreihe wurde der CVLT-II in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (Skorve et al. 2019, Maubeuge et al. 2021, Alarcón et al. 2020) sowie anhand einer Stichprobe von Multiple Sklerose Patienten validiert (Stegen et al. 2010).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der 1982 durch Aaron Smith veröffentlichte SDMT dient der Erfassung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Smith 1982), die bei Multiple Sklerose Patienten ein Hauptmerkmal der kognitiven Einschränkung darstellt (Kalb et al. 2018). Dem Patienten werden verschiedene Symbole gezeigt, die über einen Referenzschlüssel am oberen Rand des Bogens den Zahlen 1-9 zugeordnet sind. Notiert wird, wie viele Symbole der Patient innerhalb von 90 Sekunden den richtigen Zahlen zuordnen kann. Die Antworten des Patienten erfolgen mündlich und werden vom Versuchsleiter auf einem anderen Kontrollbogen abgeglichen.

Der SDMT ist in den letzten Jahren der am meisten genutzte Test für die Bewertung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS geworden (Costa et al. 2017) und ist anderen ähnlichen Tests wie dem PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) überlegen (Strober et al. 2019). Zudem weist er eine hohe Validität, Sensitivität und Spezifität auf (ebd.).

Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)

Zur Erfassung des visuell-räumlichen Gedächtnisses wird der Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) verwendet (Benedict 1997). Im Rahmen der BICAMS Testreihe wird allerdings nur die Durchführung der ersten drei Durchgänge empfohlen (Langdon et al. 2012). Dem Patienten wird in jedem der drei Lerndurchgänge für zehn Sekunden ein Blatt mit sechs geometrischen Figuren präsentiert, die anschließend aus dem Gedächtnis heraus in der korrekten Anordnung und Form aufgezeichnet werden müssen. Für die Auswertung wird für die korrekte Position sowie für die korrekte Form jeweils ein Punkt vergeben und anschließend aus allen drei Durchgängen ein Gesamtwert gebildet.

Die Validität des BVMT-R wird gestützt durch eine Assoziation zu dem Läsionsvolumen, der rechts superioren Frontalatrophie (Benedict et al. 2002) und der Weite des dritten Ventrikels (Houtchens et al. 2007).

2.2.4 Controlled Oral Word Association Task (COWAT)

Der Controlled Oral Word Association Test (COWAT) ist ein 1994 entwickelter Test zur Messung des Wortflusses (Benton et al. 1994). Innerhalb von einer Minute soll der Proband so viele Wörter wie möglich beginnend mit demselben Anfangsbuchstaben nennen. Im Deutschen werden dabei aufgrund ihrer Häufigkeit die Buchstaben P, R und W verwendet, im Gegensatz zum Englischen mit den Buchstaben F, A und S. Nicht gezählt werden Eigennamen, Zahlen oder Wörter mit demselben Wortstamm. Im Rahmen der Auswertung wird ein Gesamtwert aus den Einzelwerten der drei Buchstaben gebildet.

Für die Messung der phonematischen Wortflüssigkeit ist der COWAT der am weitesten verbreitete Test sowohl in klinischer als auch in nicht klinischer Forschung (Rodriguez-Aranda und Martinussen 2006). Ruff et al. (1996) konnten eine signifikante Retest-Reliabilität zeigen, aber beobachteten auch einen Einfluss des Bildungsstands sowie in der höchsten Bildungs-klasse einen Einfluss des Geschlechts.

2.2.5 Benton Judgement of Line Orientation Test (BJLOT)

Der BJLOT (Benton Judgement of Line Orientation Test) (Benton et al. 1978) ist ein weit verbreiteter neuropsychologischer Test zur Messung der visuell-räumlichen Wahrnehmung (Qualls 2000).

Der Test umfasst insgesamt 30 Aufgaben mit jeweils einer Aufgabe auf einer Seite. Unten auf der Seite sind zwei Linien in verschiedener räumlicher Anordnung abgebildet, die der Proband je nach Winkel einem oben auf der Seite abgebildeten Schema aus elf in einem Halbkreis angeordneten Linien zuordnen muss. Fünf Übungsaufgaben müssen absolviert werden, bevor der Test beginnt. Als richtige Antwort wird nur gewertet, wenn beide Linien den korrekten mit Ziffern markierten Linien (1-11) zugeordnet werden.

Der BJLOT zeichnet sich durch eine hohe Retest-Reliabilität (Benton et al. 1978) sowie eine gute Konstruktvalidität (Benton et al. 1978, Lindgren und Benton et al. 1980) aus.

2.3 Fragebögen

2.3.1 Fatigue Severity Scale (FSS)

Die Fatigue Severity Scale (FSS) wurde 1989 von Lauren B. Krupp zur Messung des Schweregrads der Fatigue als Symptom verschiedener chronischer Krankheiten entwickelt und anhand

von Multiple Sklerose Patienten sowie Patienten mit systemischem Lupus erythematoses validiert (Krupp et al 1989). Der Fragebogen zur Selbsteinschätzung misst die Effekte der Fatigue auf das tägliche Leben, die Motivation, die physische Aktivität, die Familie und das Sozialleben. Auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) müssen neun Aussagen von den Probanden bewertet werden. Zusätzlich zu dieser Skala beinhaltet der Fragebogen ebenfalls eine visuelle Analogskala. Der Proband wird aufgefordert die Schwere der Fatigue der letzten zwei Wochen mittels eines Kreuzes auf der Skala zu kennzeichnen, sodass aus den sich ergebenden Werten ein Mittelwert gebildet werden kann.

Ein Mittelwert von ≥ 4 ist hinweisend auf eine Fatigue (Valko et. al 2008), in anderen Studien wird ein Mittelwert von ≥ 5 als Grenzwert festgesetzt (Lerdal et. al 2005). Die Fatigue Severity Scale wurde in zahlreichen Ländern und an vielen verschiedenen Bevölkerungsgruppen validiert (Armutlu et al. 2007, Rosti-Otajärvi et al. 2017, Gavrilov et al. 2018).

2.3.2 Becks Depression Inventar II (BDI-II)

Ursprünglich 1961 von Beck et al. entwickelt stellt das Becks Depression Inventar ein häufig verwendetes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik dar. Die hier angewandte deutsche Version beruht auf der revidierten Form BDI-II (Beck et al. 1996), die an Depressionskriterien des DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association angepasst wurde (Hautzinger et al. 1995). In 21 Kategorien (Bsp.: Traurigkeit, Versagensgefühle, Selbstablehnung, Interessensverlust etc.) stehen vier Antwortmöglichkeiten mit jeweils null bis drei Punkten zur Verfügung, die den Schweregrad der Symptome widerspiegeln. Der Patient wird aufgefordert, die zutreffendsten Aussagen anzukreuzen, abhängig davon wie er sich in den letzten zwei Wochen gefühlt hat. Dabei sind auch Mehrfachantworten möglich.

Die Werte werden addiert und mit entsprechenden Grenzwerten verglichen. Ein Gesamtwert von ≤ 11 zeigt keine Anzeichen einer Depression, ein Wert von 12-19 weist auf eine schwache Depression hin, ein Wert von 20-26 auf eine mäßige Depression und ein Wert von >26 auf eine starke Depression (Beck et al. 1996).

Sowohl in klinischen als auch in nicht-klinischen Stichproben konnten eine gute Reliabilität und Validität für den BDI gezeigt werden (Kuehner et al. 2006).

2.3.3 Edinburgh Handedness Inventory

Der Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) bewertet die Dominanz der rechten oder linken Hand anhand von zehn verschiedenen alltäglichen Aufgaben. Der Proband gibt an, welche Hand er für diese Aufgabe bevorzugt und setzt einen Haken in die rechte Spalte (rechte Hand) oder linke Spalte (linke Hand). Zwei Haken werden gesetzt, wenn die Präferenz für eine Hand so stark ist, dass nie die andere Hand genutzt wird, außer auf ausdrückliches Verlangen. Wenn beide Hände genutzt werden, folgt ein Eintrag in beide Spalten. Bei den verschiedenen Elementen handelt es sich um: Schreiben, Zeichnen, Werfen, Schere, Zahnbürste, Messer (ohne Gabel), Löffel, Besen (obere Hand), Streichholz anzünden (Streichholz), Schachtel öffnen (Deckel). Für die Ermittlung des Gesamtwerts wird mithilfe folgender Formel ein Lateralitätsquotient berechnet:

$$H = \frac{\text{Summe der rechten Spalte} - \text{Summe der linken Spalte}}{\text{Summe aller Antworten}}$$

Der Quotient kann Werte von -100 (alle Tätigkeiten werden mit links ausgeführt) bis +100 (alle Tätigkeiten werden mit rechts ausgeführt) annehmen.

Liegt der Wert über +40 wird eine Rechtshändigkeit angenommen, liegt er unter -40 wird eine Linkshändigkeit angenommen. Bei Werten, die dazwischen liegen, liegt eine Beidhändigkeit vor.

Oldfield selbst weist darauf hin, dass der Edinburgh Handedness Inventory als Screeninginstrument zu sehen ist und bei Forschungsarbeiten, bei denen die Händigkeit eine entscheidende Rolle spielt, nicht als ausreichendes Messinstrument angewendet werden kann (Oldfield 1971).

2.3.4 Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)

Nucci et al. (2012) entwickelten den Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq), um eine Bestimmung der kognitiven Reserve durch Erfassung von verschiedenen demografischen Daten und Informationen eines Individuums während seines Erwachsenenlebens möglich zu machen. Im ersten Teil des Fragebogens werden allgemeine Daten zur Person erfasst, der zweite Teil ist in drei Kategorien gegliedert: CRI-Schule, CRI-Arbeit und CRI-Freizeit.

In der Kategorie CRI-Schule wird jedes abgeschlossene Schuljahr mit einem Punkt bewertet, wobei wiederholte Schuljahre nur mit einem halben Punkt einberechnet werden. Bei absolvierten Fort- oder Weiterbildungskursen über mindestens ein halbes Jahr wird ein halber Punkt addiert. Im Hinblick auf das Arbeitsleben wird erfasst, wie lange die Person in welchen Berufen tätig war. Berücksichtigt werden jedoch nur Beschäftigungen gegen Bezahlung und mit einer

Minstdauer von einem Jahr. Diese sind dabei je nach getragener Verantwortung und den gestellten kognitiven Anforderungen in fünf Kategorien unterteilt. Die Arbeitsjahre werden zudem immer auf die nächsten fünf Jahre aufgerundet. Im Bereich Freizeit werden wöchentliche, monatliche, jährliche und regelmäßige Freizeitaktivitäten betrachtet. Dabei werden nicht nur typische Freizeitaktivitäten wie Bücherlesen oder Kino- und Konzertbesuche erfasst, sondern auch z.B. das Autofahren oder das Verwalten eines Bankkontos. Unterschieden wird, ob die Aktivität weniger oder gleich zweimal in der Woche/im Monat/ im Jahr („nie/selten“) oder dreimal oder mehr („häufig/immer“) ausgeführt wird. Zusätzlich erfolgt bei häufigen Aktivitäten die Bestimmung der Dauer in Jahren, wie lange diese Aktivität bereits ausgeführt wird, jedoch beginnt der Betrachtungszeitraum dabei erst ab dem 18. Lebensjahr. Eine Aufrundung erfolgt erneut auf die nächsten fünf Jahre.

Durch die Anwendung eines linearen Modells können die Rohwerte der drei Kategorien alterskorrigiert werden, sodass ein Vergleich verschiedener Altersgruppen möglich ist. Der Gesamtwert des CRIq bildet sich als Mittelwert aus den Werten der drei Unterkategorien und kann in fünf Stufen eingeteilt werden: niedrig (<70), mittel-niedrig (70-84), mittel (85-114), mittel-hoch (115-130) und hoch (>130).

Nucci et al. (2012) beobachteten in ihrer Stichprobe, dass der CRIq ein verlässliches Werkzeug zur Messung der kognitiven Reserve ist und als kurzer und einfach zu handhabender Fragebogen gut in standardmäßige Testungen eingebaut werden kann.

2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.4.1 MRT-Protokoll

Die Magnetresonanztomographie (MRT) Aufnahmen wurden im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) durchgeführt. Verwendet wurden der 1,5-Tesla Philips Achieva Scanner (Philips Healthcare) und der 3-Tesla Philips Achieva Scanner (Philipps Healthcare). Die Läsionslast wurde anhand von FLAIR-Sequenzen (Fast Fluid Attenuated Inversion Recovery, echo time (TE)=337 ms; repetition time (TR)= 8000 ms; inversion time (TI)= 2400 ms; matrix= 576 mm x 576 mm x 250; voxel size= 0,4 x 0,4 x 1,2 mm; flip angle= 90°) und DIR-Sequenzen (Double Inversion Recovery, TE= 258 ms; TR= 2800 ms; matrix= 320 mm x 320 mm x 260; voxel size= 0,78 x 0,78 x 1,0 mm; flip angle= 90°) ermittelt. Die Bestimmung des Gehirnvolumens erfolgte anhand von 3D T1-Sequenzen (TE= 3,7 ms; TR= 8,2 ms; matrix= 240 mm x 240 mm x 140; voxel size= 1 x 1 x 1 mm; flip angle= 8°).

2.4.2 Auswertung der MRT-Aufnahmen

Die Auswertungen wurden ausschließlich anhand maximal sechs Monate alter MRTs durchgeführt, um einen Zusammenhang der kognitiven Leistung zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Läsionslast zu untersuchen. Mit einbezogen in die Auswertung der Läsionen wurden 46 von 72 Patienten, in die Auswertung des Gehirnvolumens 37 von 72 Patienten. Die restlichen Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da bei ihnen entweder kein bis zu sechs Monate altes MRT vorlag oder die notwendigen Sequenzen fehlten.

Für den Import und das Aufbereiten der MRT-Aufnahmen wurde das Programm XNAT (Version 1.7) verwendet. Die Lokalisation der Läsionen erfolgte manuell, die anschließende Berechnung des Läsionsvolumens erfolgte durch das Programm ITK-Snap (Version 3.8, 2019). Sowohl die Einzelvolumina wurden berechnet als auch ein Gesamtläsionsvolumen gebildet. Erfasst wurden die Anzahl der Läsionen und das Läsionsvolumen in verschiedenen Gehirnarealen: periventrikulär, frontal juxtakortikal/ subkortikal, parietal juxtakortikal/ subkortikal, temporal juxtakortikal/ subkortikal, cerebellär, occipital und hippocampal.

Für die Bestimmung des Gehirnvolumens wurde das Programm SPM12 (Version 12, 2020) verwendet. Nach der Segmentierung der grauen und weißen Substanz und des Liquors erhält man einen Wert für das gesamte intrakranielle Volumen (graue und weiße Substanz plus Liquor) sowie einen Wert für das Hirnvolumen (nur graue und weiße Substanz). Das korrigierte Hirnvolumen ($\text{korrigiertes Hirnvolumen} = \frac{\text{Hirnvolumen}}{\text{intrakranielles Volumen}}$) bietet die Möglichkeit der Berücksichtigung der individuellen Kopfgrößen.

2.5 Statistische Analyse

Die Probandendaten und Messwerte wurden systematisch mit Microsoft Office Excel 2007 erfasst und mithilfe von IBM SPSS Statistics 26 statistisch ausgewertet. Neben den Messwerten wurden das Alter, das Geschlecht (männlich/weiblich), der EDSS-Wert, die Verlaufsform (schubförmig remittierend/ primär progredient/ sekundär progredient/ CIS), die Gehstrecke, die MS spezifische Medikation (keine/ Natalizumab/ Interferone/ Ocrelizumab/ Teriflunomid/ Cortison/ Dimethylfumarat/ Glatirameracetat), die Vorerkrankungen und die Händigkeit (rechts/ links/ beidhändig) dokumentiert. Nach dem zentralen Grenzwertsatz wird bei der vorliegenden Stichprobengröße von einer Normalverteilung ausgegangen und es wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen bestimmt. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde bei einem Signifikanzniveau von 5% mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt, wobei Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen durch die Korrelation nach Pearson

beschrieben wurden. Für den Vergleich des Geschlechts wurde der Fisher-Test und für den Vergleich der Händigkeit der Chi²-Test verwendet. Bei zwei erwarteten Zellhäufigkeiten <5 im Chi²-Test kann es bei der Interpretation der Ergebnisse zu Ungenauigkeiten kommen. Um der Alphafehlerkumulierung durch multiples Testen entgegenzuwirken, wurde für die neurokognitiven Tests und die Untergruppen des MICs (gelernte Bilder, neue Bilder, Antworttendenzen) die Bonferroni-Holm-Korrektur angewendet.

Die Einteilung der Patientenkohorte in kognitiv beeinträchtigt und nicht kognitiv beeinträchtigt erfolgte anhand der Testergebnisse der neurokognitiven Tests. Als kognitiv beeinträchtigt wurde eingestuft, wer in mindestens zwei der neurokognitiven Tests mindestens 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Kontrollgruppe lag.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Merkmale

Die Stichprobe der Patienten umfasste 72 Personen, davon 21 Männer (29,17%) und 51 Frauen (70,83%), in einem Alter von $36,94 \pm 9,15$ Jahren. Für eine Übersicht der Verlaufsformen der MS und der Therapiearten in der Patientenkohorte siehe Tabelle 2 und 3.

Tabelle 2: Übersicht der Verlaufsformen der Multiplen Sklerose in der Patientenkohorte

Verlaufsform	Anzahl der Patienten (Prozent)
CIS	5 (6,94%)
Schubförmig remittierende MS	61 (84,72%)
Primär progrediente MS	2 (2,78%)
Sekundär chronisch progrediente MS	1 (1,39%)
Unbekannt	3 (4,16%)

CIS: klinisch isoliertes Syndrom, MS: Multiple Sklerose

Tabelle 3: Übersicht der Therapiearten der Multiplen Sklerose in der Patientenkohorte

Therapie	Anzahl der Patienten (Prozent)
Ocrelizumab	17 (23,61%)
Teriflunomid	1 (1,39%)
Interferone	4 (5,56%)
Tecfidera	10 (13,89%)
Cortison	2 (2,78%)
Glatirameracetat	1 (1,39%)
Keine	25 (34,72%)
Unbekannt	8 (11,11%)

Die Kontrollgruppe beinhaltete ebenfalls 72 Personen, davon 20 Männer (27,78%) und 52 Frauen (72,22%), in einem Alter von $36,94 \pm 9,88$ Jahren. Bezüglich des Geschlechts, des Alters und der Händigkeit unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (p (Alter)=1, p (Geschlecht)= 1, p (Händigkeit)= 0,726).

Die mittels Fragebogen erfasste Fatigue war in der Patientenkohorte stärker ausgeprägt (Mittelwert $4,48 \pm 1,47$) als in der Kontrollkohorte (Mittelwert $3,06 \pm 1,21$), sodass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden konnte ($p < 0,001$, $t = 6,343$). Auch die depressiven Symptome waren in der Patientenkohorte häufiger vertreten (Mittelwert $10,07 \pm 6,96$) als in der Kontrollgruppe (Mittelwert $4,57 \pm 5,53$, $p < 0,001$, $t = 5,25$), wobei zwei Patienten unter einer starken Depression litten (2,78%), fünf unter einer mäßigen (6,94%) und 17 Patienten Symptome einer schwachen Depression aufwiesen (23,61%). Achtundvierzig Patienten zeigten keine Zeichen einer Depression (66,67%). Die Kontrollkohorte wies mit einem Mittelwert von $106,22 \pm 10,18$ eine signifikant höhere kognitive Reserve als die Patientenkohorte mit einem Mittelwert von $101,83 \pm 10,37$ auf ($p = 0,011$, $t = 2,563$). Für eine Übersicht der demografischen und klinischen Parameter siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht der demografischen und klinischen Parameter der Patienten- und Kontrollkohorte

	Patienten (n=72)	Kontrollen (n=72)	p-Wert	t-Wert
Alter in Jahren (SD)	36,94 (9,15)	36,94 (9,879)	p=1,000	t=0,000
Geschlecht (m:w)	21:51 (29,17%:70,83%)	20:52 (27,78%:72,22%)	p=1,000	
Händigkeit (re:li:beidhändig)	59:8:5 (81,94%:11,11%:6,94%)	62:7:3 (86,11%:9,72%:4,17%)	p=0,726	
Erkrankungsdauer in Jahren (SD)	7 (7,7)			
EDSS (SD)	2,3 (1,9)			
Fatigue (SD)	4,48 (1,47)	3,06 (1,21)	p<0,001*	t=-6,343
Depression (BDI) (SD)	10,07 (6,96)	4,57 (5,53)	p<0,001*	t=-5,25
CRIq (SD)	101, 83 (10,37)	106,22 (10,18)	p=0,011*	t=2,563

SD: Standardabweichung, BDI: Becks Depression Inventar, EDSS: Expanded Disability Status Scale; CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire; *signifikant

3.2 MIC (Musterkomplettierungstest)

3.2.1 Vergleich Patienten-/ Kontrollkohorte

Die Patienten erzielten im MIC keine signifikant schlechteren Ergebnisse als die Kontrollkohorte, demnach lässt sich auf Seiten der Patienten keine globale Einschränkung der Musterkomplettierung feststellen.

Der *Biasscore* zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten. Jedoch konnte - im Gegensatz zur Kontrollkohorte - ein negativer *Biasscore* in der Patientenkohorte für die Bilder in der 35%igen, 21%igen und 5%igen Darstellung festgestellt werden, also eine Tendenz hin zur Musterseparation.

Der *Target-Performancescore* zeigte sich für die Targets in den unvollständigen Darstellungen bis auf die 21%ige Darstellung ($t=2,658$, $p=0,009$) nicht signifikant erniedrigt, die Patienten konnten dementsprechend auch unvollständige Bilder als bekannt wiedererkennen und zuordnen.

Ähnlich verhielt es sich mit den *Foils* -den neuen, unbekannten Bildern. Zwischen der Patienten- und Kontrollkohorte wurde kein signifikanter Unterschied in den unvollständigen Darstellungen beobachtet. Die Foils wurden demnach nicht häufiger fälschlicherweise als bereits bekanntes Bild zugeordnet (für eine Übersicht s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte

Vollständigkeit der Darstellun- gen	Patienten (n=72)	Kontrollen (n=72)	p-Wert	t-Wert
<i>Target-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,95 (0,09)	0,98 (0,04)	$p=0,008^*$	$t=2,695$
35% (SD)	0,9 (0,13)	0,93 (0,06)	$p=0,044$	$t=2,04$
21% (SD)	0,83 (0,17)	0,89 (0,09)	$p=0,009^*$	$t=2,658$
12% (SD)	0,71 (0,18)	0,75 (0,14)	$p=0,074$	$t=1,8$
5% (SD)	0,86 (0,21)	0,9 (0,16)	$p=0,218$	$t=1,238$
<i>Foil-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,98 (0,04)	0,99 (0,02)	$p=0,028$	$t=2,224$
35% (SD)	0,92 (0,12)	0,93 (0,1)	$p=0,4$	$t=0,844$
21% (SD)	0,85 (0,18)	0,87 (0,18)	$p=0,446$	$t=0,765$
12% (SD)	0,78 (0,21)	0,82 (0,17)	$p=0,168$	$t=1,387$
5% (SD)	0,88 (0,19)	0,87 (0,26)	$p=0,799$	$t=-0,255$
<i>Biasscore</i>				
100% (SD)	-0,03 (0,09)	-0,02 (0,04)	$p=0,13$	$t=1,527$
35% (SD)	-0,02 (0,15)	0,002 (0,1)	$p=0,353$	$t=0,932$
21% (SD)	-0,02 (0,19)	0,02 (0,18)	$p=0,229$	$t=1,208$
12% (SD)	-0,07 (0,23)	-0,07 (0,17)	$p=0,916$	$t=0,105$
5% (SD)	-0,01 (0,31)	0,34 (0,34)	$p=0,382$	$t=0,708$

SD: Standardabweichung; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

3.2.2 Unterteilung in kognitiv beeinträchtigte und nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten

Für eine genauere Betrachtung der Patienten, die bereits kognitive Einschränkungen aufwiesen, wurde die Patientenkohorte in kognitiv beeinträchtigt und nicht kognitiv beeinträchtigt aufgeteilt. Als kognitiv beeinträchtigt galten Patienten, die in mindestens zwei der neurokognitiven Tests mindestens 1,5 Standardabweichungen unterhalb der Kontrollgruppe lagen. Achtunddreißig Patienten konnten so als kognitiv beeinträchtigt eingestuft werden, 34 Patienten als nicht kognitiv beeinträchtigt.

Die kognitiv beeinträchtigten Patienten unterschieden sich von den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten durch ein höheres Alter, eine längere Erkrankungsdauer und einen höheren Behinderungsgrad (EDSS). Hinsichtlich der Bildgebung wiesen die kognitiv beeinträchtigten Patienten ein höheres Gesamtläsionsvolumen sowie ein niedrigeres Hirnvolumen auf. Auch eine höhere hippocampale Läsionslast konnte beobachtet werden, jedoch ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zu den nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten (für eine Übersicht s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht der demografischen und klinischen Parameter der kognitiv beeinträchtigten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten

	Kognitiv beeinträchtigte Patienten (n=38)	Nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten (n=34)	p-Wert	t-Wert
Alter in Jahren (SD)	40,00 (9,49)	33,53 (7,5)	p=0,002*	t=-3,183
Erkrankungsdauer in Jahren (SD)	9,3 (8,71)	4,39 (5,33)	p=0,005*	t=-2,904
EDSS	3,03 (2,05)	1,37 (1,29)	p<0,001*	t=-3,97
CRIq	101,18 (11,65)	102,56 (8,85)	p=0,578	t=0,559
Fatigue (SD)	4,71 (1,48)	4,23 (1,43)	p=0,168	t=-1,393
Depression (BDI) (SD)	10,71 (6,66)	9,35 (7,31)	p=0,412	t=-0,824
Gesamtläsionsvolumen in mL (SD)	10,61 (15,04)	1,58 (1,98)	p=0,005*	t=-3,09
Hippocampale Läsionslast in mL (SD)	0,01 (0,04)	0,001 (0,007)	p=0,177	t=-1,382
Korrig. Hirnvolumen in mL (SD)	0,76 (0,08)	0,82 (0,05)	p=0,005*	t=3,027

SD: Standardabweichung, CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire, EDSS: Expanded Disability Status Scale, BDI: Becks Depression Inventar, *signifikant

Vergleich kognitiv beeinträchtigte/ nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten

Die kognitiv beeinträchtigten Patienten zeigten im Vergleich zu den nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten signifikant schlechtere Leistungen bei der Musterkomplettierung.

Der *Target-Performancescore* zeigte sich für alle Vollständigkeitsstufen bis auf die 5%ige Darstellung signifikant erniedrigt (s. Abbildung 4a).

Ähnlich verhielt es sich mit den *Foils*. Diese wurden in den unvollständigen Darstellungen häufiger fälschlicherweise als bereits bekanntes Bild zugeordnet. Lediglich in der unvollständigsten Darstellung (5%) zeigten die kognitiv beeinträchtigten Patienten sogar ein besseres Ergebnis (s. Abbildung 4b).

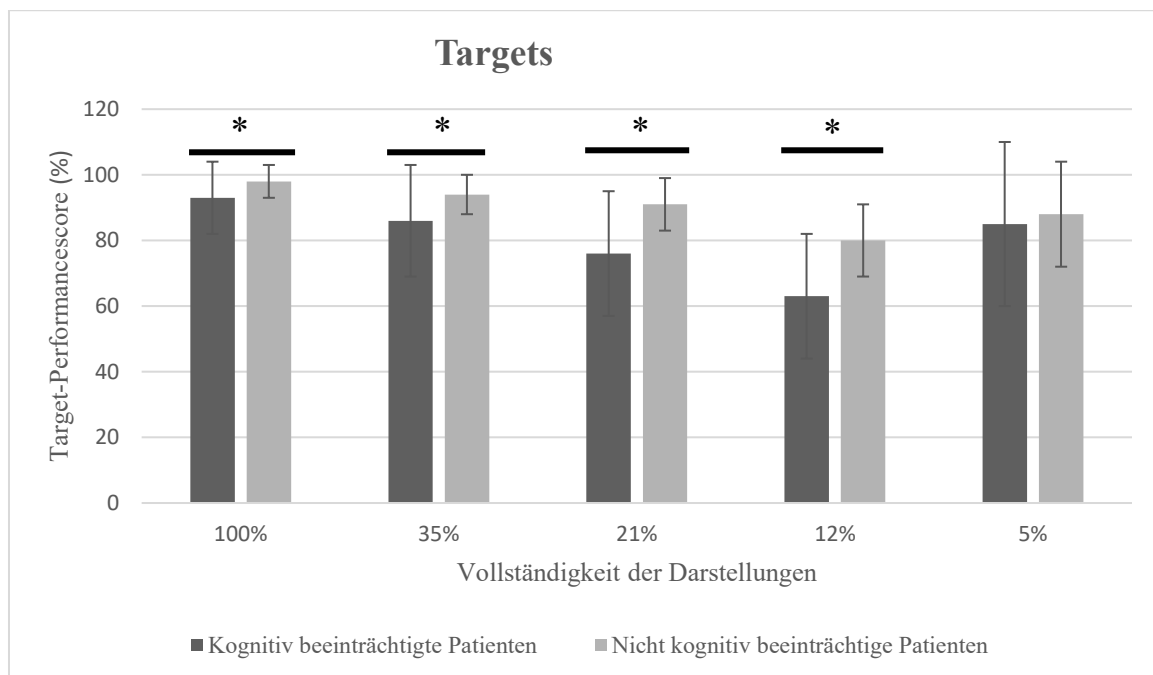
Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte beim *Biasscore* festgestellt werden. Die kognitiv beeinträchtigten Patienten zeigten im Vergleich zu den nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten allerdings einen negativen *Biasscore* bei der 21%igen und 5%igen Darstellung und somit eher eine Antworttendenz hin zu einer vermehrten Musterseparation (s. Abbildung 4c, für eine Übersicht der p-Werte s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten

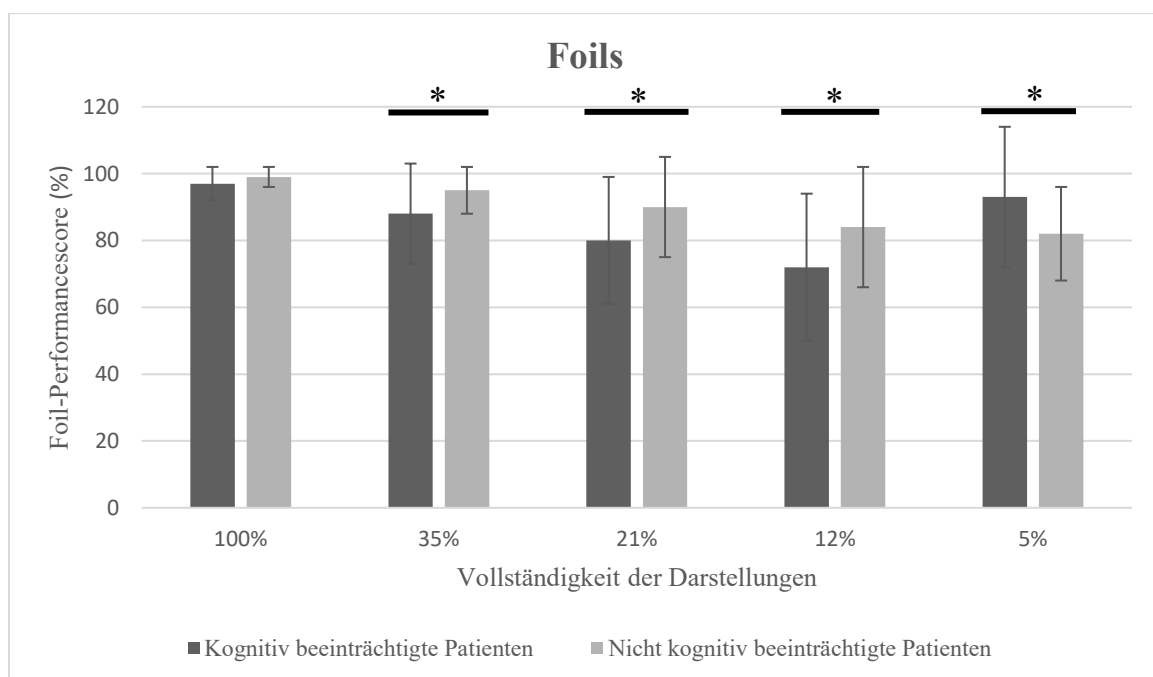
Vollständigkeit der Darstellun- gen	Kognitiv beein- trächtigte Pati- enten (n=38)	Nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten (n=34)	p-Wert	t-Wert
<i>Target-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,93 (0,11)	0,98 (0,05)	p=0,014*	t=2,534
35% (SD)	0,86 (0,17)	0,94 (0,06)	p=0,01*	t=2,685
21% (SD)	0,76 (0,19)	0,91 (0,08)	p<0,001*	t=4,192
12% (SD)	0,63 (0,19)	0,8 (0,11)	p<0,001*	t=4,714
5% (SD)	0,85 (0,25)	0,88 (0,16)	p=0,496	t=0,685
<i>Foil-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,97 (0,05)	0,99 (0,03)	p=0,113	t=1,61
35% (SD)	0,88 (0,15)	0,95 (0,07)	p=0,008*	t=2,743
21% (SD)	0,8 (0,19)	0,9 (0,15)	p=0,012*	t=2,324
12% (SD)	0,72 (0,22)	0,84 (0,18)	p=0,021*	t=2,355
5% (SD)	0,93 (0,21)	0,82 (0,14)	p=0,009*	t=-2,668
<i>Biasscore</i>				
100% (SD)	-0,04 (0,1)	-0,01 (0,06)	p=0,111	t=1,616
35% (SD)	-0,02 (0,2)	-0,01 (0,06)	p=0,866	t=0,17
21% (SD)	-0,1 (0,24)	0,01 (0,15)	p=0,4	t=0,846
12% (SD)	-0,1 (0,24)	-0,04 (0,2)	p=0,292	t=1,061
5% (SD)	-0,08 (0,37)	0,06 (0,21)	p=0,041	t=2,089

SD: Standardabweichung; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

a)



b)



c)

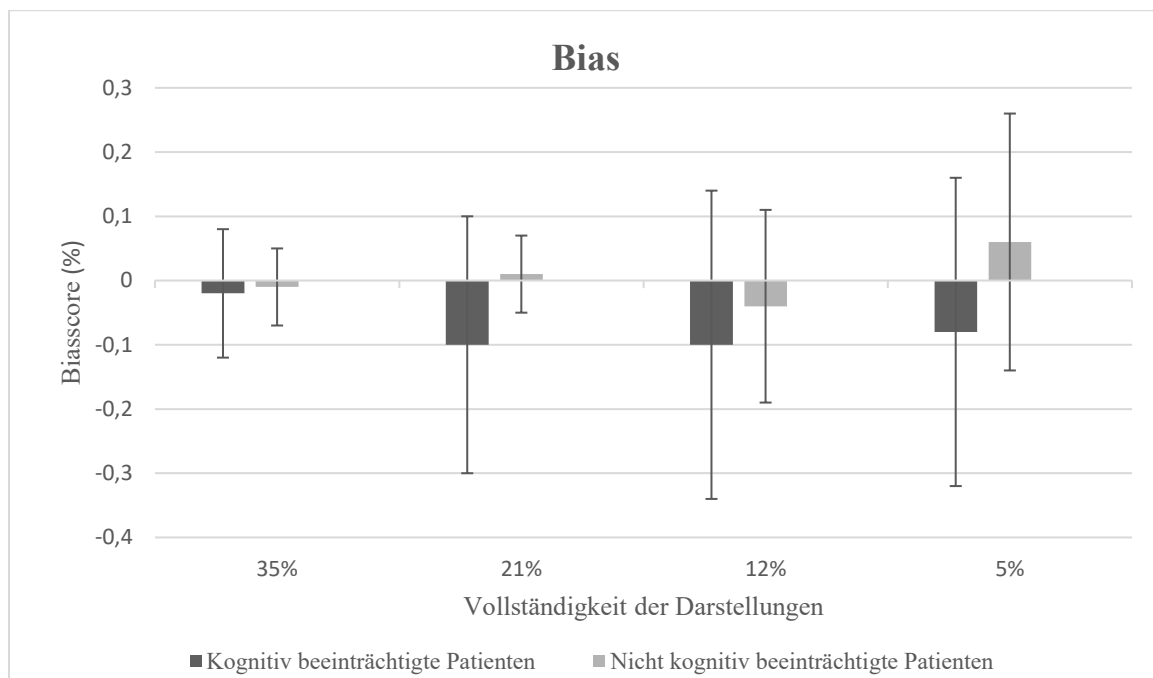


Abbildung 4: Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten mit Standardabweichungen a) *Target-Performancescore*; b) *Foil-Performancescore*; c) *Biasscore*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Vergleich kognitiv beeinträchtigte Patienten/ angepasste Kontrollgruppe

Für einen Vergleich der Mittelwerte der kognitiv beeinträchtigten Patienten mit einer Kontrollgruppe wurden aus der gesamten Kontrollkohorte 38 Kontrollprobanden passend nach Alter und Geschlecht zu den kognitiv beeinträchtigten Patienten ausgesucht (angepasste Kontrollgruppe).

Auch im Vergleich mit dieser Kontrollgruppe zeigte sich ein signifikant schlechteres Abschneiden der Patienten beim Wiedererkennen der *Targets* für die Darstellungen bei 100%, ($p=0,012$, $t=2,617$), 21% ($p=0,002$, $t=3,23$) und 12% ($p=0,003$, $t=3,049$), was eine Einschränkung der Musterkomplettierung andeutet (s. Abbildung 5a).

Im Gegensatz dazu stellte sich das Zuordnen der *Foils* als neue, unbekannte Bilder - für das auch die Musterseparation benötigt wird - in den inkompletten Darstellungen (35%, 21%, 12%, 5%) als nicht signifikant schlechter dar (s. Abbildung 5b).

In der Antworttendenz (*Biasscore*) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, allerdings konnte bei der niedrigsten Vollständigkeitsstufe (5%) ein negativer *Biasscore* und somit eine Tendenz der kognitiv beeinträchtigten Patienten hin zur

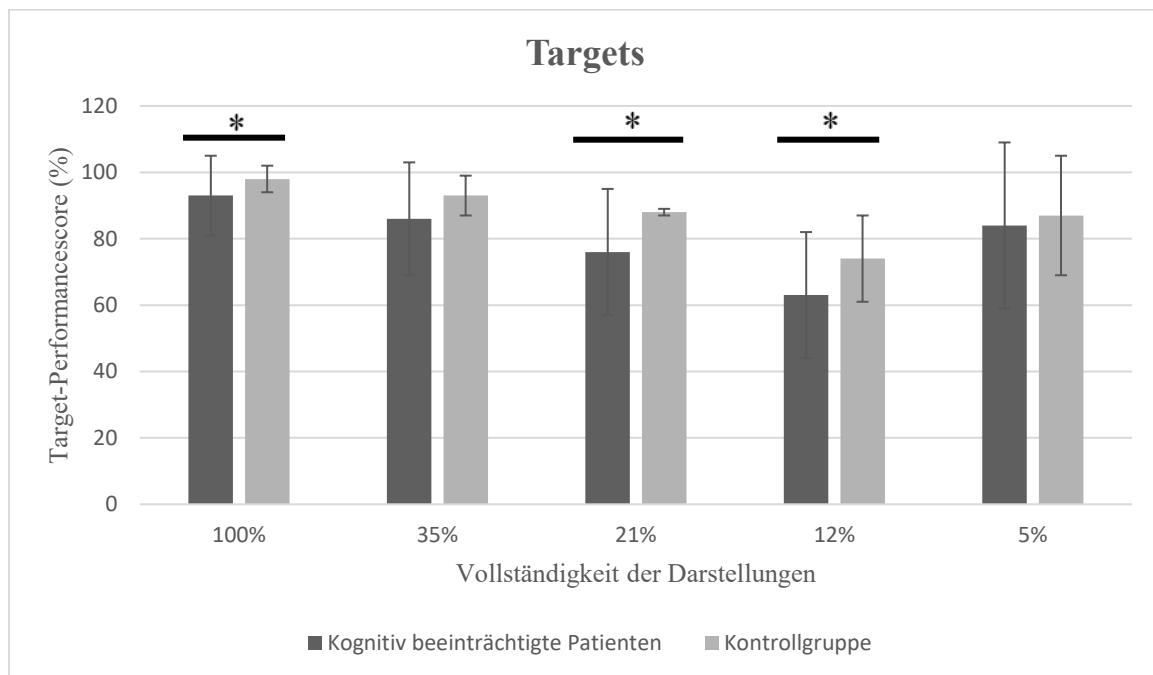
Musterseparation erkannt werden. Die Kontrollgruppe zeigte dagegen mit einem positiven *Biasscore* eher eine Tendenz zur Musterkomplettierung (s. Abbildung 5c, für eine Übersicht s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und der angepassten Kontrollgruppe

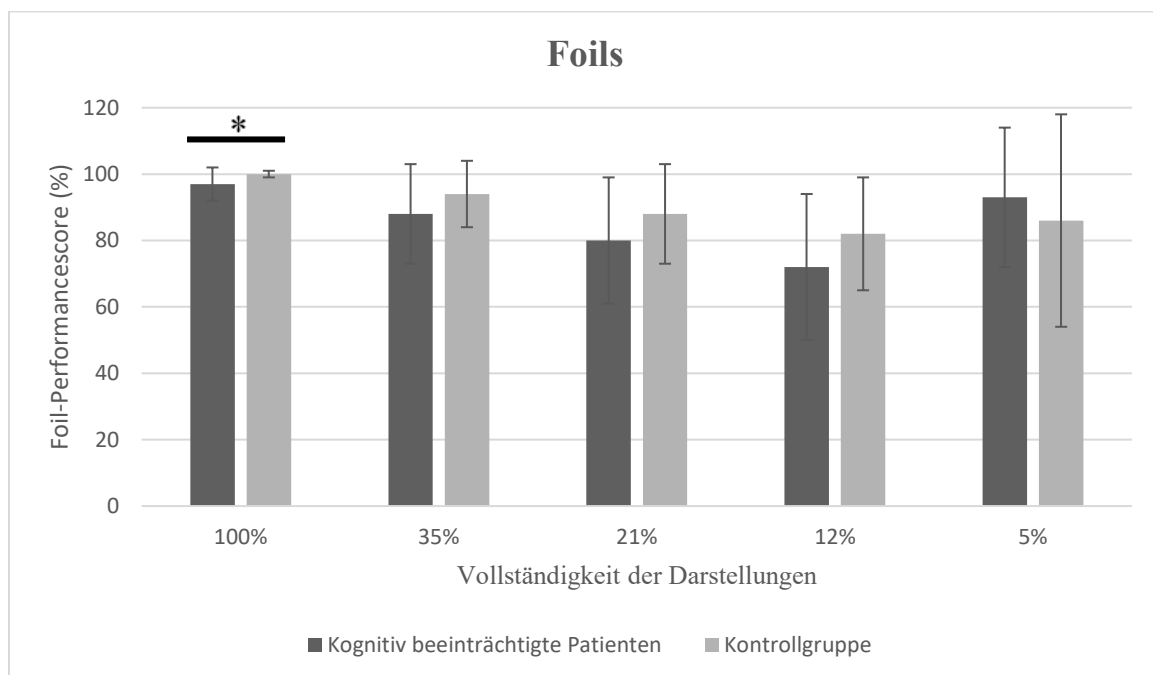
Vollständigkeit der Darstellun- gen	Kognitiv beein- trächtigte Pati- enten (n=38)	Kontrollgruppe (n=38)	p-Wert	t-Wert
<i>Target-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,93 (0,12)	0,98 (0,04)	p=0,012*	t=2,617
35% (SD)	0,86 (0,17)	0,93 (0,06)	p=0,027	t=2,279
21% (SD)	0,76 (0,19)	0,88 (0,1)	p=0,002*	t=3,23
12% (SD)	0,63 (0,19)	0,74 (0,13)	p=0,003*	t=3,049
5% (SD)	0,84 (0,25)	0,87 (0,18)	p=0,62	t=0,498
<i>Foil-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,97 (0,05)	1 (0,01)	p=0,008*	t=2,776
35% (SD)	0,88 (0,15)	0,94 (0,1)	p=0,066	t=1,866
21% (SD)	0,8 (0,19)	0,88 (0,15)	p=0,036	t=2,133
12% (SD)	0,72 (0,22)	0,82 (0,17)	p=0,045	t=2,045
5% (SD)	0,93 (0,21)	0,86 (0,32)	p=0,292	t=-1,061
<i>Biasscore</i>				
100% (SD)	-0,04 (0,1)	-0,02 (0,04)	p=0,192	t=1,318
35% (SD)	-0,02 (0,2)	-0,01 (0,1)	p=0,732	t=0,344
21% (SD)	-0,03 (0,22)	-0,01 (0,16)	p=0,508	t=0,664
12% (SD)	-0,1 (0,24)	-0,08 (0,15)	p=0,666	t=0,434
5% (SD)	-0,08 (0,37)	0,01 (0,42)	p=0,325	t=0,991

SD: Standardabweichung; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

a)



b)



c)

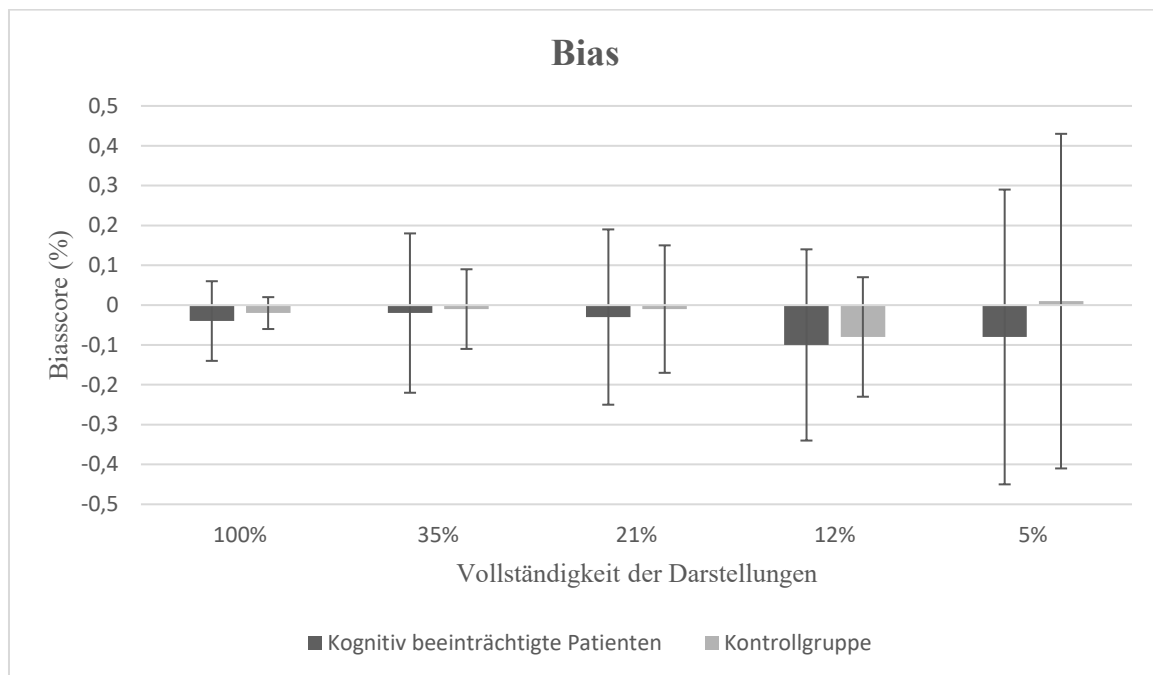


Abbildung 5: Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei kognitiv beeinträchtigten Patienten und der angepassten Kontrollgruppe mit Standardabweichungen. a) *Target-Performance-score*; b) *Foil-Performancescore*; c) *Biasscore*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Vergleich nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten/ angepasste Kontrollgruppe

Die nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten wiesen im Vergleich zur angepassten Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede im MIC auf (s. Abbildung 6a und b).

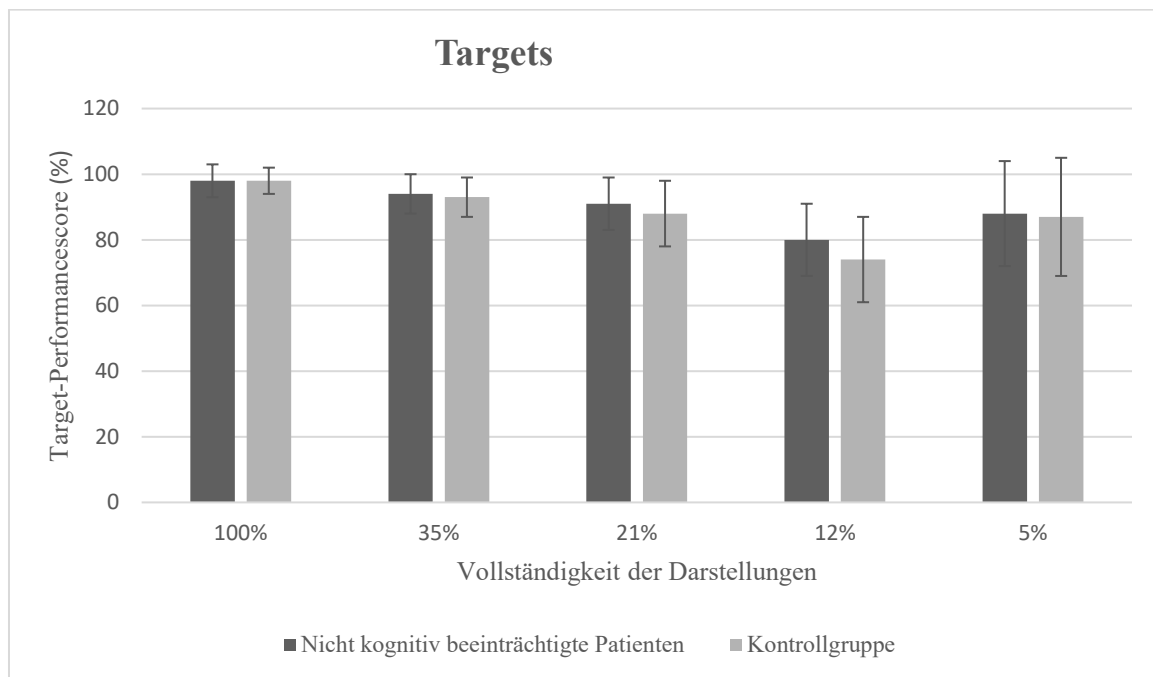
Der *Biasscore* ergab ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, eine unterschiedliche Antworttendenz hin zu Musterkomplettierung oder -separation konnte also nicht festgestellt werden (s. Abbildung 6c, für eine Übersicht s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten und der angepassten Kontrollgruppe

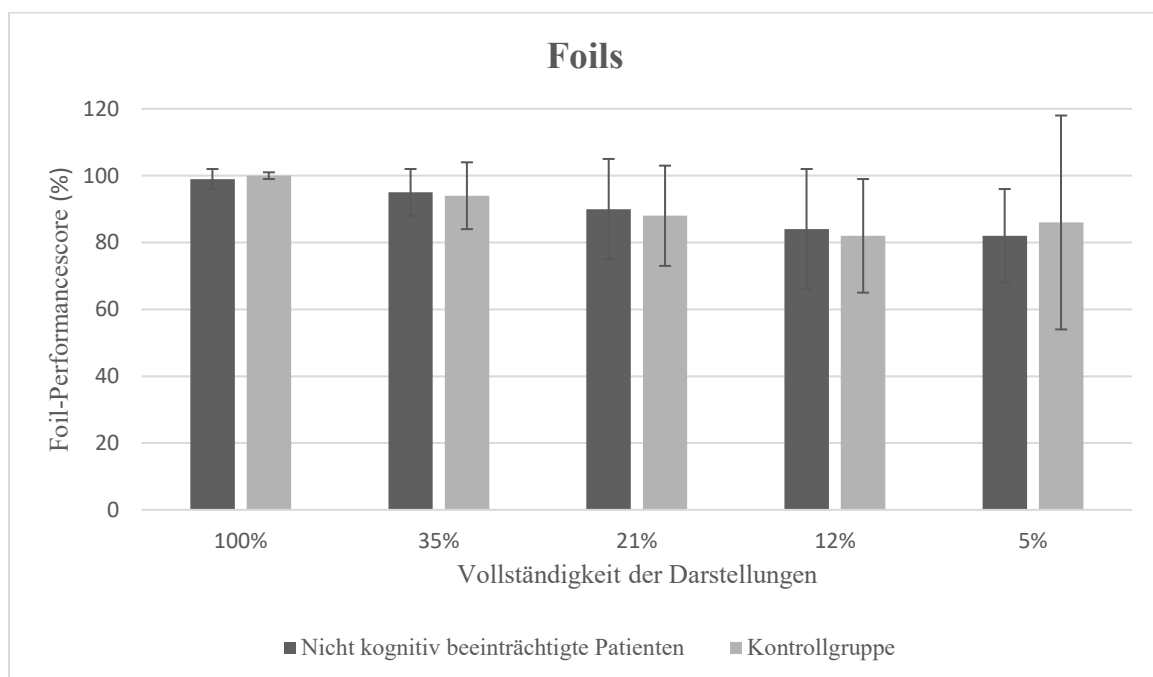
Vollständig- keit der Dar- stellungen	Nicht kognitiv beeinträchtigte Patienten (n=34)	Kontrollgruppe (n=38)	p-Wert	t-Wert
<i>Target-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,98 (0,05)	0,98 (0,04)	p=0,989	t=0,014
35% (SD)	0,94 (0,06)	0,93 (0,06)	p=0,434	t=-0,787
21% (SD)	0,91 (0,08)	0,88 (0,1)	p=0,168	t=-1,392
12% (SD)	0,8 (0,11)	0,74 (0,13)	p=0,061	t=-1,904
5% (SD)	0,88 (0,16)	0,87 (0,18)	p=0,829	t=-0,216
<i>Foil-Performancescore</i>				
100% (SD)	0,99 (0,03)	1 (0,01)	p=0,12	t=1,585
35% (SD)	0,95 (0,07)	0,94 (0,1)	p=0,373	t=-0,896
21% (SD)	0,9 (0,15)	0,88 (0,15)	p=0,545	t=-0,608
12% (SD)	0,84 (0,18)	0,82 (0,17)	p=0,671	t=-0,426
5% (SD)	0,82 (0,14)	0,86 (0,32)	p=0,411	t=0,828
<i>Biasscore</i>				
100% (SD)	-0,01 (0,06)	-0,02 (0,04)	p=0,494	t=-0,687
35% (SD)	-0,01 (0,06)	0 (0,1)	p=0,747	t=0,323
21% (SD)	0 (0,15)	0 (0,16)	p=0,816	t=-0,233
12% (SD)	-0,04 (0,2)	-0,08 (0,15)	p=0,388	t=-0,869
5% (SD)	0,06 (0,21)	0,01 (0,42)	p=0,48	t=-0,71

SD: Standardabweichung; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

a)



b)



c)

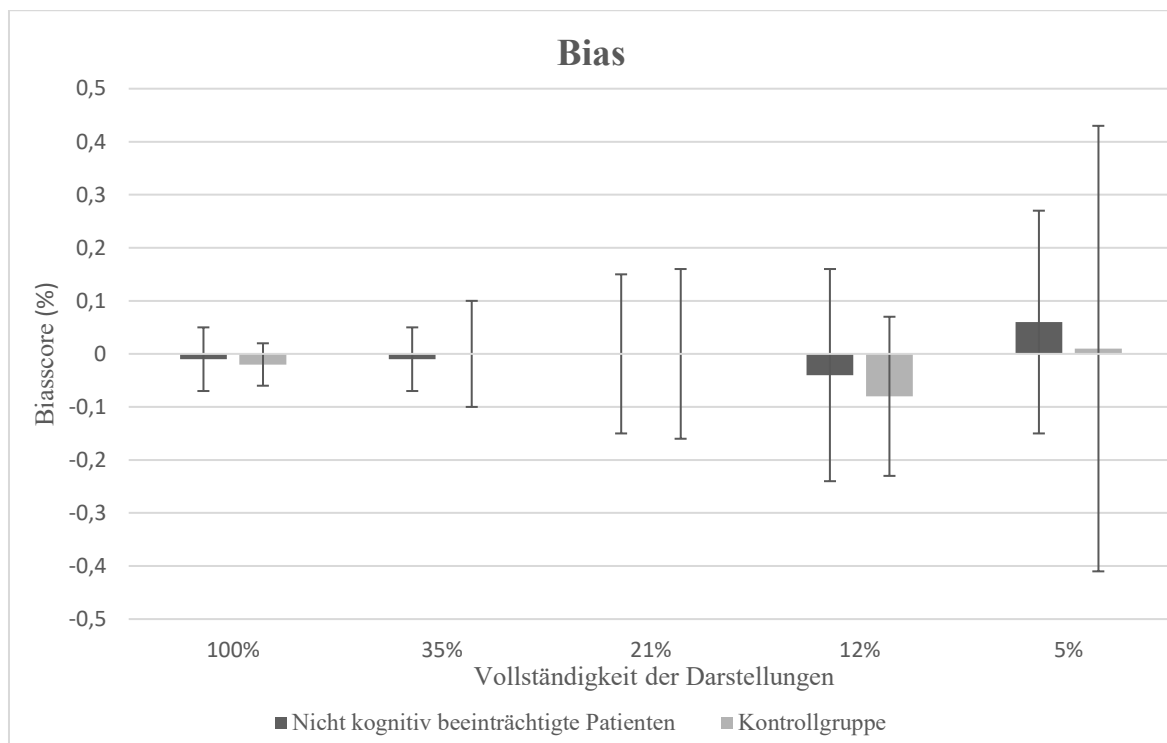


Abbildung 6: Ergebnisse des Memory Image Completion Tasks (MIC) bei nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten und der Kontrollgruppe mit Standardabweichungen. a) *Target-Performancescore*; b) *Foil-Performancescore*; c) *Biasscore*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

3.3 Neurokognitive Tests

Für alle untersuchten Gehirnfunktionen, wie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, dem verbalen und episodischen Gedächtnis sowie der mentalen Flexibilität, konnte bei der Patientenkohorte ein schlechteres Abschneiden im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Eine Reduzierung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konnte anhand des SDMT ($p < 0,001$, $t = 4,528$) gezeigt werden. Auch in den anderen Tests der BICAMS-Testbatterie, wie dem BVMT-R ($p = 0,003$, $t = 3,065$) und dem CVLT-II mit der Lernsumme ($p < 0,001$, $t = 5,138$), dem 1. verzögerten Abruf (CVLT-II-VWF1; $p = 0,002$, $t = 3,087$) sowie dem 2. verzögerten Abruf (CVLT-II-VWF2; $p < 0,001$, $t = 4,115$) wiesen die Patienten Einschränkungen sowohl im verbalen und episodischen als auch im visuell-räumlichen Gedächtnis auf. Signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollkohorte fanden sich darüber hinaus bei beiden Durchgängen des TMT (A und B) (TMT A: $p < 0,001$, $t = 5,211$; TMT B: $p < 0,001$, $t = 3,917$) und im COWAT ($p < 0,001$, $t = 3,459$), mit defizitären Leistungen der Patientenkohorte in der Wortflüssigkeit sowie in exekutiven Funktionen, der mentalen Flexibilität und in visuell-

motorischen Fähigkeiten. Auch der BJLOT, als Messinstrument für die räumlich-visuelle Wahrnehmung, zeigte nach der Bonferroni-Holm-Korrektur einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ($p=0,038$, $t=2,095$) (für eine Übersicht s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht der Ergebnisse der neurokognitiven Tests der Patienten- und Kontrollkohorte

	Patienten (n=72)	Kontrollen (n=72)	p-Wert	t-Wert
SDMT (SD)	55,5 (12,12)	63,99 (10,29)	$p<0,001^*$	$t=4,528$
CVLT-II-Lernsumme (SD)	57,99 (12,16)	66,29 (6,35)	$p<0,001$	$t=5,138$
CVLT-II-VWF1 (SD)	12,96 (3,21)	14,36 (2,14)	$p=0,002^*$	$t=3,087$
CVLT-II-VWF2 (SD)	13,15 (3,3)	14,94 (1,67)	$p<0,001^*$	$t=4,115$
BVMT-R (SD)	25,71 (7,56)	29,15 (5,81)	$p=0,003^*$	$t=3,065$
TMT-A (SD)	32,99 (13,29)	23,65 (7,39)	$p<0,001^*$	$t=-5,211$
TMT-B (SD)	75,08 (33,75)	55,85 (24,09)	$p<0,001^*$	$t=-3,917$
BJLOT (SD)	25,33 (4,65)	26,79 (3,65)	$p=0,038^*$	$t=2,095$
COWAT (SD)	33,44 (11,36)	39,47 (9,47)	$p<0,001^*$	$t=3,459$

SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digital Modalities Test; CVLT-II: California Verbal Learning Test II; CVLT-II-VWF1: 1. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests; CVLT-II-VWF2: 2. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; TMT-A: Trail Making Test Teil A; TMT-B: Trail Making Test Teil B; BJLOT: Benton Judgement of Line Orientation Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

3.4 Korrelationen des MIC mit klinischen Parametern

Korrelation mit der Krankheitsdauer

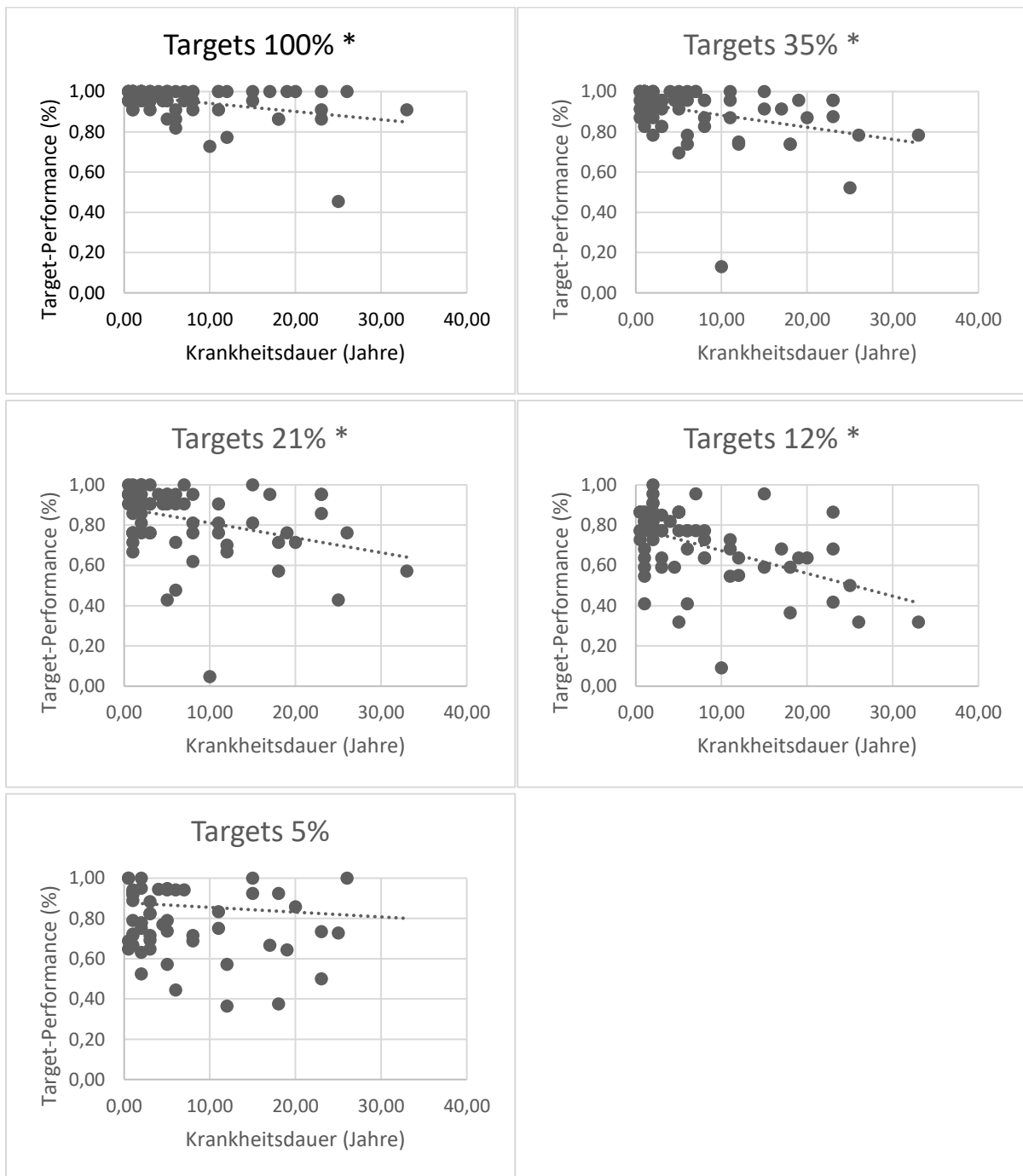
Bei der Betrachtung des Zusammenhangs der Krankheitsdauer mit den Parametern des MIC zeigten sich bei längerer Krankheitsdauer signifikant schlechtere Ergebnisse im Wiedererkennen der *Targets* bei 100% ($p=0,001$, $r=-0,372$), 35% ($p=0,003$, $r=-0,346$), 21% ($p=0,004$, $r=-0,339$) und 12% ($p<0,001$, $r=-0,491$) (s. Abbildung 7a).

Das korrekte Zuordnen der *Foils* als unbekannte Bilder hingegen wies keine signifikante negative Korrelation mit der Krankheitsdauer auf. Allerdings konnte bei den 5%igen Darstellungen eine positive Korrelation beobachtet werden ($p=0,028$, $r=0,261$) (s. Abbildung 7b).

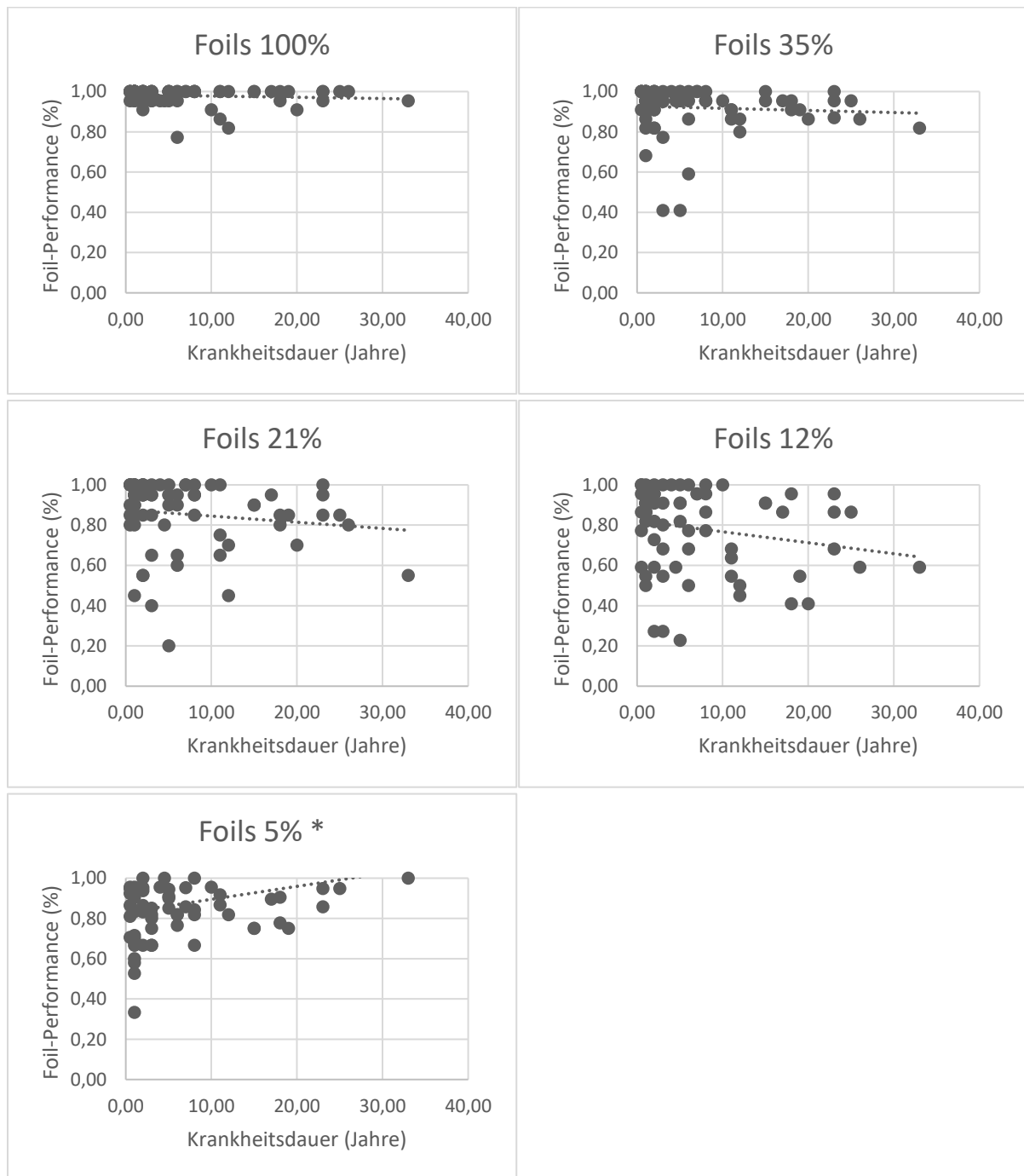
Der *Biasscore* zeigte bei 100% ($p=0,007$, $r=-0,318$) und 35% ($p=0,031$, $r=-0,256$) eine signifikante negative Korrelation mit der Krankheitsdauer. Auch der *Biasscore* für die anderen Vollständigkeitsstufen (21%, 12%, 5%) war negativ mit der Krankheitsdauer korreliert, was eine Tendenz zur Musterseparation bei längerer Krankheitsdauer andeutet (s. Abbildung 7c).

Zusammenfassend lässt sich demnach mit längerer Krankheitsdauer eine Einschränkung der Musterkomplettierung, jedoch nicht der Musterseparation beobachten, sowie eine generelle Antworttendenz hin zur Musterseparation.

a)



b)



c)

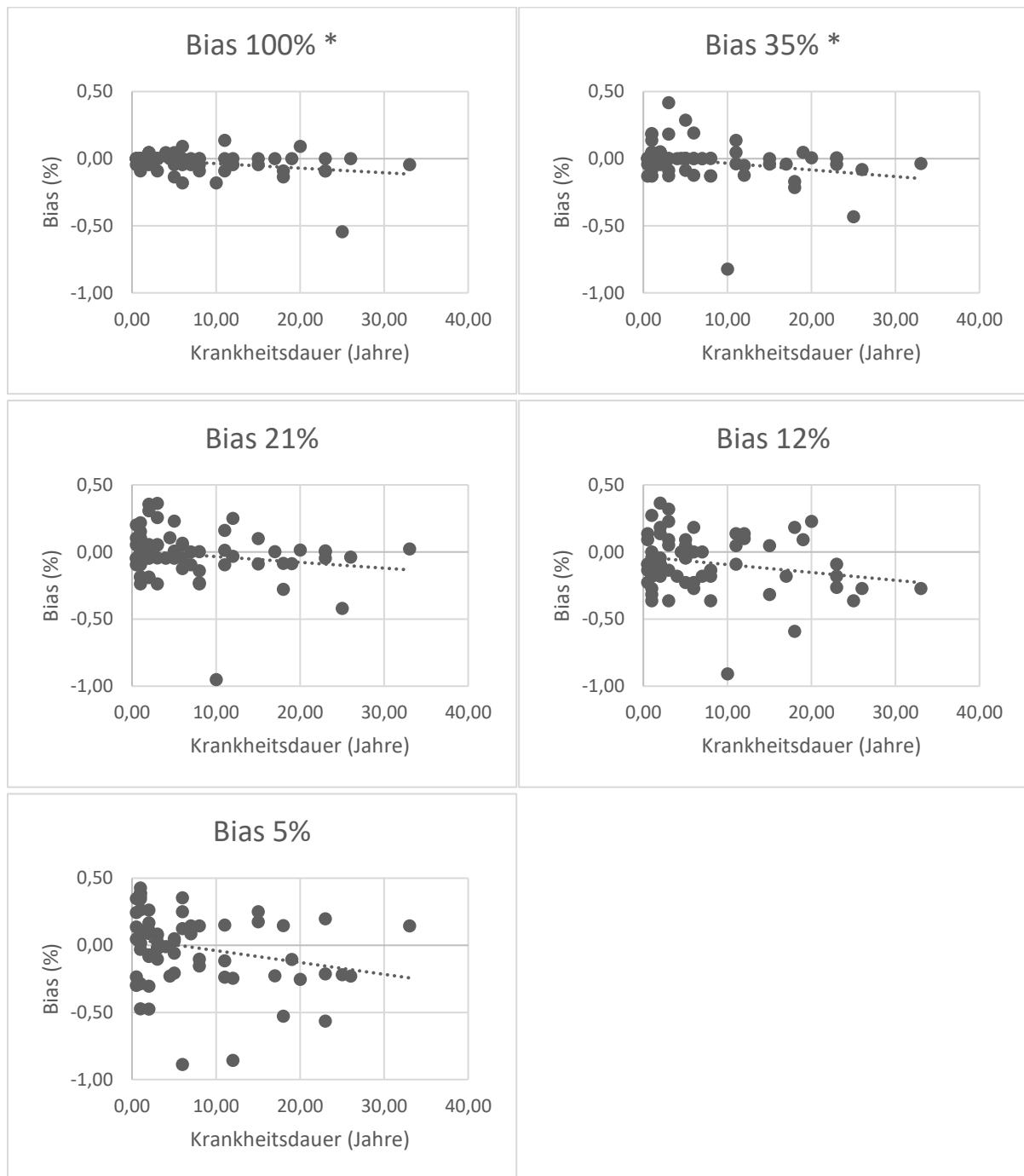


Abbildung 7: Korrelationen der Krankheitsdauer mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte. a) *Targets*; b) *Foils* c) *Bias*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Korrelation mit dem Behinderungsgrad

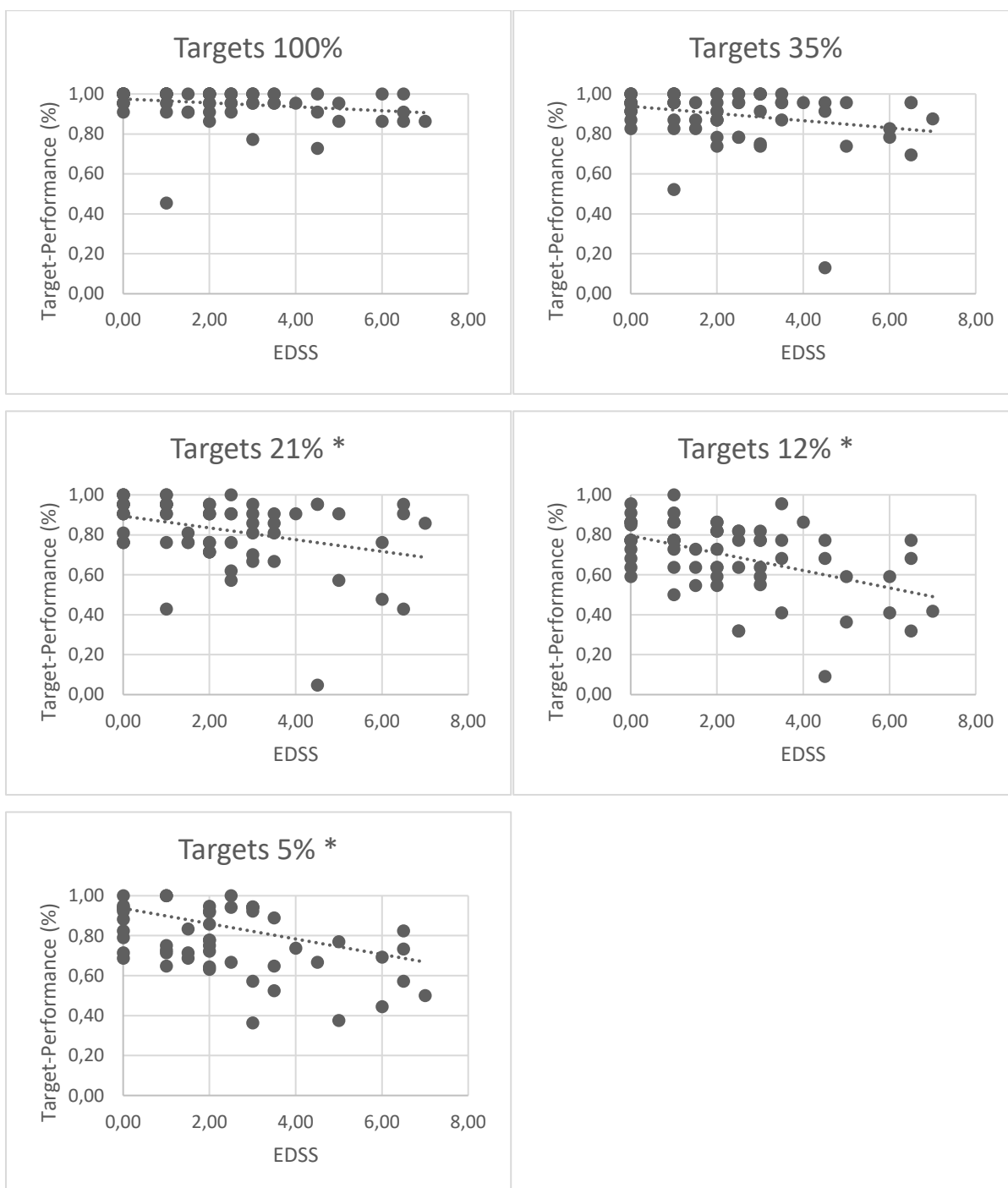
Leicht unterschiedlich präsentierten sich dahingegen die Korrelationen des Behinderungsgrads, gemessen anhand der EDSS, mit den verschiedenen Parametern des MIC.

Bei einem höheren Behinderungsgrad stellten sich signifikant schlechtere Ergebnisse der Musterkomplettierung im *Target-Performancescore* bei 21% ($p=0,006$, $r=-0,333$), 12% ($p<0,001$, $r=-0,467$) und 5% ($p<0,001$, $r=-0,346$) dar (s. Abbildung 8a).

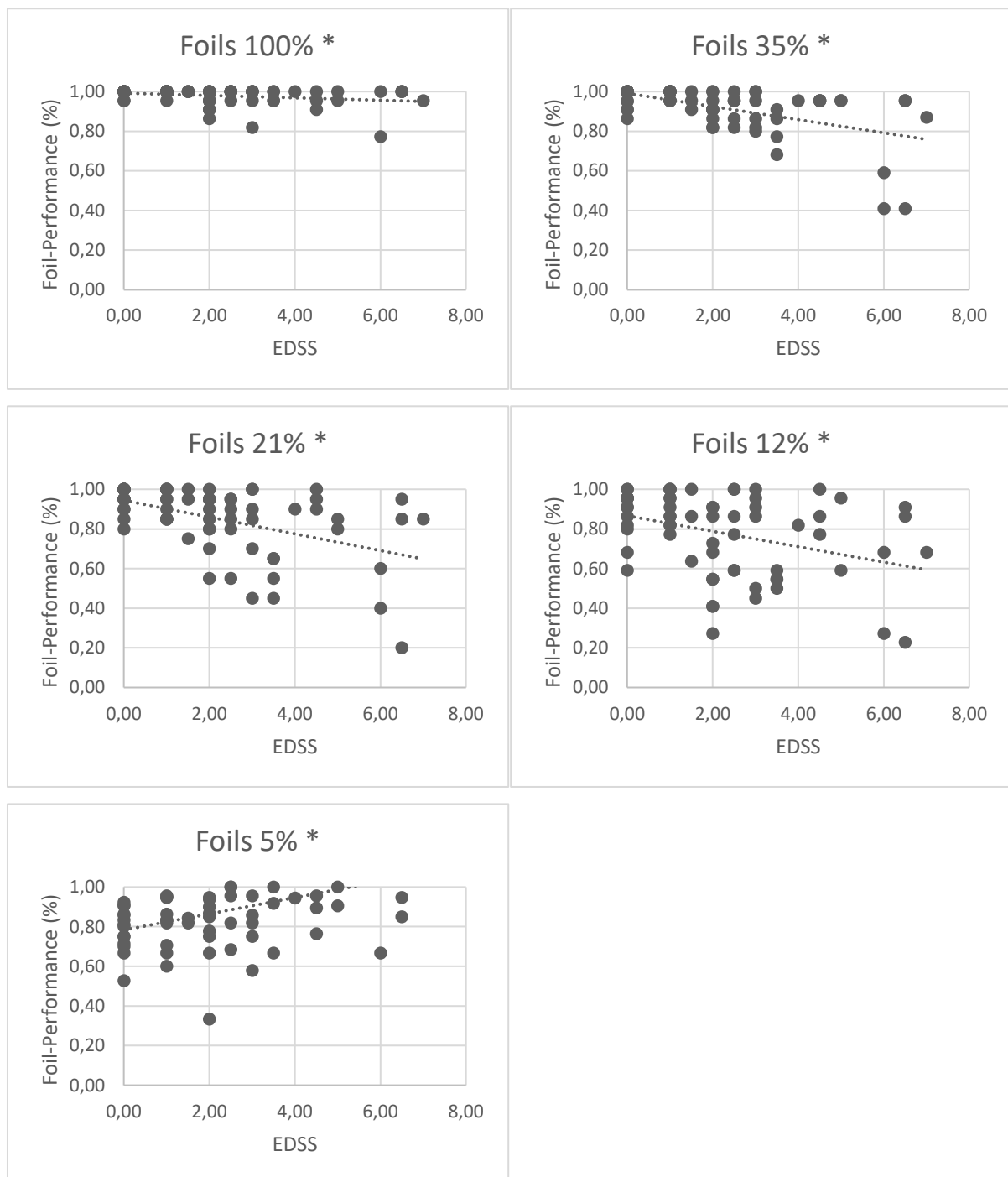
Auch der *Foil-Performancescore* zeigte negative Korrelationen mit dem Behinderungsgrad (100%: $p=0,035$, $r=-0,26$; 35%: $p=0,0000$ $p<0,00105$, $r=-0,527$; 21%: $p<0,001$, $r=-0,471$; 12%: $p=0,003$, $r=-0,362$). Bei der 5%igen Darstellung zeigte sich dahingegen eine positive Korrelation ($p<0,001$, $r=0,399$) (s. Abbildung 8b).

Für die Antworttendenzen konnte eine signifikant negative Korrelation bei den 5%igen Darstellungen hin zu einer Tendenz zur Musterseparation gefunden werden ($p<0,001$, $r=-0,468$) (s. Abbildung 8c).

a)



b)



c)

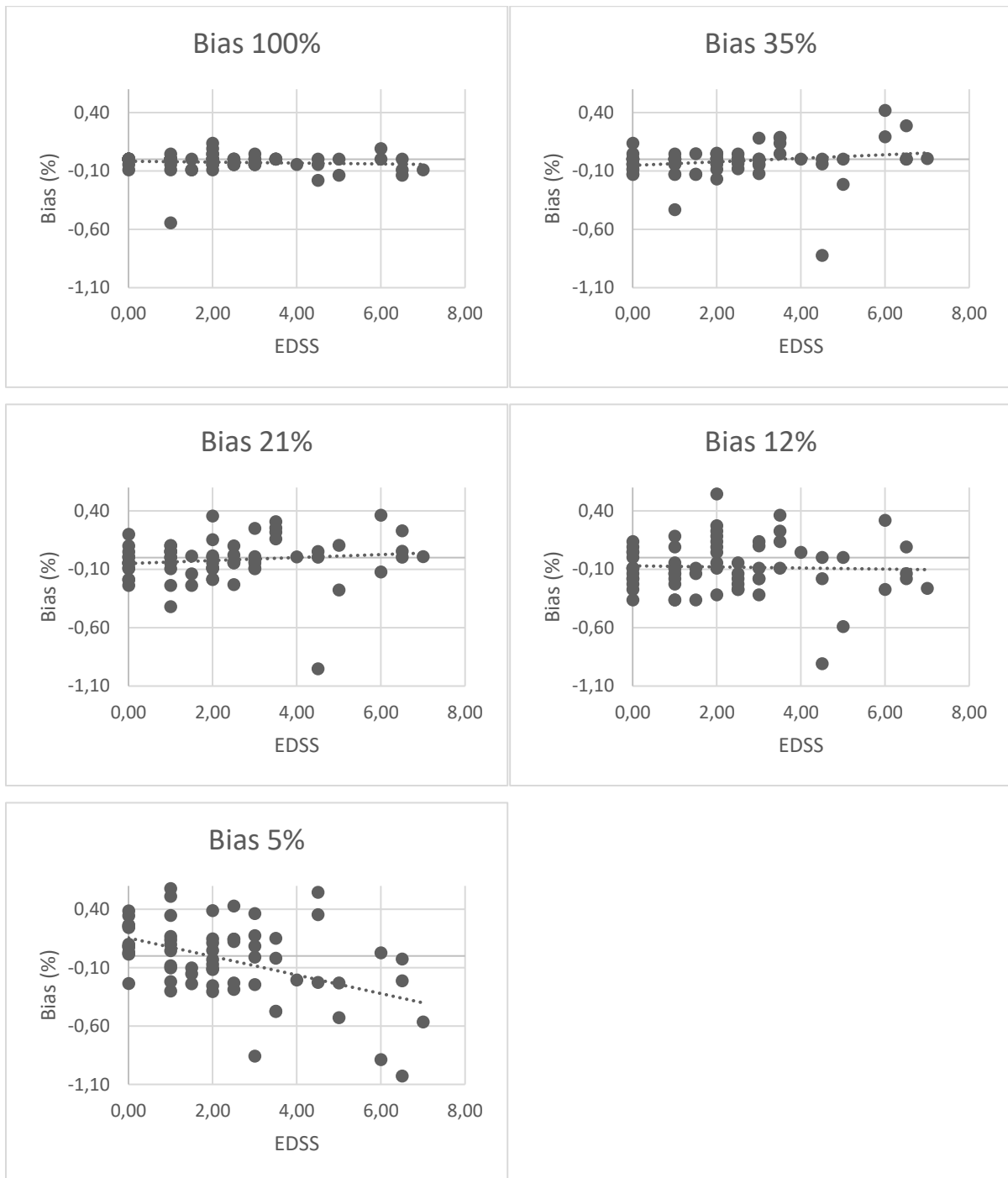


Abbildung 8: Korrelationen des Behinderungsgrads (EDSS) mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte. a) *Targets*; b) *Foils* c) *Bias*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Korrelation mit dem Alter

Bei höherem Alter der Patienten zeigte sich ein schlechteres Abschneiden sowohl im *Target-* als auch im *Foil-Performancescore* (s. Abbildung 9a und b). Bereits bekannte Bilder konnten schlechter wiedererkannt werden und neue Bilder wurden seltener als unbekannt verworfen. Demnach lässt sich ein negativer Einfluss des Alters auf die Musterkomplettierung und -separation beobachten.

Hinsichtlich des *Biasscores* konnte keine signifikante Korrelation des Alters mit einer Antworttendenz festgestellt werden, jedoch zeigte sich - im Vergleich zu den Kontrollprobanden - bei der niedrigsten Vollständigkeitsstufe (5%) mit einer stärkeren negativen Korrelation bei höherem Alter eine stärkere Tendenz hin zur Musterseparation (s. Abbildung 10).

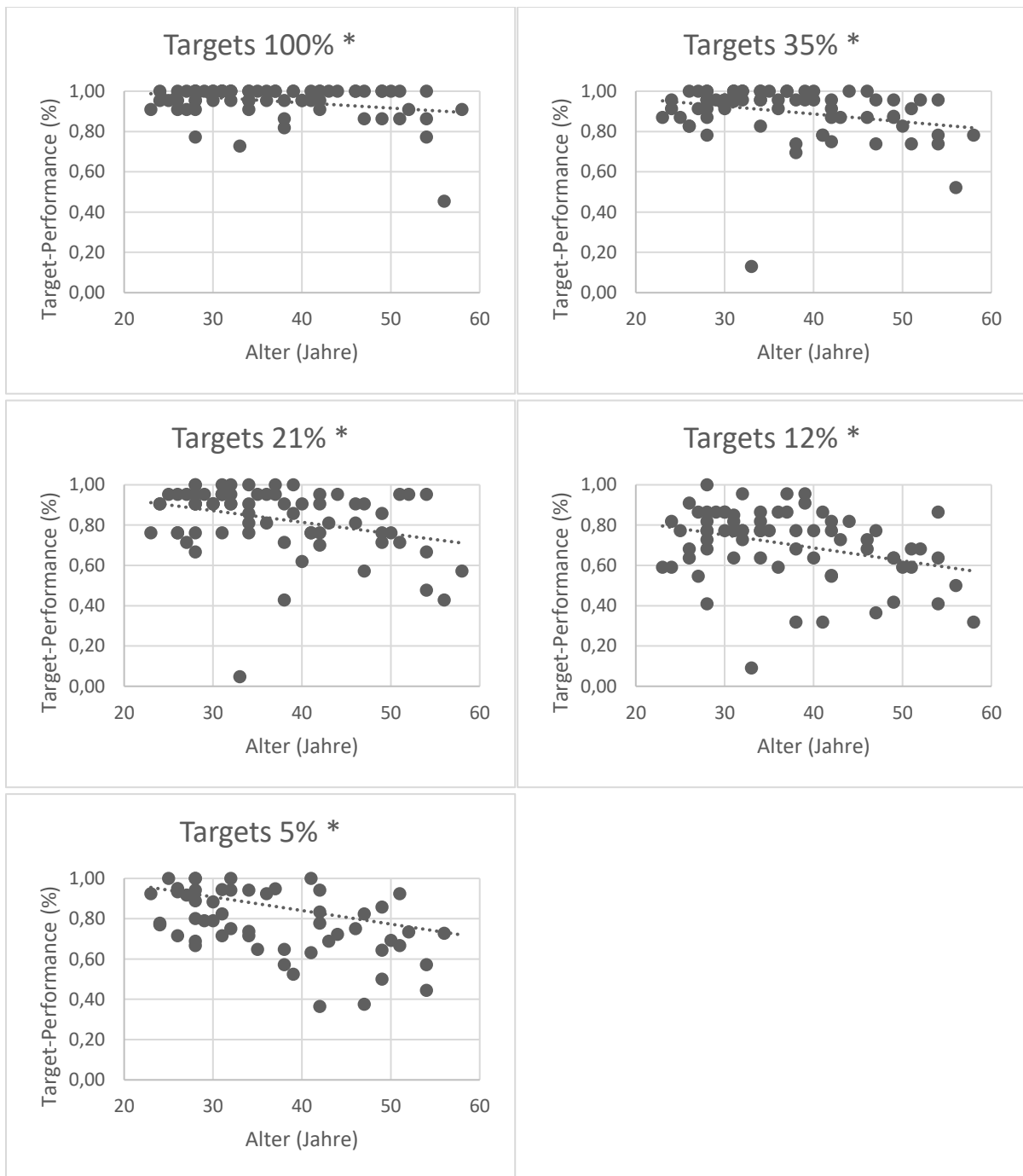
Auch in der Kontrollkohorte zeigten sich im MIC negative Korrelationen des Alters mit der Musterkomplettierung und -separation in Form eines schlechteren Ergebnisses im *Target-* und *Foil-Performancescore* (bei 35%, 21%, 12%) bei höherem Alter (für eine Übersicht s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Korrelationen des Alters mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte

Korrelation Alter mit		<i>Target-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,281	-0,264	-0,315	-0,332	-0,293
	p	0,017*	0,025*	0,007*	0,007*	0,013*
Kontrollen	r	-0,219	-0,327	-0,482	-0,433	-0,167
	p	0,065	0,005*	<0,001*	<0,001*	0,162
		<i>Foil-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,265	-0,296	-0,306	-0,385	0,159
	p	0,024*	0,012*	0,009*	0,001*	0,182
Kontrollen	r	0,122	-0,336	-0,416	-0,453	0,819
	p	0,307	0,004*	<0,001*	<0,001*	0,819
		<i>Biasscore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,151	0,003	0,014	0,099	-0,292
	p	0,207	0,977	0,909	0,41	0,013
Kontrollen	r	-0,253	0,125	0,17	0,102	-0,098
	p	0,032	0,297	0,154	0,394	0,413

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

a)



b)

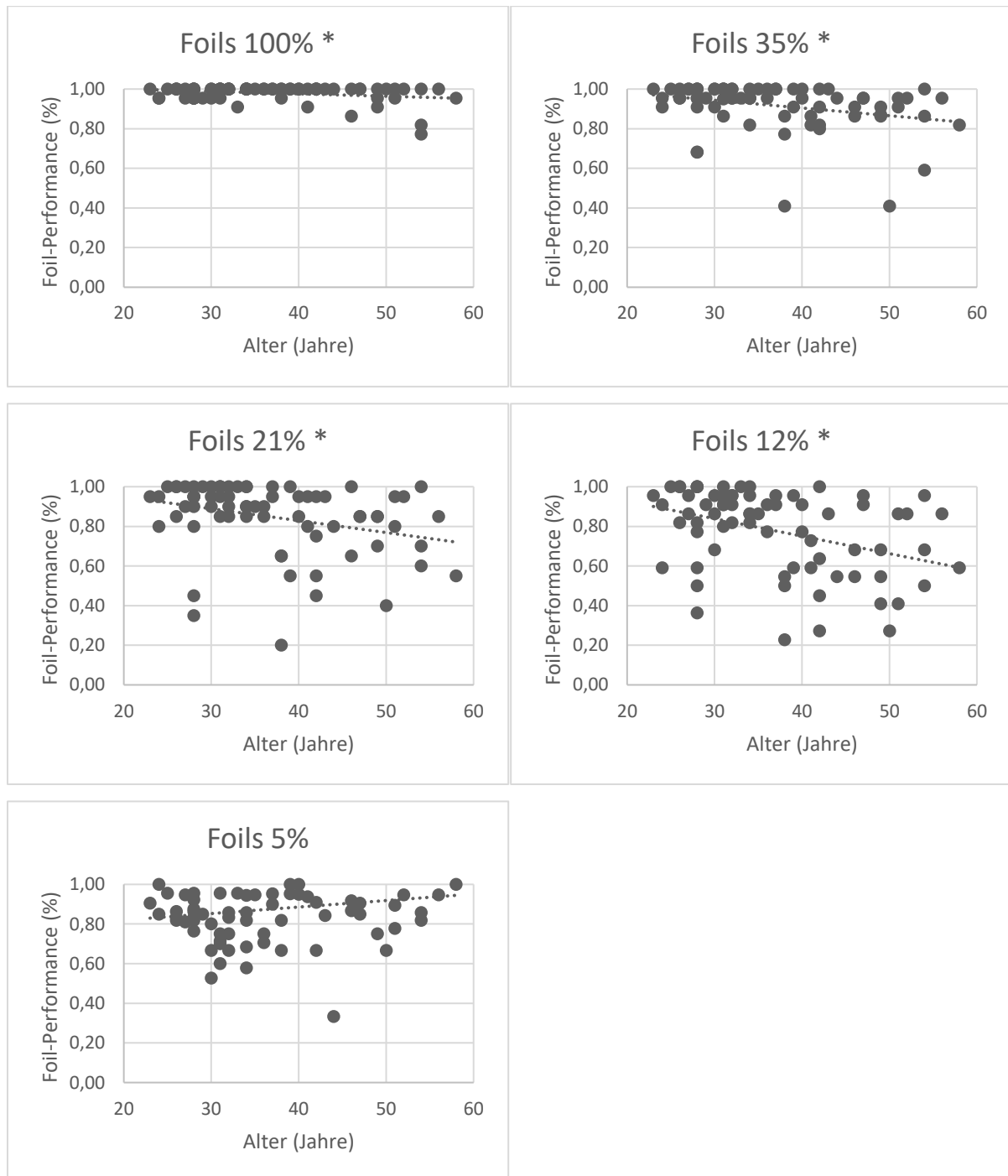
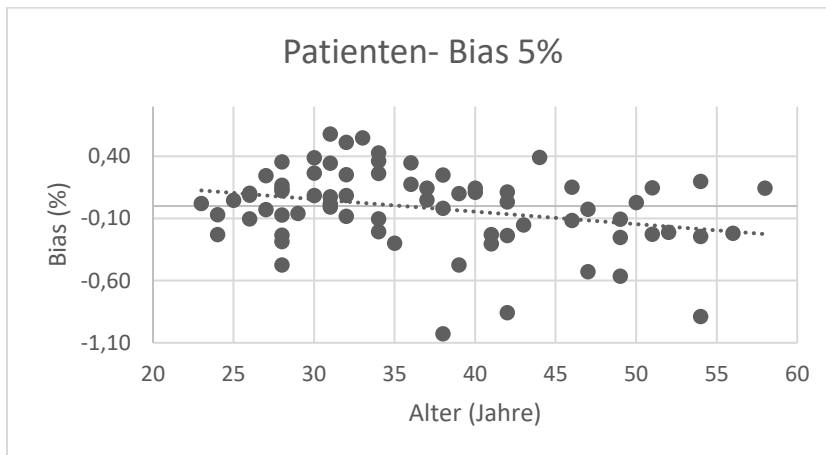


Abbildung 9: Korrelationen des Alters mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte. a) *Targets*; b) *Foils*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

a)



b)

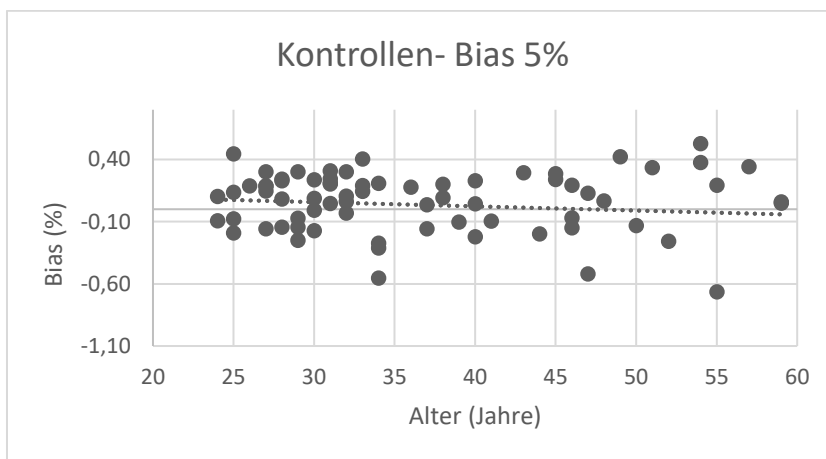


Abbildung 10: Korrelationen des Alters mit dem *Biasscore* bei 5% des Memory Image Completion Tasks (MIC) a) in der Patientenkohorte b) in der Kontrollkohorte; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Korrelationen mit Depression und Fatigue

Hinsichtlich der Depressionsschwere konnte bei den Patienten kein Zusammenhang mit der Musterkomplettierung festgestellt werden, dafür jedoch sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollkohorte eine Korrelation mit dem Ausmaß der Fatigue (Patienten: $p < 0,001$, $r = 0,405$; Kontrollen: $p < 0,001$, $r = 0,516$).

Die Fatigue wiederum war nur mit verschiedenen Parametern des MIC schwach bis moderat negativ korreliert. Dies traf in der Patientenkohorte auf den *Target-Performancescore* der 5%igen Darstellung ($p = 0,007$, $r = -0,318$), auf den *Foil-Performancescore* der 21%igen Darstellung ($p = 0,009$, $r = -0,306$) sowie auf den *Biasscore* der 5%igen Darstellungen ($p < 0,001$, $r = -0,384$) zu.

Sowohl die Depressionsschwere ($p=0,013$, $r=0,306$) als auch die Fatigue ($p=0,005$, $r=0,34$) waren ebenfalls positiv mit dem Behinderungsgrad, gemessen anhand der EDSS, korreliert.

Korrelationen mit der kognitiven Reserve

Die kognitive Reserve wies bei den Patienten keine Korrelationen mit dem MIC oder den anderen neurokognitiven Tests auf.

Auch bei getrennter Betrachtung der kognitiv beeinträchtigten und nicht kognitiv beeinträchtigten Patienten zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

3.5 Bildgebung

Im Hinblick auf die Läsionslast der Patientenstichprobe konnte als Gesamtvolumen ein Mittelwert von 7,78 mL bestimmt werden, wovon der Großteil des Volumens auf die periventrikulären Läsionen entfiel (6,3 mL). Die hippocampalen Läsionen (0,01 mL) wiesen zusammen mit den temporal juxtakortikalen (0,01mL) sowie den parietal juxtakortikalen Läsionen (0,01 mL) die kleinsten Volumina auf. Die Patienten zeigten ein mittleres Hirnvolumen von 1109,98 mL, ein mittleres intrakranielles Volumen von 1411,31 mL sowie ein mittleres korrigiertes Hirnvolumen von 0,79 (für eine Übersicht der Parameter siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht über die Parameter der Bildgebung

Läsionslast	Mittelwert Volumen in mL (SD)
Periventrikulär	6,3 (13,07)
Frontal juxtakortikal	0,04 (0,11)
Frontal subkortikal	0,71 (0,92)
Temporal juxtakortikal	0,01 (0,04)
Temporal subkortikal	0,34 (0,53)
Parietal juxtakortikal	0,01 (0,02)
Parietal subkortikal	0,2 (0,4)
Cerebellär	0,01 (0,03)
Hippocampal	0,01 (0,04)
Okzipital	0,16 (0,37)
Gesamtvolumen der Läsionen	7,78
Hirnvolumen	1109,98 (107,56)
Intrakranielles Volumen	1411,31 (150,61)
Korrigiertes Hirnvolumen	0,79 (0,07)

SD: Standardabweichung

Läsionslast

Bei einem höheren Gesamtläsionsvolumen zeigte sich ein signifikant schlechteres Abschneiden bei der Musterkomplettierung und -separation. Sowohl der *Target-* als auch der *Foil-Performancescore* waren für die mittleren Vollständigkeitsstufen (35%, 21%, 12%) negativ mit dem Gesamtläsionsvolumen korreliert (s. Abbildung 11a und b). Für den *Biasscore* konnten dahingehend keine signifikanten Korrelationen mit den Antworttendenzen festgestellt werden (s. Abbildung 11c, für eine Übersicht s. Tabelle 13).

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen der Läsionslast und den neurokognitiven Tests präsentierte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Gesamtläsionsvolumen und dem SDMT ($p=0,008$, $r=-0,371$), der Lernsumme und dem 1. verzögerten Abruf des CVLT-II (Lernsumme: $p=0,028$, $r=-0,311$; 1. verzögerter Abruf: $p=0,026$, $r=-0,315$), dem BVMT-R ($p=0,006$, $r=-0,385$) sowie eine positive Korrelation des Gesamtläsionsvolumen mit beiden

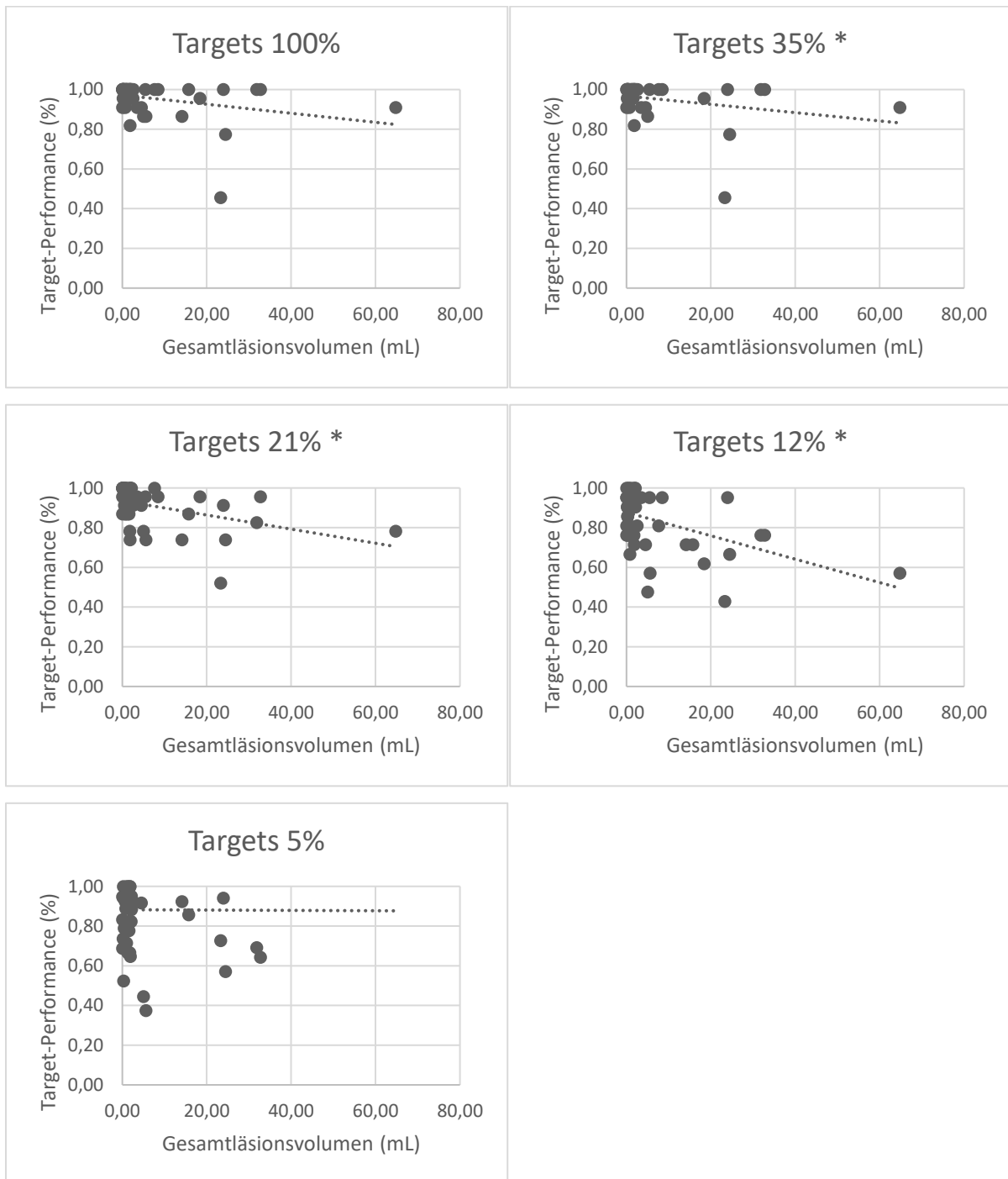
Teilen des TMT (TMT-A: $p=0,006$, $r=0,387$; TMT-B: $p=0,003$, $r=0,418$). Keine Korrelationen zeigten sich hingegen beim BJLOT ($p=0,656$) und dem COWAT ($p=0,176$).

Tabelle 13: Korrelationen des Gesamtläsionsvolumen mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC)

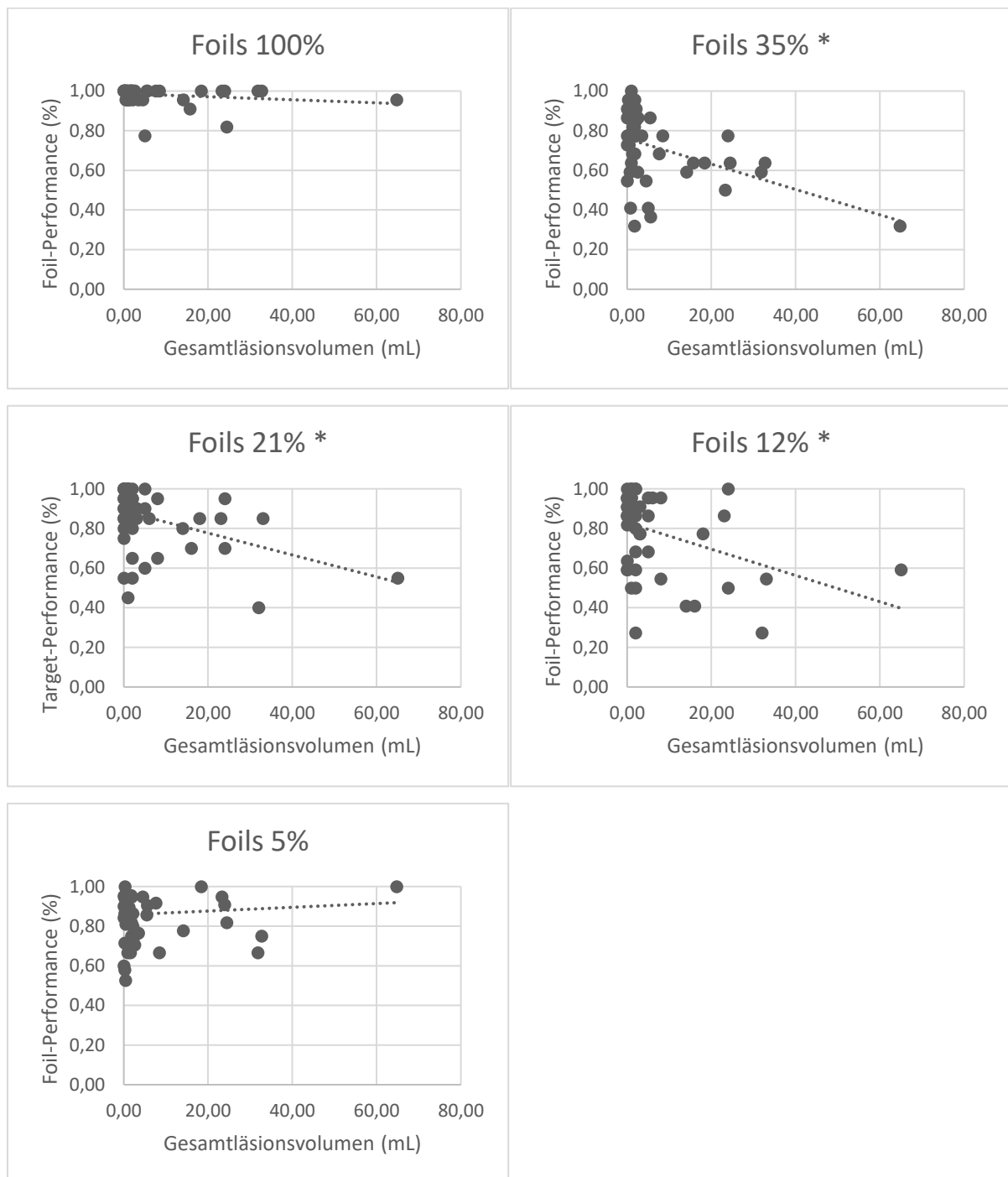
Korrelationen des Gesamt- läsionsvolumens mit	p-Wert	Korrelationskoeffizient
<i>Target-Performancescore</i>		
100%	$p=0,032$	$r=-0,3$
35%	$p=0,001^*$	$r=-0,435$
21%	$p<0,001^*$	$r=-0,495$
12%	$p=0,001^*$	$r=-0,459$
5%	$p=0,971$	$r=-0,005$
<i>Foil-Performancescore</i>		
100%	$p=0,139$	$r=-0,21$
35%	$p=0,01^*$	$r=-0,357$
21%	$p=0,002^*$	$r=-0,418$
12%	$p=0,005^*$	$r=-0,385$
5%	$p=0,64$	$r=0,067$
<i>Biasscore</i>		
100%	$p=0,152$	$r=-0,204$
35%	$p=0,897$	$r=-0,19$
21%	$p=0,812$	$r=-0,034$
12%	$p=0,939$	$r=0,11$
5%	$p=0,762$	$r=-0,043$

*signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

a)



b)



c)

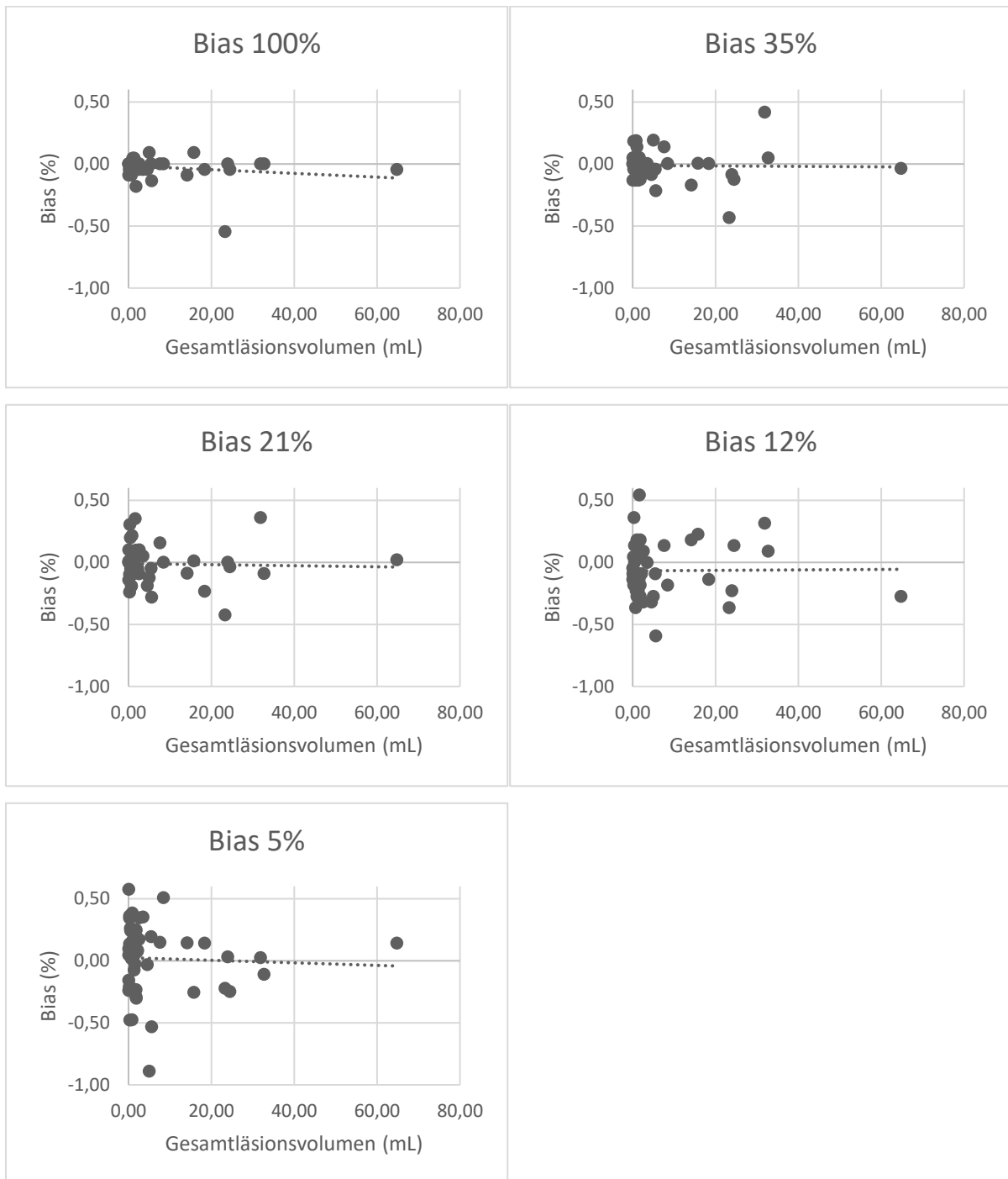


Abbildung 11: Korrelationen des Gesamtläsionsvolumen mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte. a) *Targets*; b) *Foils* c) *Bias*; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Bei der Betrachtung der Läsionslast in den verschiedenen Gehirnregionen konnte ein Zusammenhang zwischen den periventrikulären Läsionen und verschiedenen Tests festgestellt werden. Eine negative Korrelation bestand mit dem SDMT ($p=0,008$, $r=-0,38$) und dem BVMT-R ($p=0,006$, $r=-0,392$) und eine positive Korrelation mit beiden Teilen des TMT (TMT-A: $p=0,007$, $r=0,388$; TMT-B: $p=0,003$, $r=0,43$).

Bezüglich des MICs konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der periventrikulären Läsionslast und der Musterkomplettierung und -separation gezeigt werden. Bei einer höheren periventrikulären Läsionslast präsentierten sich ein signifikant erniedrigter *Target-* und *Foil-Performancescore* für die mittleren Vollständigkeitsstufen (35%, 21%, 12%). Keine Korrelationen zeigten sich jedoch für den *Biasscore* (für eine Übersicht s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Korrelationen der periventrikulären Läsionslast mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC)

Korrelation der periventrikulären Läsionslast mit	p-Wert	Korrelationskoeffizient
<i>Target-Performancescore</i>		
100%	p=0,041	r=-0,299
35%	p=0,002*	r=-0,45
21%	p<0,001*	r=-0,502
12%	p<0,001*	r=-0,477
5%	p=0,952	r=0,009
<i>Foil-Performancescore</i>		
100%	p=0,124	r=-0,228
35%	p=0,015*	r=-0,353
21%	p=0,003*	r=-0,43
12%	p=0,007*	r=-0,389
5%	p=0,542	r=0,091
<i>Biasscore</i>		
100%	p=0,19	r=-0,194
35%	p=0,822	r=-0,34
21%	p=0,87	r=-0,025
12%	p=0,921	r=0,015
5%	p=0,687	r=-0,06

*signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Gehirnvolumen

Für die Betrachtung der Korrelationen des Gehirnvolumens mit den neurokognitiven Tests wird das korrigierte Hirnvolumen herangezogen, um einen Einfluss der individuellen Kopfgröße auszuschließen. Bei einem größeren Hirnvolumen präsentierten sich bessere Ergebnisse in allen Tests (SDMT: $p=0,001$, $r=0,508$; CVLT-II VWF1: $p<0,001$, $r=0,592$; CVLT-II VWF2: $p=0,001$, $r=0,509$; CVLT-II Lernsumme: $p<0,001$, $r=0,583$; $r=0,345$; TMT-A: $p=0,004$, $r=-0,46$; TMT-B: $p=0,016$, $r=-0,4$; COWAT: $p=0,004$, $r=0,461$) mit Ausnahme des BJLOTs ($p=0,139$) und des BVMT-R ($p=0,037$).

Auch im MIC ließen sich positive Korrelationen mit der Musterkomplettierung und -separation zeigen. In allen Vollständigkeitsstufen bis auf die 5%igen Darstellungen konnte bei höherem Hirnvolumen ein höherer *Target-* und *Foil-Performancescore* beobachtet werden. Für den *Biasscore* ließen sich keine Korrelationen aufzeigen (für eine Übersicht s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Korrelationen des korrigierten Gehirnvolumens mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC)

Korrelation des korrigierten Gehirnvolumens mit	p-Wert	Korrelationskoeffizient
<i>Target-Performancescore</i>		
100%	p=0,009*	r=0,421
35%	p=0,001*	r=0,517
21%	p=0,001*	r=0,517
12%	p=0,02*	r=0,381
5%	p=0,261	r=0,19
<i>Foil-Performancescore</i>		
100%	p=0,021*	r=0,378
35%	p=0,008*	r=0,43
21%	p=0,006*	r=0,444
12%	p=0,011*	r=0,411
5%	p=0,079	r=-0,293
<i>Biasscore</i>		
100%	p=0,126	r=0,256
35%	p=0,335	r=0,163
21%	p=0,526	r=0,108
12%	p=0,751	r=-0,054
5%	p=0,07	r=0,302

*signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

4. Diskussion

In dieser Studie wurde die Kognition von MS Patienten anhand verschiedener neurokognitiver Tests untersucht. Es konnten Defizite in den Bereichen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, des verbalen und episodischen Gedächtnisses, des visuell-räumlichen Gedächtnisses, der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der exekutiven Funktionen, der mentalen Flexibilität, den visuell-motorischen Fähigkeiten sowie der Wortflüssigkeit beobachtet werden. Einschränkungen in diesen Bereichen sind häufige Symptome einer MS Erkrankung und speziell das episodische Gedächtnis bildet zusammen mit der mentalen Flexibilität sowie dem mentalen Tempo das "kognitive Kerndefizit" der MS (Calabrese 2013).

4.1 Musterkomplettierung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit war auf die Untersuchung der hippocampalen Funktionen gerichtet, speziell auf die Musterkomplettierung. Die Patienten mussten im Rahmen des Memory Image Completion Tasks (MIC) Bilder in unvollständigen Darstellungen wiedererkennen und neue, unbekannte Bilder davon separieren. Für das Zusammensetzen des ursprünglichen Bildes nur aus Bruchstücken davon wird der Prozess der Musterkomplettierung benötigt; um die neuen Bilder als unbekannt einordnen zu können, ebenso der Prozess der Musterseparation (Vieweg et al. 2015). Die Patienten zeigten im Vergleich zu den Kontrollprobanden keine signifikant schlechteren Ergebnisse im MIC, was auf eine erhaltene Musterkomplettierung und Musterseparation hindeutet. Die Erfassung der Musterseparation im MIC ist jedoch eher als indirekt zu betrachten, Tests wie der Mnemonic Similarity Task (MST) sollten für eine gezieltere Betrachtung der Musterseparation erwogen werden. Bei einer Betrachtung der Patienten mit bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen konnte dagegen eine Einschränkung der Musterkomplettierung festgestellt werden.

Der hippocampale und an der Mustererkennung beteiligte Prozess der Musterseparation konnte bereits durch Planche et al. (2017 c) bei MS Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium mithilfe des Mnemonic Similarity Tasks (MST) als defizitär nachgewiesen werden. Als verantwortlich für die Musterseparation wird dabei der Gyrus dentatus als Subregion des Hippocampus angesehen (Berron et al. 2016, Baker et al. 2016), der in der Frühphase der Erkrankung als besonders anfällig für MS bedingte Hirnpathologien gilt und einen frühen Volumenverlust aufweist (Planche et al. 2018). Für die Musterkomplettierung konnte dahingegen die CA3-Region des Cornu ammonis als verantwortlich nachgewiesen werden (Grande et al. 2019, Rolls 2007),

deren Pyramidenzellen mit ihren rekurrenten Kollateralen die Musterkomplettierung leisten können (Rolls 2007). Inwieweit speziell die CA3-Region des Cornu ammonis von MS bedingten Hirnpathologien betroffen ist, konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Die erhaltene Fähigkeit der Musterkomplettierung der hier untersuchten Patientenkohorte deutet darauf hin, dass die CA3-Region im Vergleich zu anderen Subregionen des Hippocampus von Schädigungen im Rahmen einer MS eher ausgespart bleibt oder aber erst in späteren Stadien der Erkrankung eine Mitbeteiligung aufweist. Mit einer mittleren Krankheitsdauer von 7 Jahren kann anhand dieser Kohorte keine Aussage bezüglich der Einschränkung der Musterkomplettierung bei längerer Krankheitsdauer getroffen werden, jedoch fand sich ein negativer Einfluss der Krankheitsdauer auf die Musterkomplettierung, was eine erst spätere Mitbeteiligung der CA3-Region vermuten lässt. Die fehlende Korrelation der Krankheitsdauer mit den unvollständigen Darstellungen der neuen Bilder, für deren korrekte Zuordnung als neues Bild neben der Musterkomplettierung ebenso die Musterseparation benötigt wird, deutet an, dass die Musterseparation im Gegensatz zur Musterkomplettierung weniger von der Krankheitsdauer abhängig ist, was vereinbar ist mit der bereits beschriebenen defizitären Musterseparation bei MS Patienten in den Frühstadien der MS und einer eher frühen Schadensanfälligkeit des Gyrus dentatus. Um eine genauere Betrachtung des Einflusses der Krankheitsdauer auf die CA3-Region und die Musterkomplettierung möglich zu machen, ist es nötig, weitere Studien an Patientenkohorten durchzuführen, die einen größeren Anteil an länger erkrankten Patienten beinhalten.

4.2 Musterkomplettierung bei bestehender kognitiver Beeinträchtigung

Für eine nähere Betrachtung der Patientenkohorte erfolgte die Einteilung der Patienten in kognitiv beeinträchtigte und kognitiv unbeeinträchtigte Patienten. Im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Patienten konnte bei den kognitiv beeinträchtigten Patienten eine defizitäre Musterkomplettierung beobachtet werden. Diese Beobachtung stützt die These, dass die CA3-Region als Ort der Musterkomplettierung erst dann in einem Ausmaß mitbetroffen ist, der ihre Funktionsfähigkeit im Sinne der Musterkomplettierung einschränkt, wenn ein eher globaler Hirnschaden vorliegt, der auch andere Teilleistungsgebiete der Kognition mit beeinträchtigt und in späteren Stadien einer MS Erkrankung auftritt. Die bei einer MS auftretenden hippocampalen Schädigungen wurden bereits breit untersucht und umfassen eine Demyelinisierung, Atrophie, mikrostrukturelle Veränderungen sowie Alterationen der strukturellen und funktionellen Konnektivität. Insbesondere die Atrophie des Hippocampus ist eine der besten Prädiktoren für die Entstehung von kognitiven Defiziten, wie Damjanovic et al. (2017) anhand

einer Stichprobe von 62 MS Patienten beobachteten, von denen 38% eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen und die im Vergleich zu den kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten eine signifikante Atrophie des Hippocampus im MRT zeigten. Sicotte et al. (2008) konnten darüber hinaus eine Assoziation der hippocampalen Atrophie mit Gedächtnisdefiziten im Sinne einer eingeschränkten Einspeicherung und einem gestörten Abruf von Gedächtnisinhalten nachweisen. Diese Atrophie scheint jedoch noch nicht in den Frühphasen einer Erkrankung im Sinne einer Atrophie bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom, die noch keine klinischen Auffälligkeiten demonstrieren, aufzutreten (Planche et al. 2017c). Dies lässt die Vermutung zu, dass die Subregionen des Hippocampus je nach Schädigungsmuster unterschiedlich früh beziehungsweise spät betroffen sind und sich so das Auftreten von Defiziten in ihren jeweiligen Funktionen im Krankheitsverlauf unterscheidet. Planche et al. (2017c) entdeckten in ihrer Studie bei einer defizitären Musterseparation in den Frühphasen der Erkrankung eine erhöhte Tendenz zur Musterkomplettierung. Eine ähnliche Beobachtung konnte auch in dieser Studie gemacht werden. Die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten zeigten bessere Ergebnisse bei der Musterkomplettierung als die Kontrollgruppe und stützen so die Vermutung, dass die Musterkomplettierung zu Beginn einer Multiplen Sklerose gesteigert ist. Zudem wiesen sie bei der niedrigsten Vollständigkeitsstufe der Bilder (5%) eine Antworttendenz hin zur Musterkomplettierung auf - im Gegensatz zu den kognitiv beeinträchtigten Patienten, die eher eine Tendenz zur Musterseparation zeigten. Dies könnte als reaktiver Prozess auf die verminderte Fähigkeit zur Musterseparation beziehungsweise als Reaktion auf erste Schädigungen des Hippocampus aufgefasst werden. Zukünftige Studien mit einer hinsichtlich der Subregionen des Hippocampus sensitiven Bildgebung können weitere Hinweise auf die Mitbeteiligung der CA3-Region und speziell auch auf die Entwicklung im Krankheitsverlauf liefern. Interessant zu sehen wäre auch, inwieweit der Gyrus dentatus und die Musterseparation eine unterschiedlich starke Mitbeteiligung während der Erkrankung aufweisen. Denkbar wäre eine eventuelle Steigerung der Musterseparation bei zunehmend defizitärer Musterkomplettierung ebenfalls im Rahmen eines reaktiven Prozesses. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass die kognitiv beeinträchtigten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar schlechtere Ergebnisse bei den gelernten Bildern zeigten, jedoch bei den neuen Bildern, für deren korrekte Zuordnung als neues Bild neben der Musterkomplettierung ebenso die Musterseparation benötigt wird, keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen. Auch konnte in der gesamten Patientenkohorte beobachtet werden, dass die Patienten bei längerer Krankheitsdauer sogar bessere Ergebnisse bei den neuen Bildern in der niedrigsten Vollständigkeitsstufe als die Kontrollprobanden zeigten. Allerdings muss auch in Erwägung gezogen werden, dass das im Vergleich zur

Kontrollkohorte ebenbürtige Abschneiden der gesamten Patientenkohorte im MIC ebenso auf einer generellen Schwierigkeit des Tests hinsichtlich der teilweise starken Unvollständigkeit der Bilder und weniger oder nur in gewissem Maße auf einer noch uneingeschränkten und erst im weiteren Krankheitsverlauf beeinträchtigten Fähigkeit zur Musterkomplettierung beruhen könnte. Dafür spricht, dass auch die kognitiv beeinträchtigten Patienten bei der geringsten Vollständigkeit der Bilder, die am stärksten die Musterkomplettierung fordert und sich folglich als defizitär bei den Patienten hätte präsentieren sollen, kein signifikant schlechteres Ergebnis zeigten als die kognitiv unbeeinträchtigten Patienten oder die Kontrollkohorte. Abgesehen davon widerspricht diese Beobachtung den von Vieweg et al. (2015) an dem von ihnen entworfenen Test geäußerten Bedenken, dass Unterschiede bei den Ergebnissen des MICs auf Defizite in der Wahrnehmung und weniger auf Defizite in der Musterkomplettierung zurückzuführen seien. Einschränkungen der Wahrnehmungsfähigkeit sollten sich nämlich primär bei der geringsten Vollständigkeit der Bilder zeigen und somit müssten die kognitiv beeinträchtigten Patienten, bei denen anzunehmen ist, dass sie die größten Einschränkungen in ihrer Wahrnehmungsfähigkeit aufweisen, ein schlechteres Ergebnis bei diesen Bildern zeigen, was sich hier jedoch nicht beobachten ließ. Sicherlich wäre es sinnvoll in weiteren MS Studien, die auch die Musterkomplettierung anhand des MICs messen, ein zusätzliches Verfahren zur Blickerfassung zu etablieren, um Wahrnehmungs- oder Einspeicherungsdefizite ausschließen zu können.

Zusätzlich zu den strukturellen Veränderungen der Subfelder des Hippocampus im Rahmen einer MS lässt sich jedoch auch eine funktionelle Komponente als Erklärung für die zu Beginn noch erhaltene Fähigkeit der Musterkomplettierung vermuten. So kommt es laut Penner et al. (2003) erst dann zur Manifestation von kognitiven Defiziten bei MS Patienten, wenn die Kompensationsmechanismen des Gehirns im Sinne der Rekrutierung von zusätzlichen, alternativen Netzwerken nicht mehr ausreichen. Dafür untersuchten sie mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine Stichprobe von 14 MS Patienten. Bei den Patienten mit milden kognitiven Einschränkungen konnten sie eine verstärkte Aktivierung von alternativen Gehirnarealen aufzeigen, die bei den Patienten mit schweren kognitiven Einschränkungen fehlte. Im Hinblick auf den Hippocampus lassen die gegensätzlichen Beobachtungen verschiedener Studien hinsichtlich einer gesteigerten oder verminderten funktionellen Konnektivität des Hippocampus zu anderen Gehirnarealen (Rocca et al. 2015, Roosendaal et al. 2010, González Torre et al. 2017, Hulst et al. 2012) noch Raum für weitere Forschungsarbeit in diesem Bereich. Im Zuge dessen könnte auch die Frage geklärt werden, ob und inwieweit sich eine Änderung der funktionellen Konnektivität speziell auf die Musterkomplettierung auswirkt und ob sie sich im Sinne eines Kompensationsmechanismus im Krankheitsverlauf verändert.

4.3 Einflüsse auf die Musterkomplettierung

Neben der Krankheitsdauer konnten auch weitere Faktoren festgestellt werden, die einen Einfluss auf die Musterkomplettierung haben. Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollkohorte konnte ein negativer Zusammenhang mit einem höheren Alter bewiesen werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Vieweg et al. (2015) überein, die nach der Entwicklung des MICs diesen an einer Kohorte von 30 jungen (20-35 Jahre) und 30 älteren (62-78 Jahre) gesunden Erwachsenen testeten. Alle Probanden schnitten bei reduzierter Vollständigkeit der Bilder schlechter ab, wobei dieser Effekt bei den älteren Erwachsenen stärker ausgeprägt war. Darüber hinaus zeigten die Älteren im Vergleich zur Musterseparation eine erhöhte Tendenz hin zur Musterkomplettierung. Diese Erkenntnisse konnten danach in einer zweiten Studie von Vieweg et al. (2019) reproduziert werden. Im Gegensatz dazu konnte in der hier durchgeführten Studie kein signifikanter Einfluss des Alters auf eine etwaige Tendenz hin zur Musterkomplettierung bei den Kontrollprobanden gefunden werden, dafür in der Patientenkohorte - im Vergleich zu den Kontrollprobanden - ein stärker ausgeprägter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Alter und einer Antworttendenz bei der niedrigsten Vollständigkeitsstufe der Bilder hin zur Musterseparation. Diese Beobachtung könnte dadurch erklärt werden, dass mit einem höheren Alter auch eine längere Krankheitsdauer einhergeht, und steht in Übereinstimmung mit der schon zuvor genannten Vermutung, dass es bei fortschreitenden Defiziten in der Musterkomplettierung zu einer Steigerung der Musterseparation kommt. Mit einer längeren Krankheitsdauer kann auch ein höherer Behinderungsgrad einhergehen, der sich als weiterer Einflussfaktor negativ auf die Musterkomplettierung auswirkt. Allerdings zeigte sich in der hier untersuchten Patientenkohorte bei höherem Behinderungsgrad eine ebenfalls signifikant eingeschränkte Musterseparation - im Gegensatz zur Krankheitsdauer, bei der die Musterseparation nicht betroffen ist. Der Behinderungsgrad könnte demnach einen stärkeren Einfluss auf die Musterseparation nehmen, als es bei der Krankheitsdauer der Fall ist.

Um auch die begleitenden neuropsychiatrischen Symptome und ihre etwaigen Zusammenhänge mit den kognitiven Leistungen zu überprüfen, wurden die Depressionsschwere und die Fatigue als eines der häufigsten Symptome einer MS untersucht. Bezüglich der Depressionsschwere fand sich in beiden Kohorten und entgegen anderen Studienergebnisse (siehe dazu Feinstein et al. 2014) kein Zusammenhang mit den anderen neurokognitiven Tests, wobei beachtet werden muss, dass in dieser Studie mehr als zwei Drittel der depressiven Patienten nur eine schwache Depression aufwiesen. Auch für die Fatigue präsentierte sich kein Zusammenhang mit den neurokognitiven Tests, was dafürspricht, dass die Fatigue, wie bei Calabrese (2013) diskutiert, eher begleitend, denn ursächlich für kognitive Defizite anzusehen ist. Allerdings konnte wie bei

Greeke et al. (2017) eine Verbindung zwischen einer bestehenden Fatigue sowie der Depressionsschwere nachgewiesen werden. Sowohl die Depressionsschwere als auch die Fatigue zeigten darüber hinaus eine Korrelation mit dem Behinderungsgrad, was sich mit den Beobachtungen von Chwastiak et al. (2002) zur Depression und von Amato et al. zur Fatigue (2001) deckt.

4.4 Läsionslast und Kognition

Ein weiteres Hauptaugenmerk dieser Studie war auf die Zusammenhänge zwischen der Bildgebung und den kognitiven Leistungen gerichtet. Als ursächlich für die Entstehung von kognitiven Leistungseinbußen wird zum einen die Läsionslast angesehen, die je nach topographischer Verteilung mit verschiedenen Defiziten einhergeht (Rovaris et al. 2000, Sperling et al. 2001). In dieser Studie konnte ein Einfluss des Gesamtläsionsvolumen auf verschiedene Bereiche, wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das verbale und episodische Gedächtnis, das visuell-räumliche Gedächtnis sowie die mentale Flexibilität und die exekutiven Funktionen, festgestellt werden. Eine der Hauptprädispositionsstellen der Entzündungsherde bei einer MS sind unter anderem die weiße Substanz um die Ventrikel (Huang et al. 2017). Diese periventrikulären Läsionen, auf die auch in dieser Patientenkohorte der Großteil des Gesamtläsionsvolumens entfiel, haben einen bedeutenden Einfluss auf die Kognition und im Vergleich zu einer gleichmäßigen Läsionslast insbesondere auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Tiemann et al. 2009). Auch hier konnte übereinstimmend mit Tiemann et al. (2009) ein Einfluss der periventrikulären Läsionslast auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie auf das visuell-räumliche Gedächtnis, die mentale Flexibilität und die exekutiven Funktionen nachgewiesen werden.

Eine ebenso bedeutende Rolle für die Entwicklung von kognitiven Defiziten spielt die Hirnatrophie, die verglichen mit der Läsionslast einen noch größeren Anteil an der Entwicklung von Kognitionsstörungen einnimmt (Tiemann et al. 2009). Auch in dieser Studie präsentierten sich die Patienten mit einem geringeren Gehirnvolumen mit schlechteren Ergebnissen in den Bereichen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, des verbalen und episodischen Gedächtnisses, des visuell-räumlichen Gedächtnisses, der exekutiven Funktionen, der mentalen Flexibilität, den visuell-motorischen Fähigkeiten sowie der Wortflüssigkeit.

4.5 Läsionslast und Musterkomplettierung

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs mit der Mustererkennung fiel auf, dass ein größeres Gesamtläsionsvolumen mit schlechteren Ergebnissen bezüglich der Musterkomplettierung einherging und sich dieser Zusammenhang ebenfalls für die periventrikuläre Läsionslast zeigte. Der Hippocampus ist für seine funktionale Musterkomplettierung eng mit diversen anderen neokortikalen Bereichen vernetzt, um die zuvor kortikal gespeicherten Gedächtnisinhalte im Rahmen der Musterkomplettierung als ganzheitliche Erinnerung abrufen zu können. So liegt die Vermutung nahe, dass Läsionen, die strategisch in den Faserbahnen der hippocampalen-neokortikalen Verbindungen, wie den periventrikulären Regionen, lokalisiert sind, die strukturelle Integrität dieser Vernetzungen beeinträchtigen und so zu Defiziten bei der Musterkomplettierung führen können. Llufrü et al. (2019) konnten bereits anhand von graphengestützten Analysen an MRT-Aufnahmen von 71 MS Patienten und 50 Kontrollprobanden eine Störung der strukturellen Konnektivität des Hippocampus mit anderen Regionen der grauen Substanz sowie eine Korrelation dieser Veränderungen in den Bahnen der weißen Substanz mit Gedächtnisdefiziten zeigen.

Auch für die Hirnatrophie konnte ein bedeutender Einfluss auf die Musterkomplettierung beobachtet werden. Diese stellte sich bei steigender Atrophie des Gehirns als zunehmend defizitär dar.

4.6 Kognitive Reserve

Entstehende strukturelle Pathologien des Gehirns werden abhängig von der individuellen kognitiven Reserve in einem unterschiedlichen Ausmaß kompensiert. Santangelo et al. (2019) zeigten in einer Metaanalyse eine Assoziation der kognitiven Reserve von MS Patienten mit einem besseren Abschneiden in verschiedenen neuropsychologischen Tests. Auch Artemiadis et al. (2020), die die kognitive Reserve anhand des CRIq maßen, stellten eine geringere kognitive Reserve bei kognitiv beeinträchtigten Patienten fest. Ähnliche Erkenntnisse konnten in der Patientenkohorte dieser Studie nicht gewonnen werden. Die kognitive Reserve - ebenfalls gemessen anhand des CRIq - unterschied sich nicht signifikant zwischen den kognitiv beeinträchtigten und unbeeinträchtigten Patienten. Ein positiver Einfluss der kognitiven Reserve auf die Testergebnisse zeigte sich ausschließlich im Bereich der visuell-räumlichen Wahrnehmung. Eine Assoziation zu anderen Teilleistungsgebieten der Kognition oder zur Musterkomplettierung konnte nicht gefunden werden. Ursächlich könnte das eher junge Alter der Patientenkohorte

mit 36,94 Jahren sein, da die kognitive Reserve als über die Lebensspanne stetig zunehmend angesehen wird, da sie unter anderem mit der lebenslangen Intelligenzentwicklung assoziiert ist (Stern 2002). Demnach ginge ein höheres Lebensalter auch mit einer erhöhten kognitiven Reserve einher und könnte besser anhand einer longitudinalen Betrachtung erfasst werden. Die kognitive Reserve als protektiven Faktor der Musterkomplettierung gegenüber auftretenden strukturellen Schädigungen des Gehirns als Erklärung für die erhaltene Musterkomplettierung dieser Patientenkohorte anzuführen, erscheint daher nicht schlüssig.

Zu erwägen ist jedoch, dass bei einer eher kürzeren Krankheitsdauer und damit einhergehend auch geringeren Krankheitsschwere dieser Kohorte die Kompensationsmechanismen im Rahmen der kognitiven Reserve noch nicht in vollem Umfang zum Greifen gekommen sind und somit noch kein Einfluss auf die Musterkomplettierung oder andere kognitiven Tests beobachtet werden konnte.

Zusammenfassend wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig der hippocampale Prozess der Musterkomplettierung bei Multiple Sklerose Patienten untersucht. So konnte gezeigt werden, dass es bei Multiple Sklerose Patienten zu Beeinträchtigungen der hippocampalen Funktionen kommt, die bei kognitiv beeinträchtigten Patienten auch den Prozess der Musterkomplettierung umfassen und Assoziationen zu pathologischen Veränderungen des Gehirns zeigen. Diese Erkenntnisse zeigen einmal mehr das große Spektrum der kognitiven Defizite bei Multiple Sklerose Patienten auf und betonen die Notwendigkeit der weiteren Forschung in diesem Bereich.

5. Zusammenfassung

Neurokognitive Defizite lassen sich bei einer Vielzahl von Multiple Sklerose Patienten beobachten. Insbesondere Einschränkungen des Gedächtnisses stellen eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität dar und können unter anderem auf Schädigungen im Bereich des Hippocampus zurückgeführt werden. Dieser verhindert durch den Prozess der Musterseparation das überlappende Einspeichern ähnlicher Erinnerungen und gewährleistet gleichzeitig durch die Musterkomplettierung das Abrufen ganzheitlicher Erinnerungen aus Teilaspekten der ursprünglichen Erinnerung. Bereits gezeigt werden konnte eine Beeinträchtigung der Musterseparation bei Multiple Sklerose Patienten, inwieweit jedoch die Musterkomplettierung bei einer Erkrankung eine Mitbeteiligung aufweist, ist unklar.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die hippocampale Funktion und speziell die Musterkomplettierung bei Multiple Sklerose Patienten sowie etwaige Korrelate in der Bildgebung zu untersuchen.

Dafür wurde bei 72 Multiple Sklerose Patienten und 72 gesunden Kontrollprobanden die Musterkomplettierung anhand des Memory Image Completion Task (MIC) erfasst sowie weitere neurokognitive Tests durchgeführt und Fragebögen verwendet. Mithilfe der Magnetresonanztomographie wurden die Läsionslast sowie das Hirnvolumen bestimmt.

In der Patientenkohorte zeigten sich signifikante Einschränkungen in den Bereichen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, des verbalen, episodischen und visuell-räumlichen Gedächtnisses, der exekutiven Funktionen, der mentalen Flexibilität, der visuell-motorischen Fähigkeiten sowie der Wortflüssigkeit. Die Musterkomplettierung war im gesamten Patientenkollektiv nicht signifikant eingeschränkt, jedoch wiesen die zum Zeitpunkt der Testungen bereits kognitiv beeinträchtigten Patienten Defizite in der Musterkomplettierung auf. Ein Zusammenhang mit der Musterkomplettierung konnte darüber hinaus für die Läsionslast und das Hirnvolumen beobachtet werden.

Diese Ergebnisse sprechen für eine Störung der hippocampalen Kognition und der Musterkomplettierung bei Multiple Sklerose Patienten, die vor allem bei bereits bestehenden Kognitionseinschränkungen zu Tage tritt und mit strukturellen Schädigungen im Gehirn einhergeht.

6. Literaturverzeichnis

- Alarcón, A. N./Ayala, O. D./García, J. R./Montañés, P. (2020): Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in a Colombian Population. *Multiple sclerosis and related disorders* 42. S. 102072.
- Amato, M. P./Ponziani, G./Rossi, F./Liedl, C. L./Stefanile, C./Rossi, L. (2001): Quality of life in multiple sclerosis. The impact of depression, fatigue and disability. *Multiple sclerosis* 7 (5). S. 340-344.
- Anderson, V. M./Fisniku, L. K./Khaleeli, Z./Summers, M. M./Penny, S. A./Altmann, D. R./Thompson, A. J./Ron, M. A./Miller, D. H. (2010): Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS. A comparative study. *Multiple sclerosis* 16 (9). S. 1083-1090.
- Armutlu, K./Korkmaz, N. C./Keser, I./Sumbuloglu, V./Akbiyik, D. I./Guney, Z./Karabudak, R. (2007): The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International journal of rehabilitation research* 30 (1). S. 81–85.
- Arroyo-Anlló, E. M./Sánchez, J. C./Ventola, A. R. M./Ingrand, P./Neau, J.-P./Gil, R. (2020): Procedural Learning Improves Cognition in Multiple Sclerosis. *Journal of Alzheimer's disease* 74 (3). S. 913-924.
- Artemiadis, A./Bakirtzis, C./Ifantopoulou, P./Zis, P./Bargiotas, P./Grigoriadis, N./Hadjigeorgiou, G. (2020): The role of cognitive reserve in multiple sclerosis. A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple sclerosis and related disorders* 41. S. 102047.
- Ascherio, A./Munger, K. L. (2007): Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of neurology* 61 (6). S. 504–513.
- Ascherio, A./Munger, K. L./Lennette, E. T./Spiegelman, D./Hernán, M. A./Olek, M. J./Hankinson, S. E./Hunter, D. J. (2001): Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 286 (24). S. 3083–3088.
- Audoin, B./Ibarrola, D./Ranjeva, J.-P./Confort-Gouny, S./Malikova, I./Ali-Chérif, A./Pellier, J./Cozzone, P. (2003): Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Human brain mapping* 20 (2). S. 51-58.
- Babbe, H./Roers, A./Waisman, A./Lassmann, H./Goebels, N./Hohlfeld, R./Friese, M./Schröder, R./Deckert, M./Schmidt, S./Ravid, R./Rajewsky, K. (2000): Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *The Journal of experimental medicine* 192 (3). S. 393–404.
- Baddeley, A. (1992): Working memory. *Science* 255 (5044). S. 556-559.
- Baker, S./Vieweg, P./Gao, F./Gilboa, A./Wolbers, T./Black, S. E./Rosenbaum, R. S. (2016): The Human Dentate Gyrus Plays a Necessary Role in Discriminating New Memories. *Current biology* 26 (19). S. 2629–2634.

- Bakshi, R. (2003): Fatigue associated with multiple sclerosis. Diagnosis, impact and management. *Multiple sclerosis* 9 (3). S. 219-227.
- Bartsch, T./P. Wulff (2015): The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience* 309. S. 1-16.
- Basso, M. R./Whiteside, D./Combs, D./Woods, S. P./Hoffmeister, J./Mulligan, R./Arnett, P./Alden, E./Tobin, O. (2021): Memory in multiple sclerosis. A reappraisal using the item specific deficit approach. *Neuropsychology* 35 (2). S. 207-219.
- Beck, A. T./Steer, R. A./Brown, G. K. (1996): Manual for the Beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beck, A. T./Ward, C. H./Mendelson, M./Mock, J./Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 4. S. 561–571.
- Belbasis, L./Bellou, V./Evangelou, E./Ioannidis, J. P. A./Tzoulaki, I. (2015): Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology* 14 (3). S. 263–273.
- Benedict R. H. B. (1997): The Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVM-T-R). Lutz, FL: Psychosocial Assessment Resources Inc.
- Benedict, R. H. B./Bakshi, R./Simon, J. H./Priore, R./Miller, C./Munschauer, F. (2002): Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14 (1). S. 44–51.
- Benton, A. L./Sivan, A. B./Hamsher, K. d. S. (1994): Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual. Oxford University Press.
- Benton, A. L./Varney, N. R./Hamsher, K. D. (1978): Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of neurology* 35 (6). S. 364–367.
- Berer, K./Gerdes, L. A./Cekanaviciute, E./Jia, X./Xiao, L./Xia, Z./Liu, C./Klotz, L./Stauffer, U./Baranzini, S. E./Kümpfel, T./Hohlfeld, R./Krishnamoorthy, G./Wekerle, H. (2017): Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114 (40). S. 10719–10724.
- Berron, D./Schütze, H./Maass, A./Cardenas-Blanco, A./Kuijf, H. J./Kumaran, D./Düzel, E. (2016): Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 36 (29). S. 7569-7579.
- Bishop, C. A./Newbould, R. D./Lee, J. S./Honeyfield, L./Quest, R./Colasanti, A./Ali, R./Matoscio, M./Cortese, A./Nicholas, R./Matthews, P. M./Muraro, P. A./Waldman, A. D. (2017): Analysis of ageing-associated grey matter volume in patients with multiple sclerosis shows excess atrophy in subcortical regions. *NeuroImage Clinical* 13. S. 9-15.

- Bobholz, J. A./Gleason, A./Miller, S. (2008): Understanding and Managing Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology* 89. S. 705-717.
- Bowie, C. R./Harvey, P. D. (2006): Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols* 1 (5). S. 2277–2281.
- Brissart, H./Morele, E./Baumann, C./Debouverie, M. (2012): Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients. Impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 33 (5). S. 1117-1123.
- Calabrese, P. (2013): Kognitiv-mnestische Störungen bei multipler Sklerose. In: Bartsch, T. (Hg.) *Gedächtnisstörungen. Diagnostik und Rehabilitation: mit 40 Tabellen*. Berlin/Heidelberg, Springer. S. 166–177.
- Calabrese, P./ Förstl, H. (2011): Gedächtnisfunktionen und Gedächtnisstrukturen. In: Förstl, H. (Hg.) *Demenzen in Theorie und Praxis. Mit 52 Tabellen*. 3. Aufl. Berlin/Heidelberg, Springer. S. 47-63.
- 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. *Archives of neurology* 66 (9). S. 1144-1150.
- Calabrese, M./Filippi, M./Gallo, P. (2010): Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology* 6 (8). S. 438–444.
- Chaudhuri, A./Behan, P. O. (2004): Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363 (9413). S. 978-988.
- Chiaravalloti, N. D./DeLuca, J. (2008): Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 7 (12). S. 1139-1151.
- Chwastiak, L./Ehde, D. M./Gibbons, L. E./Sullivan, M./Bowen, J. D./Kraft, G. H. (2002): Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis. Epidemiologic study of a large community sample. *The American journal of psychiatry* 159 (11). S. 1862-1868.
- Costa, S. L./Genova, H. M./DeLuca, J./Chiaravalloti, N. D. (2017): Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple sclerosis* 23 (6). S. 772–789.
- Costello, F. E./Burton, J. M. (2018): Multiple Sclerosis: Eyes on the Future. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 38 (1). S. 81–84.
- Crowe, S. F. (1998): The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of clinical psychology* 54 (5). S. 585–591.

- Damjanovic, D./Valsasina, P./Rocca, M. A./Stromillo, M. L./Gallo, A./Enzinger, C./Hulst, H. E./Rovira, A./Muhlert, N./Stefano, N. de/Bisecco, A./Fazekas, F./Arévalo, M. J./Yousry, T. A./Filippi, M. (2017): Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS. A Multicenter Study. *American journal of neuroradiology* 38 (1). S. 18-24.
- Delis, D.C./Kramer J.H./Kaplan E./Ober, B.A. (1987): California Verbal Learning Test: Adult version. Manual. San Antonio, Psychological Corporation.
- Delis, D.C./Kramer J.H./Kaplan E./Ober, B.A. (2000): California Verbal Learning Test- second edition. Adult version. Manual. San Antonio, Psychological Corporation.
- Deng, W./Aimone, J. B./Gage, F. H. (2010): New neurons and new memories. How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature reviews Neuroscience* 11 (5). S. 339-350.
- DMSG (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft) (2021): MS verstehen- Diagnostik. Verfügbar unter <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-verstehen>. Zuletzt aufgerufen am 27.07.2021.
- DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)/Hemmer, B. (2021): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf. Zuletzt aufgerufen am 04.08.2021 um 15:14 Uhr.
- DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) / KKNMS (Kompetenznetz Multiple Sklerose) (2014): Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. AWMF-Registernummer: 030-050. Verfügbar unter <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uplo>
- Dutta, R./Chang, A./Doud, M. K./Kidd, G. J./Ribaudo, 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. *Annals of neurology* 69 (3). S. 445-454.
- Eriksson, P. S./Perfilieva, E./Björk-Eriksson, T./Alborn, A. M./Nordborg, C./Peterson, D. A./Gage, F. H. (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine* 4 (11). S. 1313-1317.
- Feinstein, A./Magalhaes, S./Richard, J.-F./Audet, B./Moore, C. (2014): The link between multiple sclerosis and depression. *Nature reviews Neurology* 10 (9). S. 507-517.
- Fellini, L./ Florian, C./ Courtney, J./ Rouillet, P. (2009): Pharmacological intervention of hippocampal CA3 NMDA receptors impairs acquisition and long-term memory retrieval of spatial pattern completion task. *Learning and Memory* 16 (6). S. 387–394.

- Flachenecker, P./ Zettl, U. K. (2018): Epidemiologie. In: Schmidt, R.M./Hoffmann, F. A./Faiss, J. H./Köhler, W./Zettl, U. K./Aktaş, O. (Hg.) Multiple Sklerose. 7. Aufl. München, Elsevier. S. 11-17.
- French, R. M. (1999): Catastrophic forgetting in connectionist networks. *Trends in Cognitive Sciences* 3 (4). S. 128–135.
- Fuchs, T. A./Benedict, R. H. B./Bartnik, A./Choudhery, S./Li, X./Mallory, M./Oship, D./Yasin, F./Ashton, K./Jakimovski, D./Bergsland, N./Ramasamy, D. P./Weinstock-Guttman, B./Zivadinov, R./Dwyer, M. G. (2019): Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis. *Human brain mapping* 40 (18). S. 5231-5241.
- Gale, C.R./Martyn, C.N. (1995): Migrant studies in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology* 47 (4-5). S. 425-448.
- GAMES and the Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative (2003): A meta analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 143 (1-2). S. 39-46.
- Gavrilov, Y. V./Shkilnyuk, G. G./Valko, P. O./Stolyarov, I. D./Ivashkova, E. V./Ilves, A. G./Nikiforova, I. G./Shchelkova, O. Y./Vasserman, L. I./Vais, E. E./Valko, Y. (2018): Validation of the Russian version of the Fatigue Impact Scale and Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis patients. *Acta neurologica Scandinavica* 138 (5). S. 408–416.
- Geurts, J. J. G./Bö, L./Roosendaal, S. D./Hazes, T./Daniëls, R./Barkhof, F./Witter, M. P./Huitinga, I./van der Valk, P. (2007): Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 66 (9). S. 819-827.
- Gilbert, P. E./Kesner, R. P./Lee, I. (2001): Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 11 (6). S. 626–636.
- Gold, A./Kesner, R. P. (2005): The role of the CA3 subregion of the dorsal hippocampus in spatial pattern completion in the rat. *Hippocampus* 15 (6). S. 808–814.
- Gold, S. M./Kern, K. C./O'Connor, M.-F./Montag, M. J./Kim, A./Yoo, Y. S./Giesser, B. S./Sicotte, N. L. (2010): Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biological psychiatry* 68 (6). S. 553-559.
- Gold, S. M./O'Connor, M.-F./Gill, R./Kern, K. C./Shi, Y./Henry, R. G./Pelletier, D./Mohr, D. C./Sicotte, N. L. (2014): Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling. *Human brain mapping* 35 (1). S. 30-37.

- González Torre, J. A./Cruz-Gómez, Á. J./Belenguer, A./Sanchis-Segura, C./Ávila, C./Forn, C. (2017): Hippocampal dysfunction is associated with memory impairment in multiple sclerosis. A volumetric and functional connectivity study. *Multiple sclerosis* 23 (14). S. 1854-1863.
- Grande, X./Berron, D./Horner, A. J./Bisby, J. A./Düzel, E./Burgess, N. (2019): Holistic Recollection via Pattern Completion Involves Hippocampal Subfield CA3. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 39 (41). S. 8100-8111.
- Greeke, E. E./Chua, A. S./Healy, B. C./Rintell, D. J./Chitnis, T./Glanz, B. I. (2017): Depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 380. S. 236-241.
- Hammond, J. W./Bellizzi, M. J./Ware, C./Qiu, W. Q./Saminathan, P./Li, H./Luo, S./Ma, S. A./Li, Y./Gelbard, H. A. (2020): Complement-dependent synapse loss and microgliosis in a mouse model of multiple sclerosis. *Brain, behavior, and immunity* 87. S. 739-750.
- Harp, C. T./Ireland, S./Davis, L. S./Remington, G./Cassidy, B./Cravens, P. D./Stuve, O./Lovett-Racke, A. E./Eagar, T. N./Greenberg, B. M./Racke, M. K./Cowell, L. G./Karandikar, N. J./Frohman, E.M./Monson, N. L. (2010): Memory B cells from a subset of treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis patients elicit CD4(+) T-cell proliferation and IFN- γ production in response to myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein. *European journal of immunology* 40 (10). S. 2942–2956.
- Hautzinger, M./Bailer, M./Worall, H./Keller, F. (1995): Beck Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch der deutschen Ausgabe. Huber, Bern.
- Heaton, R. K./Nelson, L. M./Thompson, D. S./Burks, J. S./Franklin, G. M. (1985): Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 53 (1). S.103–110.
- Hernán, M. A./Olek, M. J./Ascherio, A. (2001): Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *American journal of epidemiology* 154 (1). S. 69–74.
- Hohlfeld, R./Dornmair, K./Meinl, E./Wekerle, H. (2016): The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *The Lancet Neurology* 15 (3). S. 317–331.
- Hohol, M. J./Guttmann, C. R./Orav, J./Mackin, G. A./Kikinis, R./Khoury, S. J./Jolesz, F. A./Weiner, H. L. (1997): Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 54 (8). S. 1018–1025.
- Hollingworth, A./Henderson, J. M. (1998): Does consistent scene context facilitate object perception? *Journal of experimental psychology. General* 127 (4). S. 398–415.

- Houtchens, M. K./Benedict, R. H. B./Killiany, R./Sharma, J./Jaisani, Z./Singh, B./Weinstock-Guttman, B./Guttmann, C. R. G./Bakshi, R. (2007): Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 69 (12). S. 1213–1223.
- Huang, W./Chen, W./Zhang, X. (2017): Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine* 13 (6). S. 3163–3166.
- Huggenberger, S./Moser, N./Schröder, H./Cozzi, B./Granato, A./Merighi, A. (2019): Olfaktorisches und limbisches System. In: Huggenberger, S./Moser, N./Schröder, H./Cozzi, B./Granato, A./Merighi, A. (Hg) *Neuroanatomie des Menschen*. Berlin/Heidelberg, Springer. S. 119-124, S.121.
- 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. (2012): Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Human brain mapping* 33 (10). S. 2268-2280.
- Ifantopoulou, P./Artemiadis, A. K./Bakirtzis, C./Zekiou, K./Papadopoulos, T.-S./Diakogiannis, I./Hadjigeorgiou, G./Grigoriadis, N./Orologas, A. (2019): Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis--A cross-sectional study. *Multiple sclerosis and related disorders* 35. S. 128-134.
- Jongen, P. J./Horst, A. T. ter/Brands, A. M. (2012): Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva medica* 103 (2). S. 73–96.
- Juanatey, A./Blanco-Garcia, L./Tellez, N. (2018): Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Revista de neurologia* 66 (12). S. 423–433.
- 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. *Multiple sclerosis* 24 (13). S. 1665–1680.
- Katzman, R. (1993): Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43 (1). S. 13-20.
- Katzman, R./Terry, R./DeTeresa, R./Brown, T./Davies, P./Fuld, P./Renbing, X./Peck, A. (1988): Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia. A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of neurology* 23 (2). S. 138-144.
- Kingwell, E./Marriott, J. J./Jetté, N./Pringsheim, T./Makhani, N./Morrow, S. A./Fisk, J. D./Evans, C./Béland, S. G./Kulaga, S./Dykeman, J./Wolfson, C./Koch, M. W./Marrie, Ruth A. (2013): Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology* 13. S. 128.
- Kiy, G./Lehmann, P./Hahn, H. K./Eling, P./Kastrup, A./Hildebrandt, H. (2011): Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms

- and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 17 (9). S. 1088-1097.
- Kluger, B. M./Krupp, L. B./Enoka, R. M. (2013): Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80 (4). S. 409-416.
- Knierim, J. J. (2015): The hippocampus. *Current biology* 25 (23). S. 1116-21.
- Kobelt, G./Thompson, A./Berg, J./Gannedahl, M./Eriksson, J. (2017): New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple sclerosis* 23 (8). S. 1123-1136.
- 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 fornix diffusion measures in multiple sclerosis. *Magnetic resonance imaging* 32 (4). S. 354-358.
- Koutsouraki, E./Kalatha, T./Grosi, E./Koukoulidis, T./Michmizos, D. (2019): Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients. *Hellenic journal of nuclear medicine* 22. S. 75–81.
- Krumbholz, M./Derfuss, T./Hohlfeld, R./Meinl, E. (2012): B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Neurology* 8 (11). S. 613–623.
- Krumbholz, M./Meinl, E. (2018): Immunopathogenese. In: Schmidt, R.M./Hoffmann, F. A./Faiss, J. H./Köhler, W./Zettl, U. K./Aktaş, O. (Hg.) *Multiple Sklerose*. 7. Aufl. München, Elsevier. S. 11-17.
- 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. *Archives of neurology* 46 (10). S. 1121–1123.
- Kuehner, C./Bürger, C./Keller, F./Hautzinger, M. (2006): Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt* 78. S. 651–656.
- Labiano-Fontcuberta, A./Martínez-Ginés, M. L./Aladro, Y./Ayuso, L./Mitchell, A. J./Puertas-Martín, V./Cerezo, M./Higueras, Y./Benito-León, J. (2016): A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Multiple sclerosis* 22 (2). S. 250–253.
- Langdon, D. (2010): Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis - Recent Advances and Future Prospects. *European Neurological Review* 5 (1). S. 69.
- Langdon, D. W./Amato, M. P./Boringa, J./Brochet, B./Foley, F./Fredrikson, S./Hämäläinen, P./Hartung, H-P/Krupp, L./Penner, I. K./Reder, A. T./Benedict, R. H. B. (2012): Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis* 18 (6). S. 891–898.
- Larsen, P. D./Bloomer, L. C./Bray, P. F. (1985): Epstein-Barr nuclear antigen and viral capsid antigen antibody titers in multiple sclerosis. *Neurology* 35 (3). S. 435–438.

- Lee, I./ Kesner, R.P. (2004): Encoding versus retrieval of spatial memory: double dissociation between the dentate gyrus and the perforant path inputs into CA3 in the dorsal hippocampus. *Hippocampus* 14 (1). S. 66–76.
- Lerdal, A./Wahl, A./Rustøen, T./Hanestad, B. R./Moum, T. (2005): Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scandinavian journal of public health* 33 (2). S. 123–130.
- Levin, L. I./Munger, K. L./Rubertone, M. V./Peck, C. A./Lennette, E. T./Spiegelman, D./Ascherio, A. (2005): Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 293 (20). S. 2496–2500.
- Lindgren, S. D./Benton, A. L. (1980): Developmental patterns of visuospatial judgment. *Journal of Pediatric Psychology* 5 (2). S. 217–225.
- Liu, K. Y./Gould, R. L./Coulson, M. C./Ward, E. V./Howard, R. J. (2016): Tests of pattern separation and pattern completion in humans-A systematic review. *Hippocampus* 26 (6). S. 705–717.
- Llufriu, S./Rocca, M. A./Pagani, E./Riccitelli, G. C./Solana, E./Colombo, B./Rodegher, M./Falini, A./Comi, G./Filippi, M. (2019): Hippocampal-related memory network in multiple sclerosis. A structural connectivity analysis. *Multiple sclerosis* 25 (6). S. 801–810.
- Longoni, G./Rocca, M. A./Pagani, E./Riccitelli, G. C./Colombo, B./Rodegher, M./Falini, A./Comi, G./Filippi, M. (2015): Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain structure and function* 220 (1). S. 435–444.
- Lublin, F. D./Reingold, S. C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46 (4). S. 907–911.
- 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. JR/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: the 2013 revisions. *Neurology* 83 (3). S. 278–286.
- Lucchinetti, C./Brück, W./Parisi, J./Scheithauer, B./Rodriguez, M./Lassmann, H. (2000): Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology* 47 (6). S. 707–717.

- Marr, D. (1971): Simple memory. A theory for archicortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 262 (841). S. 23-81.
- Maubeuge, N./Deloire, M. S. A./Brochet, B./Erhlé, N./Charré-Morin, J./Saubusse, A./Ruet, A. (2021): French validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Revue neurologique* 177 (1-2). S. 73–79.
- McClelland, J. L./McNaughton, B. L./O'Reilly, R. C. (1995): Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex. Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review* 102 (3). S. 419-457.
- McDonald, W. I. (1993): The dynamics of multiple sclerosis. The Charcot Lecture. *Journal of neurology* 240 (1). S. 28–36.
- 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. *Annals of neurology* 50 (1). S. 121–127.
- McIvor, G. P./Riklan, M./Reznikoff, M. (1984): Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions, and perceived social support. *Journal of clinical psychology* 40 (4). S. 1028-1033.
- Michailidou, I./Willems, J. G. P./Kooi, E.-J./van Eden, C./Gold, S. M./Geurts, J. J. G./Baas, F./Huitinga, I./Ramaglia, V. (2015): Complement C1q-C3-associated synaptic changes in multiple sclerosis hippocampus. *Annals of neurology* 77 (6). S. 1007-1026.
- Miller, D. H./Chard, D. T./Ciccarelli, O. (2012): Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology* 11 (2). S. 157–169.
- Mitchnick, K.A./Marlatte, H./Belchev, Z./ Gao, F./ Rosenbaum, R.S. (2024): Differential contributions of the hippocampal dentate gyrus and CA1 subfield to mnemonic discrimination. *Hippocampus* 34(6). S. 278-283.
- Mokry, L. E./Ross, S./Timpson, N. J./Sawcer, S./Davey Smith, G./Richards, J. B. (2016): Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS medicine* 13 (6), e1002053.
- Mutiple Sclerosis International Federation (MSIF) (2020): Atlas of MS 3rd Edition <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>. Zuletzt aufgerufen am 08.12.2020 um 15:30 Uhr.
- Nakazawa, K./ Quirk, M.C./ Chitwood, R.A./ Watanabe, M./ Yeckel, M.F./ Sun, L.D. et al. (2002): Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297 (5579). S. 211–218.

- Neunuebel, J.P./Knierim, J.J. (2014): CA3 retrieves coherent representations from degraded input: direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron* 81 (2). S. 416–427.
- Ngo, C. T./Michelmann, S./Olson, I. R./Newcombe, N. S. (2021): Pattern separation and pattern completion. Behaviorally separable processes? *Memory and Cognition* 49 (1). S. 193-205.
- Norman, K. A./O'Reilly, R. C. (2003): Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory. A complementary-learning-systems approach. *Psychological review* 110 (4). S. 611-646.
- Nucci, M./Mapelli, D./Mondini, S. (2012): Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research* 24 (3). S. 218–226.
- Okuda, D. T./Mowry, E. M./Beheshtian, A./Waubant, E./Baranzini, S. E./Goodin, D. S./Hauser, S. L./Pelletier, D. (2009): Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72 (9). S. 800–805.
- Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1). S. 97–113.
- O'Reilly, R. C./McClelland, J. L. (1994): Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall. Avoiding a trade-off. *Hippocampus* 4 (6). S. 661-682.
- 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. *Frontiers in neurology* 10. S. 581.
- Panginikkod, S./Rayi, A./Rocha Cabrero, F./Rukmangadachar, L. A. (2021): Uhthoff Phenomenon. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Papadopoulos, D./Dukes, S./Patel, R./Nicholas, R./Vora, A./Reynolds, R. (2009): Substantial archaeocortical atrophy and neuronal loss in multiple sclerosis. *Brain pathology* 19 (2). S. 238-253.
- Pardini, M./Bergamino, M./Bommarito, G./Bonzano, L./Luigi Mancardi, G./Roccatagliata, L. (2014): Structural correlates of subjective and objective memory performance in multiple sclerosis. *Hippocampus* 24 (4). S. 436-445.
- Patten, S. B./Beck, C. A./Williams, J. V.A./Barbui, C./Metz, L. M. (2003): Major depression in multiple sclerosis. A population-based perspective. *Neurology* 61 (11). S. 1524-1527.
- Patten, S. B./Marrie, R. A./Carta, M. G. (2017): Depression in multiple sclerosis. *International review of psychiatry* 29 (5). S. 463-472.

- Penner, I.-K./Paul, F. (2017): Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature reviews Neurology* 13 (11). S. 662-675.
- Penner, I.-K./Rausch, M./Kappos, L./Opwis, K./Radü, E. W. (2003): Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of neurology* 250 (4). S. 461-472.
- Pettigrew, C./Soldan, A. (2019): Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current neurology and neuroscience reports* 19 (1). S. 1.
- Planche, V./Koubiyr, I./Romero, J. E./Manjon, J. V./Coupé, P./Deloire, M./Dousset, V./Brochet, B./Ruet, A./Tourdias, T. (2018): Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis. Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Human brain mapping* 39 (4). S. 1814-1824.
- Planche, V./Panatier, A./Hiba, B./Ducourneau, E.-G./Raffard, G./Dubourdieu, N./Maitre, M./Lesté-Lasserre, T./Brochet, B./Dousset, V./Desmedt, A./Oliet, S. H./Tourdias, T. (2017) a: Selective dentate gyrus disruption causes memory impairment at the early stage of experimental multiple sclerosis. *Brain, behavior, and immunity* 60. S. 240-254.
- Planche, V./Ruet, A./Charré-Morin, J./Deloire, M./Brochet, B./Tourdias, T. (2017) b: Pattern separation performance is decreased in patients with early multiple sclerosis. *Brain and behavior* 7 (8), e00739.
- Planche, V./Ruet, A./Coupé, P./Lamargue-Hamel, D./Deloire, M./Pereira, B./Manjon, J. V./Munsch, F./Moscufo, N./Meier, D. S./Guttmann, C. R. G./Dousset, V./Brochet, B./Tourdias, T. (2017) c: Hippocampal microstructural damage correlates with memory impairment in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 23 (9). S. 1214-1224.
- Polman, C. H./Reingold, S. C./Banwell, B./Clanet, M./Cohen, J. A./Filippi, M./Fujihara, K./Havrdova, E./Hutchinson, M./Kappos, L./Lublin, F. D./Montalban, X./O'Connor, P./Sandberg-Wollheim, M./Thompson, A. J./Waubant, E./Weinshenker, B./Wolinsky, J. S. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 69 (2). S. 292–302.
- Polman, C. H./Reingold, S. C./Edan, G./Filippi, M./Hartung, H.P./Kappos, L./Lublin, F. D./Metz, L. M./McFarland, H. F./O'Connor, P. W./Sandberg-Wollheim, M./Thompson, A. J./Weinshenker, B.G./Wolinsky, J. S. (2005): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology* 58 (6). S. 840–846.
- Poser, C. M./Paty, D. W./Scheinberg, L./McDonald, W. I./Davis, F. A./Ebers, G. C./Johnson, K. P./SIBLEY, W. A./Silberberg, D. H./Tourtellotte, W. W. (1983): New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 13 (3). S. 227–231.

- Potagas, C./Giogkaraki, E./Koutsis, G./Mandellos, D./Tsirempolou, E./Sfagos, C./Vassilopoulos, D. (2008): Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences* 267 (1-2). S. 100–106.
- Qualls, C. (2000): Short Forms of The Benton Judgment of Line Orientation Test Development and Psychometric Properties. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 15 (2). S. 159–163.
- Rabins, P. V./Brooks, B. R./O'Donnell, P./Pearlson, G. D./Moberg, P./Jubelt, B./Coyle, P./Dalos, N./Folstein, M. F. (1986): Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 109 (Pt 4). S. 585–597.
- Rao, S. M./Leo, G. J./Bernardin, L./Unverzagt, F. (1991) a: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41 (5). S. 685–691.
- Rao, S. M./Leo, G. J./Ellington, L./Nauertz, T./Bernardin, L./Unverzagt, F. (1991) b: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41 (5). S. 692–696.
- Reich, D. S./Lucchinetti, C. F./Calabresi, P. A. (2018): Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine* 378 (2). S. 169–180.
- Reuter, F./Zaaraoui, W./Crespy, L./Faivre, A./Rico, A./Malikova, I./Soulier, E./Viout, P./Ranjeva, J.-P./Pelletier, J./Audoin, B. (2011): Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (10). S. 1157–1159.
- Rocca, M. A./Morelli, M. E./Amato, M. P./Moiola, L./Ghezzi, A./Veggiotti, P./Capra, R./Paganini, E./Portaccio, E./Fiorino, A./Pippolo, L./Pera, M. C./Comi, G./Falini, A./Filippi, M. (2016): Regional hippocampal involvement and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 22 (5). S. 628–640.
- Rocca, M. A./Pravatà, E./Valsasina, P./Radaelli, M./Colombo, B./Vacchi, L./Gobbi, C./Comi, G./Falini, A./Filippi, M. (2015): Hippocampal-DMN disconnectivity in MS is related to WM lesions and depression. *Human brain mapping* 36 (12). S. 5051–5063.
- Rodriguez-Aranda, C./Martinussen, M. (2006): Age-related differences in performance of phonemic verbal fluency measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): a meta-analytic study. *Developmental neuropsychology* 30 (2). S. 697–717.
- Rolls, E. T. (2007): An attractor network in the hippocampus. *Theory and neurophysiology. Learning and memory* 14 (11). S. 714–731.
- Rolls, E. T. (2016): Pattern separation, completion, and categorisation in the hippocampus and neocortex. *Neurobiology of learning and memory* 129. S. 4–28.
- Roosendaal, S. D./Hulst, H. E./Vrenken, H./Feenstra, H. E. M./Castelijns, J. A./Pouwels, P. J. W./Barkhof, F./Geurts, J. J. G. (2010): Structural and functional hippocampal changes

- in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology* 255 (2). S. 595-604.
- Roosendaal, S. D./Moraal, B./Pouwels, P. J. W./Vrenken, H./Castelijns, J. A./Barkhof, F./Geurts, J. J. G. (2009): Accumulation of cortical lesions in MS. Relation with cognitive impairment. *Multiple sclerosis* 15 (6). S. 708-714.
- Rosti-Otajärvi, E./Hämäläinen, P./Wiksten, A./Hakkarainen, T./Ruutiainen, J. (2017): Validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Finnish multiple sclerosis patients. *Brain and behavior* 7 (7), e00743.
- Rovaris, M./Filippi, M./Minicucci, L./Iannucci, G./Santuccio, G./Possa, F./Comi, G. (2000): Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology* 21 (2). S. 402-408.
- Ruff, R. M./Light, R. H./Parker, S. B./Levin, H. S. (1996): Benton Controlled Oral Word Association Test: reliability and updated norms. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 11 (4). S. 329–338.
- Sacco, R./Biseco, A./Corbo, D./Della Corte, M./d'Ambrosio, A./Docimo, R./Gallo, A./Esposito, F./Esposito, S./Cirillo, M./Lavorgna, L./Tedeschi, G./Bonavita, S. (2015): Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis. The role of white matter, gray matter and hippocampus. *Journal of neurology* 262 (7). S. 1691-1697.
- Santangelo, G./Altieri, M./Enzinger, C./Gallo, A./Trojano, L. (2019): Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis. A meta-analysis. *Neuropsychology* 33 (3). S. 379-390.
- Schmeißer, M./Schumann, S. (2020): Endhirn (Telencephalon). In: Schmeißer, M./Schumann, S. (Hg.) *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. S.161 180-183.
- Schumacher, G. A./Beebe, G./Kibler, R. F./Kurland, L. T./Kurtzke, J. F./McDowell, F./Nagler, B./Sibley, W. A./Tourtellotte, W. W./Willmon, T. L. (1965): Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 122. S. 552–568.
- Schünke, M./Schulte, E./Schumacher U./Voll, M./Wesker, K.H. (2018): Telencephalon. In: Schünke, M./Schulte, E./Schumacher, U./Voll, M./Wesker, K. (Hg.) *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 5. Aufl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. o.S.
- Scoville, W. B./Milner, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 20 (1). S. 11-21.

- 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: a journal of neurology* 131 (4). S. 1134-1141.
- Simpson, S. Jr./Wang, W./Otahal, P./Blizzard, L./van der Mei, I. A. F./Taylor, B. V. (2019): Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 90 (11). S. 1193–1200.
- Skorve, E./Lundervold, A. J./Torkildsen, Ø./Myhr, K.-M. (2019): The Norwegian translation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple sclerosis and related disorders* 36. S.101408.
- Smith A. (1982): Symbol digit modalities test: Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Sperling, R. A./Guttmann, C. R./Hohol, M. J./Warfield, S. K./Jakab, M./Parente, M./Diamond, E. L./Daffner, K. R./Olek, M. J./Orav, E. J./Kikinis, R./Jolesz, F. A./Weiner, H. L. (2001): Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis. A longitudinal study. *Archives of neurology* 58 (1). S. 115-121.
- Squire, L. R./Zola, S. M. (1996): Ischemic brain damage and memory impairment. A commentary. *Hippocampus* 6 (5). S. 546-552.
- Squire, L. R./Zola-Morgan, S. (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253 (5026). S. 1380-1386.
- Squire, L. R./Knowlton, B./Musen, G. (1993): The Structure and Organization of Memory. *Annual review of psychology* 44 (1). S. 453-495.
- Stegen, S./Stepanov, I./Cookfair, D./Schwartz, E./Hojnacki, D./Weinstock-Guttman, B./Benedict, R. H. B. (2010): Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *The Clinical neuropsychologist* 24 (2). S. 189–202.
- Stern, Y. (2002): What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society* 8 (3). S. 448-460.
- Stern, Y./Barnes, C. A./Grady C./Jones, R. N./Raz, N. (2019): Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging* 83. S. 124-129.
- Strober, L./DeLuca, J./Benedict, R. H./Jacobs, A./Cohen, J. A./Chiaravalloti, N./Hudson, L. D./Rudick, R. A./LaRocca, N. G. (2019): Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 25 (13). S. 1781–1790.
- 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. *Journal of neurology* 256 (11). S. 1932-1935.

- Stys, P. K./Tsutsui, S. (2019): Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000 Research* 13 (8). o.S.
- 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 (6). S. 278-288.
- Sumowski, J. F./Chiaravalloti, N./DeLuca, J. (2009): Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 31 (8). S. 913-926.
- Sumowski, J. F./Rocca, M. A./Leavitt, V. M./Dackovic, J./Mesaros, S./Drulovic, J./DeLuca, J./Filippi, M. (2014): Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 82 (20). S. 1776-1783.
- 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. What you've got and how you use it. *Neurology* 80 (24). S. 2186-2193.
- 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. *The Lancet Neurology* 17 (2). S. 162–173.
- Tiemann, L./Penner, I. K./Haupts, M./Schlegel, U./Calabrese, P. (2009): Cognitive decline in multiple sclerosis. Impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Multiple sclerosis* 15 (10). S. 1164-1174.
- Tischler, L./Petermann, F. (2010): Trail Making Test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58 (1). S. 79-81.
- Tombaugh, T. N. (2004): Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 19 (2). S. 203–214.
- Trojano, M./Paolicelli, D./Bellacosa, A./Cataldo, S. (2003): The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 24 (5). S. 268-70.
- Tulving, E. (1992): *Elements of episodic memory*. Oxford, Clarendon Press. o.S.
- Valko, P. O./Bassetti, C. L./Bloch, K. E./Held, U./Baumann, C. R. (2008): Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 31 (11). S. 1601–1607.

- Vattakatuchery, J. J./Rickards, H./Cavanna, A. E. (2011): Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 23 (3). S. 261-276.
- Vieweg, P./Riemer, M./Berron, D./Wolbers, T. (2019): Memory Image Completion: Establishing a task to behaviorally assess pattern completion in humans. *Hippocampus* 29 (4). S. 340–351.
- Vieweg, P./Stangl, M./Howard, L. R./Wolbers, T. (2015): Changes in pattern completion--a key mechanism to explain age-related recognition memory deficits? *Cortex: a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 64. S. 343–351.
- Warner, H. B./Carp, R. I. (1981): Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Lancet* 2 (8258). S. 1290.
- Weinshenker, B. G./Bass, B./Rice, G. P./Noseworthy, J./Carriere, W./Baskerville, J./Ebers, G. C. (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain: a journal of neurology* 112 (1). S. 133–146.
- Wekerle, H./Kojima, K./Lannes-Vieira, J./Lassmann, H./Linington, C. (1994): Animal models. *Annals of neurology* 36. S. 47-53.
- Wiendl, H./Kieseier, B. C. (2010): Klinisches Bild und Verlauf. In: Wiendl, H./Kieseier, B. C. (Hg.). *Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie*. 1. Aufl. Stuttgart, Kohlhammer Verlag. o.S.
- Wishart, H./Sharpe, D. (1997): Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. A quantitative review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 19 (6). S. 810-824.
- Yassa, M. A./Stark, C. E. L. (2011): Pattern separation in the hippocampus. *Trends in neurosciences* 34 (10). S. 515-525.
- Zakzanis, K. K. (2000): Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 15 (2). S. 115-136.
- Zhang, H./Kim, Y./Ro, E. J./Ho, C./Lee, D./Trapp, B. D./Suh, H. (2020): Hippocampal Neurogenesis and Neural Circuit Formation in a Cuprizone-Induced Multiple Sclerosis Mouse Model. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 40 (2). S. 447-458.
- Zola-Morgan, S./Squire, L. R./Amaral, D. G. (1986): Human amnesia and the medial temporal region. Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 6 (10). S. 2950-2967.

7. Anhang

Tabelle 16: Korrelationen der Krankheitsdauer mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte

Korrelation der Krankheitsdauer mit	p-Wert	Korrelationskoeffizient
<i>Target-Performancescore</i>		
100%	p=0,001*	r=-0,372
35%	p=0,003*	r=-0,346
21%	p=0,004*	r=-0,339
12%	p<0,001*	r=-0,491
5%	p=0,474	r=-0,086
<i>Foil-Performancescore</i>		
100%	p=0,354	r=-0,112
35%	p=0,568	r=-0,069
21%	p=0,25	r=-0,138
12%	p=0,087	r=-0,204
5%	p=0,028	r=0,261
<i>Biasscore</i>		
100%	p=0,007*	r=-0,318
35%	p=0,031*	r=-0,256
21%	p=0,133	r=-0,18
12%	p=0,09	r=-0,203
5%	p=0,072	r=-0,215

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 17: Korrelationen des Behinderungsgrads mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patientenkohorte

Korrelation des EDSS mit	p-Wert	Korrelationskoeffizient
<i>Target-Performancescore</i>		
100%	p=0,073	r=-0,222
35%	p=0,039	r=-0,254
21%	p=0,006*	r=-0,333
12%	p<0,001*	r=-0,467
5%	p=0,004*	r=-0,346
<i>Foil-Performancescore</i>		
100%	p=0,004*	r=-0,26
35%	p<0,001*	r=-0,527
21%	p<0,001*	r=-0,471
12%	p=0,003*	r=-0,362
5%	p<0,001*	r=0,399
<i>Biasscore</i>		
100%	p=0,477	r=-0,089
35%	p=0,127	r=0,19
21%	p=0,305	r=0,128
12%	p=0,757	r=-0,039

5%	p<0,001*	r=-0,469
----	----------	----------

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, EDSS: Expanded Disability Status Scale; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 18: Korrelationen der Depressionsschwere mit den neuropsychologischen Tests in der Patienten- und Kontrollkohorte

BDI		SDMT	CVLT-II-VWF 1	CVLT-II-VWF 2	CVLT-II-Lernsumme	BVMT-R	TMT-A	TMT-B	BJLO T	CO-WAT
Patienten	r	-0,07	-0,188	-0,209	-0,174	-0,164	0,0	0,025	-0,103	-0,079
	p	0,56	0,114	0,078	0,144	0,169	0,998	0,837	0,389	0,51
Kontrollen	r	-0,145	-0,222	0,057	-0,069	-0,165	0,024	0,13	-0,161	0,003
	p	0,225	0,06	0,635	0,565	0,167	0,839	0,278	0,177	0,979

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, BDI: Becks Depression Inventar, SDMT: Symbol Digital Modalities Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test II, CVLT-II-VWF1: 1. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, CVLT-II-VWF2: 2. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, TMT-A: Trail Making Test Tail A, TMT-B: Trail Making Test Teil B, JLOT: Benton Judgement of Line Orientation Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test

Tabelle 19: Korrelationen der Depressionsschwere mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte

Korrelation BDI mit		Target-Performancescore				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,119	-0,178	-0,124	-0,15	-0,015
	p	0,321	0,135	0,301	0,208	0,901
Kontrollen	r	-0,091	-0,207	-0,238	-0,175	-0,13
	p	0,446	0,081	0,044	0,14	0,277
		Foil-Performancescore				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,212	-0,086	-0,012	-0,002	0,109
	p	0,074	0,475	0,922	0,986	-0,014
Kontrollen	r	0,08	-0,244	-0,067	-0,143	-0,056
	p	0,505	0,039	0,577	0,23	0,638
		Biasscore				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,014	-0,09	-0,097	-0,116	-0,076
	p	0,908	0,452	0,416	0,333	0,528
Kontrollen	r	-0,12	0,109	-0,058	0,001	-0,018
	p	0,313	0,361	0,628	0,994	0,881

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, BDI: Becks Depression Inventar

Tabelle 20: Korrelationen der Fatigue mit den neuropsychologischen Tests in der Patienten- und Kontrollkohorte

Fatigue		SDMT	CVLT-II-VWF1	CVLT-II-VWF2	CVLT-II-Lernsumme	BVMT-R	TMT-A	TMT-B	BJLO	CO-WAT
Patienten	r	-0,118	-0,189	-0,16	-0,102	-0,15	0,132	0,133	-0,18	-0,195
	p	0,325	0,112	0,179	0,395	0,208	0,271	0,267	0,131	0,101
Kontrollen	r	-0,179	-0,141	0,03	-0,104	-0,091	0,032	-0,114	-0,205	0,109
	p	0,132	0,237	0,805	0,383	0,445	0,792	0,339	0,084	0,361

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, SDMT: Symbol Digital Modalities Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test II, CVLT-II-VWF1: 1. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, CVLT-II-VWF2: 2. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, TMT-A: Trail Making Test Teil A, TMT-B: Trail Making Test Teil B, JLOT: Benton Judgement of Line Orientation Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test

Tabelle 21: Korrelationen der Fatigue mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte

Korrelation der Fatigue mit		<i>Target-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,084	-0,098	-0,117	-0,104	-0,318
	p	0,484	0,411	0,384	0,384	0,007*
Kontrollen	r	0,053	0,015	-0,032	-0,161	-0,159
	p	0,656	0,9	0,791	0,176	0,182
		<i>Foil-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	-0,245	-0,246	-0,306	-0,262	0,285
	p	0,038	0,037	0,009*	0,026	0,015
Kontrollen	r	0,216	-0,115	-0,111	-0,292	-0,003
	p	0,069	0,336	0,353	0,013	0,979
		<i>Biasscore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	0,037	0,111	0,188	0,162	-0,384
	p	0,756	0,352	0,114	0,173	<0,001
Kontrollen	r	-0,064	0,121	0,097	0,162	-0,072
	p	0,595	0,31	0,419	0,174	0,548

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 22: Korrelationen der kognitiven Reserve mit den neuropsychologischen Tests in der Patienten- und Kontrollkohorte

CRIq		SDMT	CVLT-II-VWF 1	CVLT-II-VWF 2	CVLT-II-Lernsumme	BVM T-R	TMT-A	TMT-B	BJLOT	CO-WAT
Patienten	r	0,078	0,006	0,066	0,025	-0,174	-0,114	0,021	0,284	0,23
	p	0,515	0,962	0,583	0,833	0,143	0,34	0,864	0,016	0,052
Kontrollen	r	-0,173	-0,226	-0,028	-0,278	-0,208	0,182	0,231	-0,12	0,152
	p	0,146	0,056	0,814	0,018	0,079	0,126	0,051	0,315	0,203

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire, SDMT: Symbol Digital Modalities Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test II, CVLT-II-VWF1: 1. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, CVLT-II-VWF2: 2. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, BVM T-R: Brief Visuospatial Memory Test, TMT-A: Trail Making Test Tail A, TMT-B: Trail Making Test Teil B, JLOT: Benton Judgement of Line Orientation Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test

Tabelle 23: Korrelationen der kognitiven Reserve mit den Parametern des Memory Image Completion Tasks (MIC) in der Patienten- und Kontrollkohorte

Korrelation des CRIq mit		<i>Target-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	0,033	-0,009	-0,001	-0,026	-0,087
	p	0,784	0,938	0,993	0,831	0,467
Kontrollen	r	-0,2	-0,161	-0,273	-0,171	-0,094
	p	0,093	0,176	0,02	0,151	0,43
		<i>Foil-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	0,002	0,063	0,019	-0,135	-0,067
	p	0,984	0,597	0,876	0,258	0,577
Kontrollen	r	0,233	-0,133	-0,053	-0,13	-0,213
	p	0,049*	0,266	0,657	0,276	0,073
		<i>Biasscore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
Patienten	r	0,032	-0,06	-0,019	0,106	-0,018
	p	0,792	0,618	0,877	0,377	0,88
Kontrollen	r	-0,293	0,03	-0,091	-0,009	0,115
	p	0,012*	0,804	0,449	0,942	0,338

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 24: Korrelationen der Läsionslast mit den neuropsychologischen Tests

Volumen in mL		SDMT	CVLT-II-VFW1	CVLT-II-VFW2	CVLT-II-Lernsumme
periventrikulär	r	-0,38	-0,296	-0,256	-0,283
	p	0,008*	0,043	0,082	0,054
frontal juxtakortikal	r	0,46	0,051	0,137	0,008
	p	0,76	0,734	0,36	0,957
frontal subkortikal	r	-0,342	-0,496	-0,475	-0,388
	p	0,017	<0,001*	<0,001*	0,006*
temporal juxtakortikal	r	0,105	0,11	0,123	0,118
	p	0,481	0,463	0,409	0,431
temporal subkortikal	r	-0,229	-0,311	-0,199	-0,242
	p	0,118	0,032	0,176	0,098
parietal juxtakortikal	r	-0,288	-0,399	-0,344	-0,249
	p	0,047	0,005*	0,017	0,087
parietal subkortikal	r	-0,116	-0,238	-0,13	-0,185
	p	0,433	0,104	0,38	0,207
cerebellär	r	-0,223	-0,294	-0,207	-0,204
	p	0,142	0,05	0,172	0,18
hippocampal	r	-0,28	-0,322	-0,322	-0,215
	p	0,054	0,026	0,026	0,142
okzipital	r	-0,237	0,024	-0,121	-0,183
	p	0,105	0,869	0,411	0,212

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, SDMT: Symbol Digital Modalities Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test II, CVLT-II-VFW1: 1. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, CVLT-II-VFW2: 2. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, TMT-A: Trail Making Test Teil A, TMT-B: Trail Making Test Teil B, JLOT: Benton Judgement of Line Orientation Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 25: Korrelationen der Läsionslast mit den neuropsychologischen Tests

Volumen in mL		CVLT-II-Lernsumme	BVMT-R	TMT-A	TMT-B	BJLOT	CO-WAT
periventrikulär	r	-0,283	-0,392	0,388	0,43	-0,061	-0,195
	p	0,054	0,006*	0,007*	0,003*	0,682	0,189
frontal juxtakortikal	r	0,008	0,074	-0,172	-0,06	-0,147	0,163
	p	0,957	0,623	0,248	0,691	0,323	0,273
frontal subkortikal	r	-0,388	-0,195	0,398	0,274	-0,182	-0,099
	p	0,006*	0,184	0,005*	0,062	0,215	0,504
temporal juxtakortikal	r	0,118	0,008	-0,188	-0,022	-0,082	0,364
	p	0,431	0,957	0,207	0,887	0,586	0,012
temporal subkortikal	r	-0,242	-0,186	0,066	0,203	-0,205	-0,125
	p	0,098	0,206	0,655	0,172	0,163	0,395

parietal juxtakortikal	r	-0,249	-0,216	0,262	0,308	-0,231	0,114
	p	0,087	0,141	0,072	0,035	0,114	0,442
parietal subkortikal	r	-0,185	-0,117	-0,112	-0,022	-0,03	-0,133
	p	0,207	0,427	0,448	0,885	0,841	0,368
cerebellär	r	-0,204	-0,144	0,024	0,187	-0,551	-0,122
	p	0,18	0,345	0,876	0,225	<0,001*	0,424
hippocampal	r	-0,215	-0,147	0,195	0,465	-0,088	-0,237
	p	0,142	0,32	0,183	0,001*	0,551	0,105
okzipital	r	-0,183	-0,057	0,24	0,22	0,163	-0,28
	p	0,212	0,7	0,1	0,137	0,27	0,054

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert, SDMT: Symbol Digital Modalities Test, CVLT-II: California Verbal Learning Test II, CVLT-II-VWF1: 1. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, CVLT-II-VWF2: 2. verzögerter Abruf des California Verbal Learning Tests, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, TMT-A: Trail Making Test Teil A, TMT-B: Trail Making Test Teil B, JLOT: Benton Judgement of Line Orientation Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 26: Korrelationen der Läsionslast mit dem Target-Performancescore des Memory Image Completion Tasks (MIC)

Korrelationen der Läsionslast mit		<i>Target-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
periventrikulär	r	-0,299	-0,45	-0,502	-0,477	-0,009
	p	0,041	0,002*	<0,001*	<0,001*	0,952
frontal juxtakortikal	r	0,107	-0,005	-0,035	0,002	0,131
	p	0,475	0,971	0,814	0,987	0,381
frontal subkortikal	r	-0,151	-0,258	-0,28	-0,319	-0,383
	p	0,306	0,077	0,054	0,027	0,007*
temporal juxtakortikal	r	0,116	0,052	0,171	0,067	0,243
	p	0,436	0,726	0,249	0,652	0,1
temporal subkortikal	r	0,032	0,003	-0,129	-0,136	0,031
	p	0,828	0,982	0,328	0,365	0,833
parietal juxtakortikal	r	-0,089	-0,244	-0,234	-0,363	-0,213
	p	0,547	0,095	0,11	0,011	0,146
parietal subkortikal	r	0,094	0,096	0,076	-0,02	-0,02
	p	0,527	0,515	0,608	0,891	0,893
cerebellär	r	0,09	0,101	0,001	-0,08	-0,129
	p	0,555	0,509	0,995	0,602	0,397
hippocampal	r	-0,207	-0,269	-0,256	-0,159	-0,092
	p	0,158	0,064	0,069	0,28	0,534
okzipital	r	-0,742	-0,517	-0,446	-0,2	-0,111
	p	<0,001*	<0,001*	0,001*	0,02*	0,452

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 27: Korrelationen der Läsionslast mit dem Foil-Performancescore des Memory Image Completion Tasks (MIC)

Korrelationen der Läsionslast mit		<i>Foil-Performancescore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
periventrikulär	r	-0,228	-0,353	-0,43	-0,389	0,091
	p	0,124	0,015*	0,003*	0,007*	0,542
frontal juxtakortikal	r	-0,217	0,042	-0,007	-0,148	0,163
	p	0,143	0,78	0,963	0,321	0,272
frontal subkortikal	r	0,063	0,039	-0,004	0,116	0,04
	p	0,67	0,795	0,978	0,434	0,786
temporal juxtakortikal	r	0,031	0,064	0,128	0,088	-0,091
	p	0,834	0,667	0,39	0,556	0,541
temporal subkortikal	r	0,068	-0,206	-0,103	-0,146	-0,131
	p	0,648	0,159	0,485	0,321	0,377
parietal juxtakortikal	r	0,084	0,076	0,061	0,139	0,049
	p	0,57	0,608	0,678	0,347	0,739
parietal subkortikal	r	0,116	0,097	0,122	0,08	-0,025
	p	0,431	0,511	0,409	0,587	0,866
cerebellär	r	0,08	-0,264	-0,135	-0,054	-0,141
	p	0,603	0,079	0,376	0,727	0,356
hippocampal	r	0,107	-0,544	-0,365	-0,293	-0,095
	p	0,486	<0,001*	0,011*	0,043	0,521
okzipital	r	-0,1	0,051	-0,05	0,018	0,1
	p	0,498	0,73	0,734	0,906	0,499

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Tabelle 28: Korrelationen der Läsionslast mit dem Biasscore des Memory Image Completion Tasks (MIC)

Korrelationen der Läsionslast mit		<i>Biasscore</i>				
		100%	35%	21%	12%	5%
periventrikulär	r	-0,194	-0,34	-0,025	0,015	-0,06
	p	0,19	0,822	0,87	0,921	0,687
frontal juxtakortikal	r	0,221	-0,45	-0,026	0,155	-0,015
	p	0,136	0,765	0,862	0,299	0,922
frontal subkortikal	r	-0,187	-0,245	-0,264	-0,361	-0,286
	p	0,204	0,093	0,07	0,012	0,048
temporal juxtakortikal	r	0,104	-0,018	0,028	-0,033	0,22
	p	0,488	0,904	0,852	0,828	0,137
temporal subkortikal	r	-0,001	0,197	-0,015	0,035	0,099
	p	0,996	0,18	0,918	0,811	0,504
parietal juxtakortikal	r	-0,134	-0,269	-0,289	-0,418	-0,175
	p	0,366	0,065	0,047	0,003*	0,233

parietal subkor- tikal	r	0,038	-0,013	-0,055	-0,093	0,001
	p	0,799	0,929	0,709	0,529	0,994
cerebellär	r	0,053	0,334	0,149	-0,009	0,002
	p	0,731	0,025	0,33	0,953	0,99
hippocampal	r	-0,267	0,293	0,13	0,159	-0,007
	p	0,067	0,043	0,378	0,28	0,964
okzipital	r	-0,694	-0,468	-0,375	-0,173	-0,135
	p	<0,001*	<0,001*	0,009*	0,238	0,359

r: Korrelationskoeffizient, p: p-Wert; *signifikant nach Bonferroni-Holm-Korrektur

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch, der mich mit fachlichem Rat und konstruktiven Rückmeldungen in jeder Phase dieser Arbeit begleitet hat. Seine wertvollen Anregungen und kleinen Ermunterungen bei zufälligen Treffen in der Cafeteria waren eine große Unterstützung und haben wesentlich zu dieser Dissertation beigetragen.

Ebenfalls danken möchte ich Dr. M. Sc. Annika Hanert, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir auch am späten Nachmittag noch geholfen hat, jegliche große und kleine Probleme aus der Welt zu schaffen. Wenn dann plötzlich der Computer oder ein Programm in den Streik getreten ist, konnte ich mich immer an Dipl.-Inform. Oliver Granert wenden, der mit ein paar Klicks alles wieder zum Laufen gebracht hat.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, die mir während der gesamten Zeit mit Rat und Unterstützung zur Seite stand, und speziell meinen Eltern, die jede überflüssige Leertaste mit detektivischer Genauigkeit aufgespürt haben. Auch meine Freundinnen und Freunde haben sich all meinen Frust geduldig angehört, mich immer wieder motiviert und für viel willkommene Abwechslung gesorgt.

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die im Rahmen der Testungen viele Stunden ihrer Freizeit geopfert und so die Durchführung dieser Studie überhaupt erst ermöglicht haben.