

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

**Repetitive transkranielle Magnetstimulation zur Analyse
des Zusammenhangs der kortikalen Plastizität und der
kognitiven Leistung bei Multipler Sklerose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Meng Ma

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prod. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. Philipp Albrecht

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. Markus Butz

Für meine Eltern.

没有你们就没有我。

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

BALLOFF, C., PENNER, I. K., MA, M., GEORGIADES, I., SCALA, L., TROULLINAKIS, N., GRAF, J., KREMER, D., AKTAS, O., HARTUNG, H. P., MEUTH, S. G., SCHNITZLER, A., GROISS, S. J. & ALBRECHT, P. 2022. The degree of cortical plasticity correlates with cognitive performance in patients with Multiple Sclerosis. *Brain Stimulation*, 15, 403-413.

Zusammenfassung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) verursachen autoimmun-vermittelte chronische Demyelinisations- und Atrophieprozesse des zentralen Nervensystems (ZNS) funktionelle und strukturelle Defizite, die bis zu einem bestimmten Grad durch kortikale Plastizitäts- und Reorganisationsprozesse kompensiert werden können. Nach Ausschöpfung dieser individuellen Reserve wirken sich weiter akkumulierende Läsionen direkt auf den klinischen und kognitiven Status des/r Patienten/-in aus. Häufig treten kognitive Defizite, insbesondere des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, auf. Ziel dieser Arbeit war, den Zusammenhang zwischen der kortikalen Plastizität und den kognitiven Einschränkungen bei MS-Patienten/-innen mittels nichtinvasiver transkranieller Magnetstimulation (TMS) des linken primären Motorkortex zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurden 25 MS-Patienten/-innen und 25 gematchte gesunde Probanden/-innen eingeschlossen. Zur Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten wurden der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) verwendet. Die Quadripulsstimulation (QPS), als neues TMS-Verfahren zur effektiveren und länger anhaltenden Induktion von Plastizitätsprozessen, wurde hierbei erstmalig bei MS-Patienten/-innen angewandt. Als Maß der kortikospinalen Erregbarkeit und Plastizität dienen an einem peripheren Indexmuskel der rechten Hand vor und nach QPS abgeleitete muskulär evozierte Potenziale (MEPs).

MS-Patienten/-innen erzielten signifikant schlechtere Ergebnisse im SDMT und BVMT-R. Außerdem korrelierten bei MS-Patienten/-innen der SDMT und BVMT-R signifikant mit der maximalen MEP-Amplitude nach QPS. Eine bessere kortikospinale Erregbarkeit und Plastizität gehen hiernach mit einer besseren Kognition einher. Die QPS ist demnach zur Untersuchung der kortikalen Plastizität auch über den stimulierten Motorkortex hinaus, und besonders für die Kognition, valide. Das Ergebnis konnte in einer zweiten Kohorte mit 32 gematchten MS-Patienten/-innen reproduziert werden. Zusammenfassend betrachtet treten kognitive Defizite bei MS-Patienten/-innen zwar häufig auf, individuell unterschiedlich starke Plastizitätsmechanismen können diese Einschränkungen jedoch positiv beeinflussen.

Abstract

In Multiple Sclerosis (MS), autoimmune-mediated chronic demyelination and atrophy processes of the central nervous system cause functional and structural deficits that can be compensated to a certain degree by cortical plasticity and reorganization mechanisms. After exhaustion of this individual reserve, further accumulating lesions directly affect the clinical and cognitive status of the patient. In addition, cognitive deficits often occur, especially in information processing speed and spatial short-term memory. The aim of this study was to investigate the relationship between cortical plasticity and cognitive impairment in MS patients using non-invasive transcranial magnetic stimulation (TMS) of the left primary motor cortex.

In this study 25 MS patients and 25 matched healthy controls were included. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) were used to assess cognitive abilities. Quadripulse stimulation (QPS), a new TMS method for more effective and longer lasting induction of plasticity processes, was used for the first time on MS patients. As a measure of corticospinal excitability and plasticity, muscular evoked potentials (MEPs) were recorded from a peripheral index muscle of the right hand before and after QPS.

Compared to healthy subjects, MS patients achieved significantly worse results in the SDMT and BVMT-R. Furthermore, in MS patients, SDMT and BVMT-R correlated significantly with maximum MEP amplitudes after QPS. Thus, better corticospinal excitability and plasticity are associated with better cognition. QPS proves to be a valid method for exploring the cortical plasticity even beyond the stimulated motor cortex and especially for the exploration of the cognition in MS patients. We were also able to reproduce the results in a second cohort with 32 matched MS patients, further proving the validity of the method. In conclusion, it can be said that although MS patients have significant cognitive deficits, individual plasticity mechanisms can positively influence these impairments.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

AMT	Active Motor Threshold
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale-Angststörung
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression
ISI	Interstimulusintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
M.	Musculus
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
QPS	Quadripulsstimulation
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
RMT	Resting Motor Threshold
RRMS	Rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose
RRMS ₁	1. RRMS-Kohorte
RRMS ₂	2. RRMS-Kohorte
SD	Standard Deviation
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

SI-Einheiten

mm	Millimeter
cm	Zentimeter
m	Meter
ms	Millisekunde
s	Sekunde
min	Minute
%	Prozent
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
MHz	Megahertz
μV	Mikrovolt
mV	Millivolt
°	Grad

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einfluss der kompensatorischen Reserve auf den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS)	8
Abb. 2: TMS-Generator und achtförmige Magnetspule	9
Abb. 3: Physikalischer Mechanismus der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)	10
Abb. 4: Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation (TMS).....	11
Abb. 5: Aufbau des Quadripulsstimulation (QPS)-Apparates und achtförmige Magnetspule	13
Abb. 6: Rekrutierungskurve	26
Abb. 7: QPS-Protokoll	27
Abb. 8: Messprotokoll	27
Abb. 9: Gruppenunterschied des BVMT-R Gesamtwerts und Prozentrangs	33
Abb. 10: Gruppenunterschied des SDMT Gesamtwerts und z-Werts	33
Abb. 11: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem BVMT-R Gesamtwert und Prozentrang (MS-Patienten/-innen)	35
Abb. 12: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem SDMT Gesamtwert und z-Wert (MS-Patienten/-innen)	36
Abb. 13: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem EDSS (MS-Patienten/-innen)	38
Abb. 14: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem BVMT-R Gesamtwert und Prozentrang (RRMS ₂)	43
Abb. 15: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem SDMT Gesamtwert und z-Wert (RRMS ₂)	44
Abb. 16: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit der kortikospinalen MEP-Latenz (RRMS ₂)	45
Abb. 17: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem EDSS und dem Alter (RRMS ₂)	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika beider Gruppen	30
Tabelle 2: Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse beider Gruppen	31
Tabelle 3: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung beider Gruppen	32
Tabelle 4: Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Tests mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (MS-Patienten/-innen)	34
Tabelle 5: Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Tests mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (Gesunde Probanden/-innen)	36
Tabelle 6: Korrelationsanalysen weiterer neuropsychologischer Tests und klinischer Merkmale mit der maximalen post-QPS MEP-Amplitude (MS- Patienten/-innen).....	37
Tabelle 7: Korrelationsanalyse weiterer neuropsychologischer Tests und klinischer Merkmale mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (Gesunde Probanden/-innen)	38
Tabelle 8: Klinische Charakteristika (RRMS ₁ und RRMS ₂)	40
Tabelle 9: Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse (RRMS ₁ und RRMS ₂)	41
Tabelle 10: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung (RRMS ₁ und RRMS ₂)	42
Tabelle 11: Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Tests mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (RRMS ₂)	42
Tabelle 12: Korrelationsanalysen weiterer neuropsychologischer Tests und klinischer Merkmale mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (RRMS ₂).....	44

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Übersicht	1
1.2	Aufbau der Arbeit	2
2	Theorie und Grundlagen	3
2.1	Multiple Sklerose (MS)	3
2.1.1	Definition, Epidemiologie, Klassifikation und Symptome	3
2.1.2	Diagnostik	4
2.1.3	Therapieoptionen und Prognose	4
2.2	Kortikale Plastizität	5
2.2.1	Grundlagen	5
2.2.2	Physiologische Mechanismen	5
2.2.3	Relevanz der Plastizität bei MS	6
2.3	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	9
2.3.1	Hintergrund	9
2.3.2	Stimulationsprotokolle.....	11
2.3.3	TMS und MS	14
2.4	Kognition in MS und der Zusammenhang mit TMS.....	15
2.5	Fragestellung der Arbeit	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Stichprobe	19
3.2	Versuchsablauf.....	20
3.3	Neurologische und Neuropsychologische Tests	20
3.4	TMS.....	23
3.4.1	Vorbereitung	23
3.4.2	Ermittlung der Schwellenwerte und der Latenz	24
3.4.3	Ermittlung der Baseline-Rekrutierungskurve	25
3.4.4	Quadripulsstimulation (QPS)	26
3.4.5	Follow-Up.....	27

3.5	Auswertung und statistische Analysen	28
4	Ergebnisse	30
4.1	Deskriptive Charakteristika der Studienteilnehmer/-rinnen	30
4.1.1	Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse	31
4.1.2	Neuropsychologische Testung	32
4.2	Korrelationen	34
4.2.1	Korrelation der Plastizität mit der Kognition	34
4.2.1.1	MS-Patienten/-innen	34
4.2.1.2	Gesunde Probanden/-innen	36
4.2.2	Post-Hoc-Analysen	37
4.2.2.1	MS-Patienten/-innen	37
4.2.2.2	Gesunde Probanden/-innen	38
4.3	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und Vergleich	39
4.3.1	Deskriptive Charakteristika (RRMS ₁ und RRMS ₂)	39
4.3.1.1	Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse (RRMS ₁ und RRMS ₂)	40
4.3.1.2	Neuropsychologische Testung (RRMS ₁ und RRMS ₂)	41
4.3.2	Korrelationen (RRMS ₁ und RRMS ₂)	42
4.3.2.1	Korrelation der Plastizität mit der Kognition (RRMS ₁ und RRMS ₂)	42
4.3.2.2	Post-Hoc-Analysen (RRMS ₂)	44
5	Diskussion	47
5.1	Ergebnisse und Beurteilung	47
5.1.1	MS-Patienten/-innen und gesunde Probanden/-innen	47
5.1.2	Replikation in einer unabhängigen Kohorte	52
5.2	Stärken bzw. Schwächen der Arbeit und Ausblick	53
6	Schlussfolgerung	55
7	Literaturverzeichnis	56
8	Danksagung	67

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Bei der autoimmun-vermittelten chronisch-entzündlichen Erkrankung Multiple Sklerose (MS) ist eine frühzeitige Erkennung der Erstsymptome und auch die Beobachtung der Krankheitsprogression mittels Verlaufskontrollen essentiell, um eine fortschreitende Behinderung zu verzögern oder gar zu verhindern (Charil and Filippi, 2007). Das sogenannte klinisch-radiologische Paradoxon beschreibt dabei die teils immense Diskrepanz zwischen dem subjektiven, klinisch-kognitiven Status der Patienten/-innen einerseits und dem objektiven, radiologischen Befund andererseits (Barkhof, 2002). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass neben den in der Bildgebung sichtbaren Läsionen und der für die MS typische Neurodegeneration noch weitere Faktoren den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussen. Eine mögliche Erklärung hierfür stellt die kompensatorische Reserve dar. Diese beschreibt einen kortikalen Plastizitäts- und Reorganisationprozess als Antwort auf die durch Demyelinisation und Atrophie entstandenen funktionellen und strukturellen Defizite. Nach Ausschöpfung dieser individuell unterschiedlichen Reserve ist es möglich, dass sich weitere akkumulierende strukturelle Läsionen direkt auf den klinischen und kognitiven Status des Patienten auswirken (Zeller and Classen, 2014). Da es noch keine gängige Methode gibt um diese Reserve zu bestimmen, ist es von großem Interesse, einen sensitiven und reproduzierbaren Parameter zu etablieren, der womöglich sogar eine prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs erlaubt.

In den vergangenen drei Jahrzehnten hat sich die transkranielle Magnetstimulation (TMS) als ein Verfahren der nichtinvasiven Hirnstimulation zum Standard etabliert und sich stetig weiterentwickelt. Sie ermöglicht am wachen Menschen die Untersuchung der Erregbarkeit von verschiedenen Hirnarealen und der Verbindung von neuronalen Netzwerken (Nasios et al., 2018). Diese Methodik wird in der folgenden Arbeit eingesetzt um die kortikale

Plastizität insbesondere in Hinblick auf die kognitiven Veränderungen bei Patienten/-innen mit MS zu untersuchen.

1.2 Aufbau der Arbeit

Zum besseren Verständnis erfolgen in Kapitel zwei die Aufbereitung der theoretischen Grundlagen und die Erläuterung des aktuellen Forschungsstands zu den Themen Multiple Sklerose (Kapitel 2.1), kortikale Plastizität (Kapitel 2.2) und transkranielle Magnetstimulation (Kapitel 2.3). Anschließend wird ein besonderes Augenmerk auf die Kognition von MS-Patienten/-innen gelegt und diese in Zusammenschau mit der TMS beleuchtet (Kognition in MS und der Zusammenhang mit TMS, Kapitel 2.4). Nachdem die Fragestellung erläutert wird (Fragestellung der Arbeit, Kapitel 2.5), werden in Kapitel drei der Ablauf der Experimente sowie die dafür benötigten Geräte und Materialien präsentiert und die Methoden der statistischen Auswertung erläutert (Material und Methoden, Kapitel 3). Kapitel vier und fünf präsentieren (Ergebnisse, Kapitel 4) und diskutieren (Diskussion, Kapitel 5) im Anschluss die Forschungsergebnisse und geben einen Ausblick auf weitere mögliche Forschungsarbeiten. Schlussendlich werden in Kapitel sechs die Ergebnisse zusammengefasst und reflektiert (Schlussfolgerung, Kapitel 6).

2 Theorie und Grundlagen

2.1 Multiple Sklerose (MS)

2.1.1 Definition, Epidemiologie, Klassifikation und Symptome

Die MS ist eine autoimmun-vermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) und bewirkt eine herdförmige Demyelinisierung und Neurodegeneration der grauen und weißen Substanz (Charil and Filippi, 2007). Mit weltweit mehr als zwei Millionen (Browne et al., 2014) und deutschlandweit fast 220.000 erkrankten Menschen (Petersen et al., 2014) ist die MS eine der häufigsten organischen neurologischen Erkrankungen. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr und Frauen sind dabei zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer (Alonso and Hernán, 2008).

Es gibt verschiedene Formen der MS, die anhand des Verlaufs eingeteilt werden. Diese sind am häufigsten: die rezidivierend-remittierende MS (RRMS), bei der sich neurologische Defizite schubweise manifestieren und vollständig oder unvollständig remittieren können; die primär progrediente MS (PPMS), bei der von Beginn an ein kontinuierliches Fortschreiten der Behinderung auftritt; die sekundär progrediente MS (SPMS), die definitionsgemäß aus einer RRMS hervorgeht und ebenfalls eine chronisch kontinuierliche Form darstellt (Lublin and Reingold, 1996). Außerdem werden noch weitere Sonderformen wie das klinisch isolierte Syndrom (KIS, erste klinische Manifestation (Filippi et al., 1994)) und das radiologisch isolierte Syndrom (RIS, asymptotische MS-typische Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT, (Okuda et al., 2009)) beschrieben.

Die MS führt je nach Ort und Größe der Läsion zu einer ausgeprägten heterogenen Symptomatik und drückt sich u. a. in Form von Paresen, Sensibilitätsausfällen, Hirnnerven- und Kleinhirnfunktionsstörungen, Blasenstörungen sowie vielen kognitiven und psychischen Veränderungen aus (Brownlee et al., 2017). Diese individuell unterschiedlichen Symptome können nur minimal in Erscheinung treten oder sich deutlicher manifestieren, sodass starke Beeinträchtigungen in z. B. einer Arbeitsunfähigkeit oder einer

Pflegebedürftigkeit resultieren können (Bishop and Rumrill, 2015). Die MS-typischen kognitiven Defizite stellen einen besonderen Schwerpunkt dieser Arbeit dar und werden in Kapitel 2.4. näher beleuchtet.

2.1.2 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht müssen für die Diagnosestellung die McDonald-Kriterien, als Nachweis einer zeitlichen und räumlichen Dissemination, zwingend erfüllt sein. Dabei sollte die Bildgebung mittels MRT sowohl bei Erstverdacht bzw. -diagnose als auch im Krankheitsverlauf zur Progresskontrolle durchgeführt werden. Diese kann hochsensitiv sowohl ältere als auch frische Entzündungsherde an unterschiedlichen Orten im ZNS darstellen (McDonald et al., 2001, Polman et al., 2005). Außerdem können zur Diagnosesicherung noch weitere Tests, wie z. B. eine Liquordiagnostik u. a. zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, durchgeführt werden (Bergamaschi et al., 2004).

2.1.3 Therapieoptionen und Prognose

Trotz großen Forschungsbemühungen und vielen Fortschritten gibt es nach wie vor noch keine kurative Therapiemöglichkeit der MS. Das Therapiespektrum umfasst neben einer Schubtherapie und -prophylaxe mittels Kortikosteroiden (Grauer et al., 2001) und Immunmodulatoren (Hemmer et al., 2015, Kieseier et al., 1999) auch eine (nicht-)medikamentöse symptomatische Therapie von bspw. spastischen Paresen (Amatya et al., 2013, Paisley et al., 2002), Gangstörungen (Goodman et al., 2009) oder einer Fatigue (Veauthier et al., 2016).

Ebensowenig existieren eindeutige diagnostische Marker, die zuverlässig eine Aussage über den Krankheitsverlauf treffen können. MRT- und Liquorbefunde sowie demographische Eigenschaften haben prognostisch lediglich eine begrenzte Aussagekraft. Da die Bestimmung des Grads der Behinderung jedoch als entscheidend für eine individuelle Behandlung angesehen wird, sollten hier neue Konzepte etabliert werden (Tintore et al., 2015). Diese Dissertation präsentiert eine neue Methodik, die es möglicherweise erlaubt, frühe Diagnosen und prognostische Aussagen über den Verlauf der MS zu treffen.

2.2 Kortikale Plastizität

2.2.1 Grundlagen

Die kortikale Plastizität ist ein dynamischer Reorganisationsprozess und beschreibt die Fähigkeit des ZNS sich an Veränderungen, wie z.B. externe Stimuli, Veränderungen der Umwelt oder Läsionen, anzupassen (Buonomano and Merzenich, 1998, Sharma et al., 2013). Im motorischen Kortex ist die kortikale Plastizität am besten untersucht, hier ist der Begriff der kortikomotorischen Plastizität etabliert (Sanes and Donoghue, 2000). Entgegen früherer Annahmen ist diese Reorganisationsfähigkeit nicht nur auf das Kindes- oder Jugendalter begrenzt, sondern auch bei Erwachsenen noch vorhanden. Mit fortschreitendem Alter ist die kortikomotorische Plastizität im Vergleich zu jüngeren Menschen jedoch reduziert (Rogasch et al., 2009).

Bereits in den 80er Jahren konnte im Rahmen von Tierexperimenten gezeigt werden, dass nach der Verletzung eines gemischten peripheren Nervs eine subkortikale Reorganisation des somatosensorischen Kortex stattfindet (Kaas et al., 1983). Ähnliche Veränderungen konnten bei Läsionen von peripher motorischen Nerven im primär motorischen Kortex entdeckt werden (Sanes et al., 1988).

Eine große Rolle spielt die Plastizität auch bei der Entwicklung des Gehirns (Johnston et al., 2009) und im Lernprozess (Draganski et al., 2006). Beispielsweise zeigten Affen nach regelmäßiger Fingerspitzenstimulation ein entsprechend vergrößertes Areal im somatosensorischen Kortex (Jenkins et al., 1990). Bei Menschen wurden vergleichbare lerninduzierte Effekte beim Lesen von Brailleschrift beobachtet. Dabei zeigten sich plastische Veränderungen im für den Lesefinger verantwortlichen Areal des somatosensorischen Kortex (Pascual-Leone and Torres, 1993).

2.2.2 Physiologische Mechanismen

Die Grundlage und Grundannahme für die Plastizität des ZNS bildet dabei die Hebb'sche Lernregel. Diese besagt, dass die gemeinsame Aktivität von

verschiedenen Neuronen deren synaptische Bindung verstärkt (Hebb, 1950). Dabei wird die synaptische Wirksamkeit durch Stärkung (Langzeitpotenzierung, LTP (Hess and Donoghue, 1994)) oder Schwächung (Langzeitdepression, LTD (Hess and Donoghue, 1996)) der Signalübertragung moduliert. Bei der LTP kann z. B. präsynaptisch die Menge an freigesetztem Transmitter pro Aktionspotenzial erhöht werden oder über Enzyme im synaptischen Spalt das Transmitterverhalten verändert werden (Bliss and Lomo, 1973). Zu einer LTD kommt es im Rahmen von langanhaltenden niederfrequenten Stimuli (Hess and Donoghue, 1996). Weiterhin kann durch die Modifikation von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen der Schwellenwert zum Generieren von Aktionspotenzialen beeinflusst werden (Cantrell and Catterall, 2001). Ein weiterer Mechanismus der kortikalen Plastizität ist die Demaskierung vorbestehender horizontaler intrakortikaler Verbindungen. Diese Inhibition von benachbarten Neuronen gewährleistet normalerweise eine optimale Organisation des Kortex und kann bei Aufhebung eine schnelle Erhöhung der Reichweite eines Neurons zufolge haben. Bei Ausfall eines Neuronenareals können so benachbarte Neuronen kompensatorisch rekrutiert und aktiviert werden (Jacobs and Donoghue, 1991). Nicht zuletzt wurde in postmortalen Untersuchungen am Hippocampus im adulten Gehirn festgestellt, dass sich Nervenzellen des ZNS vollständig neu entwickeln können (Eriksson et al., 1998).

2.2.3 Relevanz der Plastizität bei MS

Wie in Kapitel 1 bereits erwähnt, beschreibt das klinisch-radiologische Paradoxon die teils fehlende Übereinstimmung zwischen dem klinischen Status des/der Patienten/-innen einerseits und den radiologisch dokumentierten Läsionen andererseits (Barkhof, 2002). Langzeitstudien stellten außerdem fest, dass lediglich 5-20 % der neu aufgetretenen, im MRT dokumentierten Läsionen eine direkte klinische Folge haben (Goodin, 2006). Es wird aufgrunddessen davon ausgegangen, dass die kortikale Plastizität eine zentrale Rolle bei der Kompensation von ZNS-Läsionen einnimmt.

Bei Patienten/-innen mit MS-typischen Läsionen im für bestimmte Handfunktionen verantwortlichen Motorkortexareal konnten im Rahmen von

funktionellen MRT-Aufnahmen plastische Veränderungen festgestellt werden. Dabei zeigte sich, dass eine gleichbleibende Funktionsfähigkeit der Hand durch eine vermehrte und erweiterte Aktivierung des sensorischen und motorischen Netzwerkes erreicht werden konnte (Reddy et al., 2000a). Später konnte festgestellt werden, dass mit zunehmender Anzahl an Läsionen auch die kompensatorische Aktivierung steigt. Es findet somit im Verlauf und mit zunehmender Krankheitsschwere auch eine Weiterentwicklung der kompensatorischen Funktionsausweitung statt (Pantano et al., 2002). Desweiteren erfolgt die Aktivierung von verschiedenen Hirnarealen in einer bestimmten Reihenfolge, die maßgeblich durch den Krankheitsprogress beeinflusst wird. Während in frühen Stadien der Erkrankung eher gängige motorische Areale aktiviert werden, erfolgt im späteren Krankheitsverlauf, um die korrekte Ausführung der motorischen Aufgaben zu gewährleisten, eine bihemisphärische motorische Aktivierung und in sehr späten Krankheitsstadien auch eine Aktivierung von Arealen, die bei gesunden Menschen üblicherweise erst bei komplexen oder neuartigen Aufgaben rekrutiert werden (Rocca et al., 2005).

Zusätzlich kann motorisches Training die plastische Reorganisation des Motorkortex positiv beeinflussen, denn die wiederholte Durchführung einer motorischen Aufgabe stimuliert frühe Kompensationsmechanismen (Karni et al., 1995). Diese Trainingseffekte konnten selbst bei schweren ZNS-Läsionen und auch in Spätstadien der MS dokumentiert werden. Die Plastizitätsmechanismen können somit langfristig erhalten bleiben (Tomassini et al., 2011).

Verschiedene Studien konnten desweiteren verdeutlichen, dass eine dynamische Reorganisation des Motorkortex und eine erhaltene Plastizität zudem eine Remission bzw. eine bessere funktionelle Erholung nach einem Schub begünstigen können (Reddy et al., 2000b, Mori et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass kompensatorische Plastizitätsmechanismen früh einsetzen und auch lange nach Krankheitsbeginn fortbestehen können. Die im Verlauf der MS zunehmende klinische Beeinträchtigung kann durch ein Versagen oder eine Erschöpfung der

kompensatorischen Reserven begünstigt werden. Eine individuell langsamere Krankheitsprogression spricht im Gegensatz dazu für eine sogenannte benigne MS und kann auf bessere angeborene adaptive Ressourcen zurückgeführt werden, die im Rahmen von dynamischen Reorganisationsprozessen den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (s. Abb. 1 (Zeller and Classen, 2014, Rocca et al., 2010)).

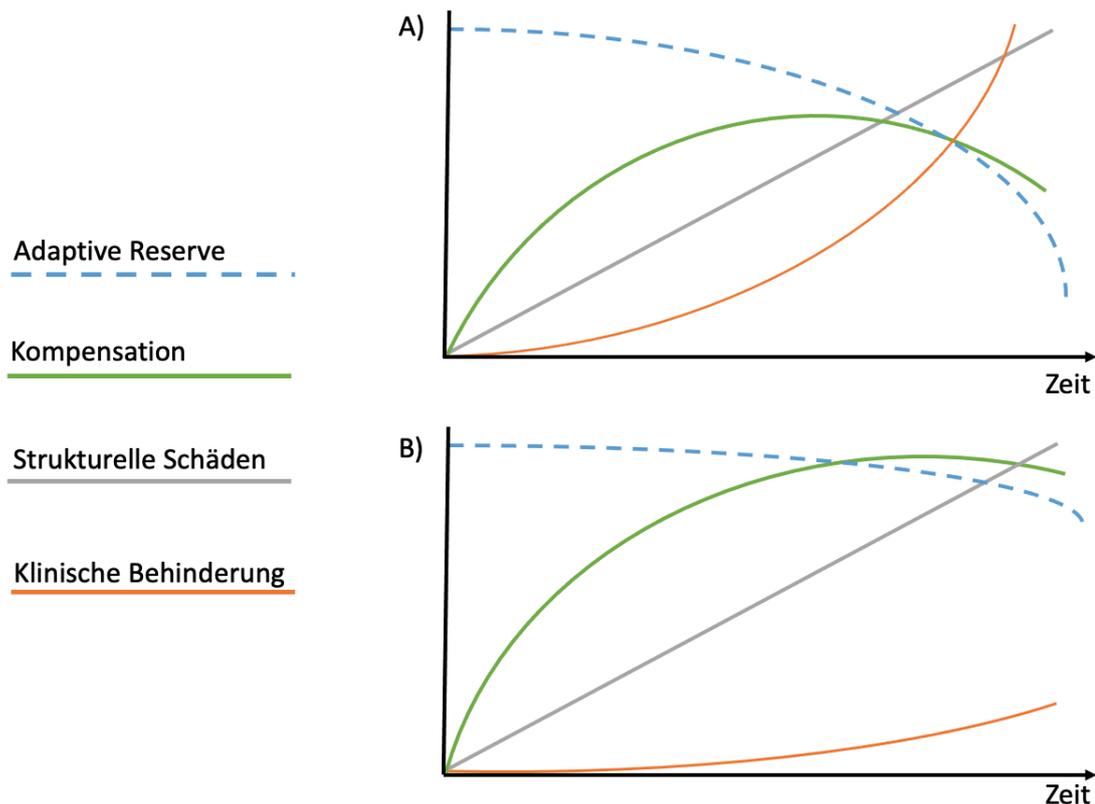


Abb. 1: Einfluss der kompensatorischen Reserve auf den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS)

A) Regulärer Verlauf der rezidivierend-remittierenden MS (RRMS) oder sekundär progrediente MS (SPMS) mit zunehmender klinischer Behinderung durch rasche Abnahme der kompensatorischen Reserve. B) "Benigne MS" bei klinisch leichterem Verlauf durch eine gute individuelle kompensatorische Reserve. (Quelle: eigene Abbildung in Anlehnung an Zeller and Classen, 2014)

Im Folgenden wird die TMS mit ihren verschiedenen Varianten, Vor- und Nachteilen, Unterschieden zu anderen Methoden und Anwendungsmöglichkeiten als Verfahren zur Untersuchung der kortikalen Plasizitätmechanismen erläutert.

2.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

2.3.1 Hintergrund

Die TMS stellt ein in der Diagnostik häufig genutztes Verfahren dar, bei dem nicht-invasiv über magnetische Impulse das Gehirn stimuliert und somit untersucht wird. Dabei kann es bspw. Muskelbewegungen verursachen und blockieren oder auch visuelle Effekte auslösen (Hallett, 2000). Als Grundlage dafür dienen Forschungsexperimente, die bereits 1980 zeigen konnten, dass eine transkranielle Stimulation des Motorkortex mittels elektrischer Impulse (Transkranielle elektrische Stimulation, TES) möglich ist. Hierbei wurde ein kurzer, jedoch schmerzhafter Impuls im Hochspannungsbereich eingesetzt, um den primär motorischen Kortex zu aktivieren und eine Muskelantwort zu generieren (Merton and Morton, 1980). Einige Jahre später wurde die TMS als qualitativ gleichwertige, jedoch deutlich schmerzärmere Methodik präsentiert und löste die TES als Hirnstimulationsverfahren ab (Barker et al., 1985).



Abb. 2: TMS-Generator und achtförmige Magnetspule

(Quelle: eigene Abbildung)

Bei der TMS kommen zwei Hauptkomponenten zum Einsatz. Über einen Generator wird ein kurzer Hochstromimpuls erzeugt, welcher in eine elektromagnetische Spule geleitet wird (s. Abb. 2). Die Spule wird parallel zum Schädel aufgesetzt, sodass das generierte elektrische Feld parallel zur Schädeloberfläche verläuft. Im Inneren der Spule wird durch den Stromfluss ein starkes Magnetfeld von bis zu mehreren Tesla erzeugt, welches senkrecht zur Spulenebene und somit auch senkrecht zum Schädelknochen verläuft. Dieses Magnetfeld erzeugt in der Tiefe seinerseits wiederum ein zweites, zu sich senkrecht stehendes elektrisches Feld (s. Abb. 3 (Hallett, 2000)).

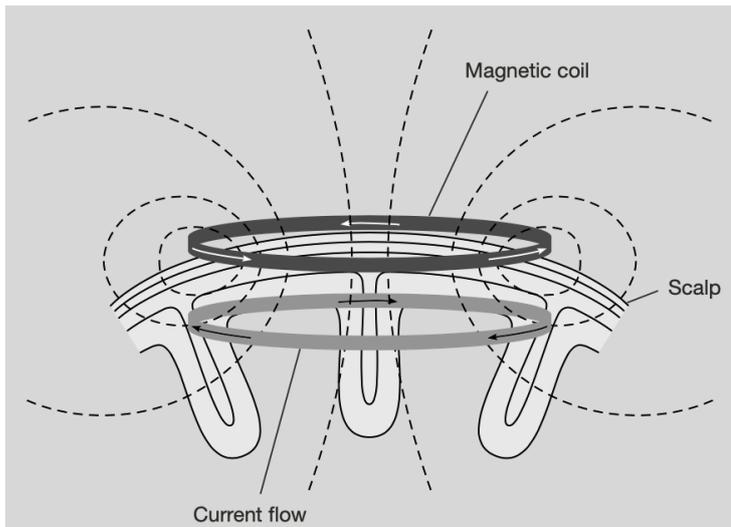


Abb. 3: Physikalischer Mechanismus der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Der in der Magnetspule fließende Strom (dunkelgrau) erzeugt ein zu sich senkrecht stehendes Magnetfeld, welches in der Tiefe wiederum ein zweites, parallel zur Spule stehendes elektrisches Feld (hellgrau) verursacht. Das Magnetfeld ist durch gestrichelte Linien dargestellt. (Hallett, 2000)

Dieses zweite elektrische Feld in der Tiefe ist bei ringförmigen Spulen entlang der Spulenizirkumferenz am stärksten und im Zentrum am schwächsten (Tofts, 1990). Bei einer achtförmigen Spule wird der maximale Strom am Schnittpunkt der beiden runden Komponenten gebündelt, sodass eine fokussierte und kraftvolle Stimulation erfolgen kann (s. Abb. 3 (Cohen et al., 1990)).

Die Aktivierung von kortikalen Pyramidenzellen erfolgt jedoch nicht direkt, sondern indirekt über parallel zum Kortex ausgerichtete Interneurone (Di Lazzaro et al., 1998). Über kortikospinale Projektionen werden anschließend spinale Motoneurone und somit der Muskel erregt, sodass nach zentraler Stimulation mit geringer Latenz ein peripheres motorisch evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden kann (s. Abb. 4). Tiefer gelegene Areale, wie z. B. die Basalganglien oder der Thalamus, werden durch die TMS nicht aktiviert, da die Impedanz der subkortikalen grauen Substanz größer ist als die der kortikalen weißen Substanz, sodass die elektrischen Ströme dort schwächer ausgeprägt sind (Klömjai et al., 2015).

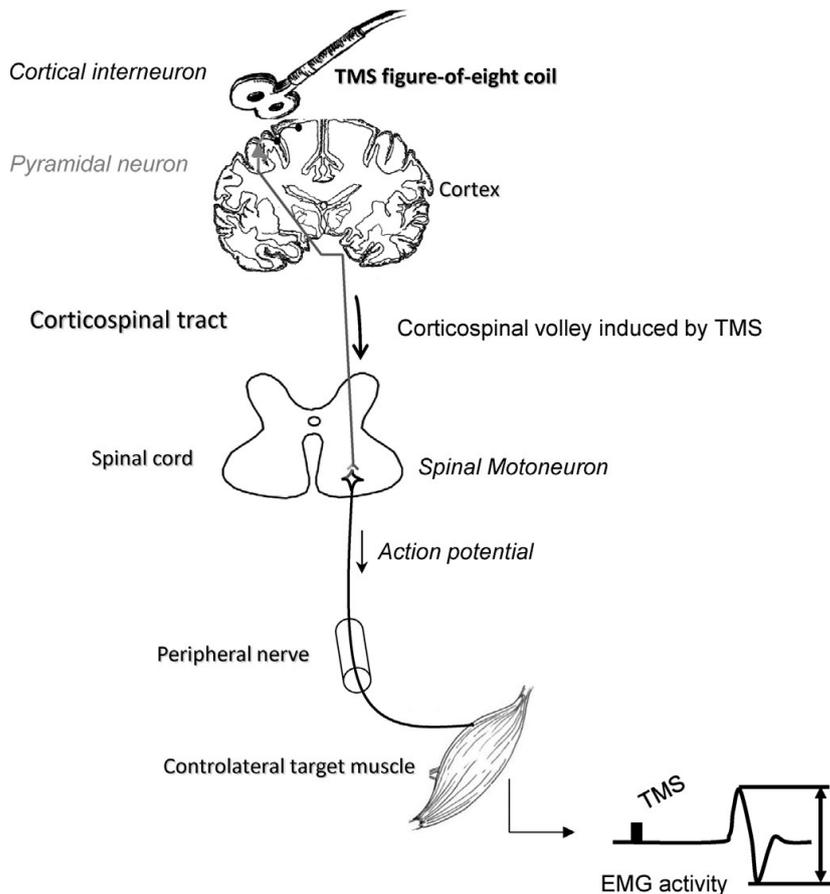


Abb. 4: Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Nach Applikation des magnetischen Impulses über dem primären Motorcortex werden vorrangig parallel zur Hirnoberfläche orientierte Interneurone aktiviert. Über synaptische Aktivierung von Pyramidenzellen erfolgt eine kortikospinale Projektion mit Kontraktion des Zielmuskels. Das dabei registrierte motorisch evozierte Potenzial (MEP) kann per Elektromyographie (EMG) aufgezeichnet werden. (Klomjai et al., 2015)

2.3.2 Stimulationsprotokolle

Bei der in den 90er Jahren entwickelten transkraniellen magnetischen Doppelpulsstimulation können im Gegensatz zur Einzelpulsstimulation größere Energien aufgebracht werden, sodass exzitatorische oder inhibitorische Effekte noch besser untersucht werden können. Dabei wird die kortikale Aktivität jedoch nur für die Dauer der Stimulation beeinflusst (Valls-Solé et al., 1992).

Im Vergleich dazu kann die repetitive TMS (rTMS), bei der Impulse wiederholt appliziert werden, je nach Protokoll und Stimulationsparametern eine Inhibition oder Exzitation der kortikalen Netzwerke auch über die Dauer der Stimulation

hinaus hervorrufen (Nasios et al., 2018). Dabei erzeugen Stimulationsfrequenzen von > 5 Hz eine erhöhte motorische Exzitabilität (Pascual-Leone et al., 1994), während langsame Frequenzen ≤ 1 Hz die motorische Erregbarkeit herabsetzen (Chen et al., 1997). Die Ursache dafür ist noch unbekannt, aber eine Verbindung zur LTP und LTD wird angenommen (Ziemann, 2004, Esser et al., 2006). Auch die herkömmliche rTMS besitzt Anwendungslimitationen. Um bleibende Effekte zu generieren werden eine lange Stimulationdauer und eine hohe Stimulationsintensität benötigt, wodurch die Stimulationsspule oft aufgrund von Überhitzung bei langer Benutzung ausgetauscht oder gekühlt werden muss (Groiss et al., 2012). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die, aufgrund von technischen Beschränkungen häufiger verwendete, biphasische rTMS in Hinblick auf die Effektivität der Induktion eines Plastizitätsprozesses einer monophasischen rTMS unterlegen ist (Sommer et al., 2002). Zusätzlich zeigten konventionelle rTMS-Protokolle eine hohe Variabilität von bis zu 60 % *Non-Responder*-Raten (Guerra et al., 2020).

Die Quadripulsstimulation (QPS) stellt ein neu etabliertes Verfahren dar, welches auf einer monophasischen rTMS basiert. Hierbei kann mithilfe von vier zusammengeschalteten Generatoren ein sogenannter Vierer-Burst, bestehend aus vier einzelnen, schnell aufeinanderfolgenden Stimuli, erzeugt werden (s. Abb. 5). Die QPS hat sich in früheren Untersuchungen und Studien als effektiver bezüglich der Plastizitätsinduktion am Motorkortex als die herkömmliche rTMS bewiesen und bewirkt so eine länger andauerndere, homogen erhöhte, neuronale Erregbarkeit. Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe dieses neuen Stimulationsprotokolls die kortikale Erregbarkeit noch präziser und langfristiger moduliert werden kann (Hamada et al., 2007). Desweiteren präsentiert sich die QPS mit einer geringen Variabilität mit einer *Responder*-Rate von bis zu 80 % (Nakamura et al., 2016). Die erzielten Antworten sind vom Interstimulusintervall (ISI), dem Abstand zwischen den einzelnen Stimuli eines Vierer-Bursts, abhängig. Kurze ISIs (1,5 ms oder 5 ms) verursachen dabei eine deutlich ausgeprägtere Veränderung der MEP-Amplitude im Sinne einer Exzitation für einen langen Zeitraum von mehr als 75 Minuten. Längere (30 ms, 50 ms, 100 ms, 1250 ms) ISIs resultieren hingegen in weniger stark ausgeprägten

inhibitorischen poststimulatorischen Effekten über einen kürzeren Zeitraum (Hamada et al., 2008, Hamada and Ugawa, 2010).

Die QPS wurde an gesunden Probanden/-innen bereits zur Untersuchung u. a. des motorischen bzw. sensorischen Kortex und der interhemisphärischen Interaktionen angewandt und zeigte dabei die erfolgreiche Induktion von plastischen Effekten (Nakatani-Enomoto et al., 2012, Tsutsumi et al., 2014).



Abb. 5: Aufbau des Quadripulsstimulation (QPS)-Apparates und achtförmige Magnetspule
Vier zusammengeschaltete Einzelpulsgeneratoren können einen Vierer-Burst, bestehend aus vier schnell aufeinander folgenden Einzelimpulsen, über die achtförmige Magnetspule applizieren. (Quelle: eigene Abbildung)

Bezüglich der Sicherheit der rTMS konnte in einer kleinen Studie festgestellt werden, dass bei einer sehr hohen Stimulationsintensität auch in gesunden Patienten/-innen epileptische Anfälle ausgelöst werden können. Personen mit einer positiven Eigen- oder Familienanamnese für Epilepsie oder andere neurologische Erkrankungen sollten aufgrunddessen unbedingt ausgeschlossen werden. Weitere dokumentierte Nebenwirkungen bei oder nach Stimulation sind Kopfschmerzen, Übelkeit oder Myoklonien im Einzugsgebiet des Nervus facialis (Pascual-Leone et al., 1993). Bezüglich der Sicherheit der QPS konnte in einer Studie dokumentiert werden, dass diese Methode keine Veränderung der Vitalwerte, des neurologischen Status, des Serum-Prolaktins oder der

Elektroenzephalographie (EEG) in gesunden Probanden/-innen unmittelbar nach den Interventionen verursacht (Nakatani-Enomoto et al., 2011). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die TMS als auch die QPS unter Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 3.1: Stichprobe) ein sicheres und etabliertes Verfahren mit insgesamt wenigen, harmlosen Nebenwirkungen sind.

2.3.3 TMS und MS

Im Rahmen der MS-Forschung wurde die TMS ursprünglich genutzt, um die zentrale motorische Leitungszeit als Parameter für die Demyelinisation und deren Effekte auf die nervale Signalweiterleitung zu untersuchen. Die zentrale motorische Leitungszeit wird dabei als Differenz der kortikalen und spinalen Leitungszeit definiert (Boniface et al., 1991, Müller and Ziemann, 2007). Die TMS-induzierte Plastizität kann außerdem eingesetzt werden, um früh auftretende Kompensationsmechanismen, wie z. B. die Modulation der Wirksamkeit der synaptischen Übertragung, hinsichtlich Einschränkungen bei MS-Patienten/-innen zu beurteilen. Diese frühen Plastizitätsmechanismen werden oft als initiale Schritte für ein langfristiges Plastizitätsgeschehen angesehen und könnten somit ein prognostischer Indikator für einen benignen Verlauf sein (Zeller and Classen, 2014).

Ein Problem der bisherigen Forschungsergebnisse zur Plastizitätsinduktion mittels rTMS bei MS-Patienten/-innen bezüglich Unterschieden im Vergleich zu gesunden Probanden/-innen sind die teils deutlich widersprüchlichen Ergebnisse. So kommen einige Studien zum Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied in der Plastizitätsinduktion durch rTMS zwischen MS-Patienten/-innen und gesunden Probanden/-innen existiert (Zeller et al., 2010). Zudem korreliert die durch rTMS induzierte verbesserte kortikospinale Erregbarkeit nicht signifikant mit der motorischen Beeinträchtigung (Zeller et al., 2010). Andere Studien kommen wiederum zu dem Ergebnis, dass die kortikomotorische Plastizität in MS-Patienten/-innen deutlich verändert und der Effekt einer rTMS zur Plastizitätinduktion im Vergleich zu gesunden Probanden/-innen signifikant verringert ist (Baione et al., 2020). Zudem konnten bei MS-Patienten/-innen mit

vorhandener Fatigue-Symptomatik eine signifikant geringere rTMS-induzierte Plastizität als bei MS-Patienten/-innen ohne Fatigue-Symptomatik festgestellt werden (Conte et al., 2015).

Desweiteren konnte die rTMS in ersten Studien bereits therapeutisch angewandt werden. So konnte durch Plastizitätsinduktion zur Behandlung der Spastizität der unteren Extremitäten eine klinische Verbesserung von bis zu sieben Tagen (Centonze et al., 2007) bzw. bis zu zwei Wochen (Mori et al., 2010) nach Stimulation erzielt werden. Weitere langanhaltende Effekte einer Stimulation wurden auch in Hinblick auf zerebelläre Funktionen für bis zu einem Monat (Elzamarany et al., 2016) beobachtet. Neben pharmakologischen (Roy et al., 2016) und nicht-pharmakologischen Interventionen (Chiaravalloti et al., 2015) kann über weitere Forschung möglicherweise eine neue effektive Therapieoption mittels rTMS etabliert werden.

Die QPS als spezielles Stimulationsprotokoll der TMS wurde bis zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht an MS-Patienten/-innen angewandt. Die in Kapitel 2.3.2 genannten Studien an gesunden Probanden/-innen zeigen jedoch eine präzise und lang anhaltende Plastizitätsinduktion am Motorkortex. In Kombination mit den oben genannten Vorteilen der QPS wird diese in der nachfolgenden Arbeit zur Untersuchung der Plastizität erstmalig bei MS-Patienten/-innen eingesetzt wird.

2.4 Kognition in MS und der Zusammenhang mit TMS

Ein besonderer Fokus dieser Arbeit liegt auf den Veränderungen und Störungen der kognitiven Fähigkeiten bei MS-Patienten/-innen. Die Kognition ist die bewusste oder unbewusste Verarbeitung von äußeren und inneren Informationen und setzt sich aus mehreren Bereichen zusammen. Diese sind u. a. Gedächtnis, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Lernen, Sprache und Handlungsplanung (Hänsel et al., 2016). Es wurde festgestellt, dass ungefähr 40-70 % aller MS-Patienten/-innen kognitive Einschränkungen erfahren, wodurch eine Beeinflussung der Lebensqualität entsteht (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Dabei ist besonders beachtlich, dass Einbußen im Berufs- und Sozialleben v. a.

mit der Schwere dieser kognitiven Einschränkungen und eher weniger mit dem Ausmaß der körperlichen Behinderung zusammenhängen (Amato et al., 2001).

Diverse Parameter dienen der Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beschreibt die Menge an Umgebungsreizen die in einer bestimmten Zeit verarbeitet werden können. Defizite in diesem Bereich sind eine der häufigsten kognitiven Mangelleistungen bei MS-Patienten/-innen (Rao et al., 1989, Bergendal et al., 2007). Ein weiterer oft eingeschränkter Leistungsbereich ist das Arbeitsgedächtnis (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Defizite des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses, einem Teil des Arbeitsgedächtnisses, welches räumliche und visuelle Daten für eine beschränkte Dauer speichert, sind ebenso häufig vorhanden (Baddeley, 1986). Weitere Einschränkungen finden sich v. a. im Bereich der Aufmerksamkeit oder der exekutiven Funktionen, jedoch nicht im Intellekt und ebenso wenig in den sprachlichen Fähigkeiten (Bobholz and Rao, 2003).

Obwohl all diese kognitiven Einschränkungen schon Jahre bis Jahrzehnte vor der eigentlichen Diagnosestellung vorhanden sein können (Cortese et al., 2016), sind sie nicht zuletzt durch die in Kapitel 2.2 ausführlich beschriebenen Plastizitätprozesse oft maskiert und somit sehr schwierig zu diagnostizieren (Nasios et al., 2018). Es gibt keinen adäquaten Biomarker, der diese frühe präklinische Phase der MS zuverlässig erkennen kann (Comabella and Montalban, 2014). Lediglich die sehr aufwändigen und nicht ubiquitär verfügbaren funktionellen MRT-Aufnahmen des Gehirns können gezielt plastische Kompensationsmechanismen aufdecken (Nasios et al., 2018). Bei Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei MS-Patienten/-innen zeigten diese Aufnahmen, dass zusätzlich zu den Hirnbereichen, die bei Aufgaben mit Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses aktiviert werden, auch eine frontale Hyperaktivierung im Sinne einer kortikalen Reorganisation zur Kompensation und Maskierung von Defekten stattfindet. Dabei ist diese frontale Hyperaktivierung v. a. bei Patienten ohne kognitive Leistungseinschränkungen stärker ausgeprägt (Mainero et al., 2004). In späteren Phasen der Erkrankung führen solche Kompensationsmechanismen jedoch zur Maldaptation und zu einer oft

schlechteren kognitiven Performance (Chiaravalloti et al., 2005). Ein Nachteil eines bilgebenden Verfahrens wie der MRT ist, dass sie lediglich eine visuelle Momentaufnahme eines Hirnareals darstellt. Durch eine mangelnde Patientencompliance oder multifokale Läsionen können dadurch Trugschlüsse entstehen (Pascual-Leone et al., 1999).

Die TMS stellt hier einen neuen und möglicherweise besseren Ansatz zur Untersuchung der kognitiven Parameter dar und kann möglicherweise auch als therapeutische Behandlung zur Verlangsamung oder gar zum Aufhalten der kognitiven Degenerationsprozesse bei MS eingesetzt werden. So konnte bereits experimentell mittels hochfrequenter rTMS (10-20 Hz) über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex in 10-15 Behandlungen eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktionen erzielt werden (Guse et al., 2010). Weitere Studien zeigen außerdem, dass die rTMS einen positiven Effekt auf das Arbeitsgedächtnis hat (Begemann et al., 2020), dessen Genauigkeit fördert und die im funktionellen MRT dokumentierte, teils ineffektive frontale Hyperaktivierung als Kompensationsmechanismus nach der Stimulation sogar verschwand (Hulst et al., 2017). Auch im Bereich der Alzheimer-Forschung konnte bereits festgestellt werden, dass die rTMS eine valide Methode ist, um die kognitive Leistung bei erkrankten Patienten/-innen zu verbessern (Nardone et al., 2014). Ein wesentlicher Vorteil der TMS und anderer nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren im Gegensatz zum aktiven Training der kognitiven Fähigkeiten besteht darin, dass nur geringe Anstrengungen von den Patienten/-innen, die oftmals Symptome einer Fatigue oder einer verminderten Motivation zeigen, erfordert werden (Begemann et al., 2020).

Der Einfluss von kompensatorischen Reorganisationsprozessen des Motorkortex und von rTMS-induzierten kortikomotorischen Plastizitätsmechanismen auf die Kognition sowie dessen Unterschied zwischen MS-Patienten/-innen und gesunden Probanden/-innen wurde in der bisherigen Forschung noch nicht ausreichend thematisiert. In Kombination mit der an gesunden Probanden/-innen demonstrierten besseren Effektivität der QPS zur Plastizitätsinduktion (Hamada

et al., 2007) soll diese in dieser Studie erstmalig auch an MS-Patienten/-innen angewendet werden.

2.5 Fragestellung der Arbeit

In der folgenden Arbeit wird zum ersten Mal bei MS-Patienten/-innen das QPS-Protokoll auf den Motorkortex zur effektiven Induktion einer plastischen Veränderung erstmalig angewandt. Hierbei soll untersucht werden, ob ein besseres Ansprechen auf die QPS im Sinne einer stärkeren kortikalen Plastizität mit besseren kognitiven Leistungen korreliert. Die kognitiven Leistungen werden anhand von verschiedenen ausgewählten neuropsychologischen Tests beurteilt. Hierbei werden zum einen die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und zum anderen das visuelle räumliche Kurzzeitgedächtnis bzw. das Lernen untersucht. Der Zusammenhang zwischen QPS-induzierter Plastizität und Kognition wird hierbei erstmalig untersucht.

Die Haupthypothese lautet, dass MS-Patienten/-innen kognitive Defizite aufweisen, aber individuell unterschiedlich starke Plastizitätsmechanismen diese Defizite positiv beeinflussen können. Je besser somit die kortikale Plastizität und Reserve, desto besser sind auch die kognitiven Funktionen und desto weniger Einschränkungen erfahren die Patienten/-innen in diesen beiden Teilbereichen.

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobe

Im Rahmen der Experimente wurden 25 Patienten/-innen und dazu 25 in den Kategorien Alter, Geschlecht und Bildung gematchte gesunde Probanden/-innen eingeschlossen. Die Auswahl des Kollektivs erfolgte unter Beachtung von vorab festgelegten Kriterien. Im Rahmen dieser Arbeit wurden lediglich RRMS-Patienten/-innen untersucht, um eine möglichst homogene Gruppe zu betrachten und somit ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Einschlusskriterien:

- Vorliegen einer RRMS gemäß der 2010 revidierten McDonald Diagnose-Kriterien sowie einer Schubfreiheit seit mind. 30 Tagen
oder
Gesunde/r Proband/-in
- Alter 18-65 Jahre
- Ausreichende Sehschärfe zur Beurteilung des visuellen Materials der neuropsychologischen Testbatterie
- Verständnis des Studienablaufs und schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- Andere Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (Ausnahme: RRMS)
- Psychiatrische Erkrankungen mit möglicher Beeinflussung der Kognition (Ausnahme: vollständig remittierte depressive Episode)
- Kontraindikation gegen TMS: Tragen von Herzschrittmachern oder ferromagnetischen Implantaten, Schwangerschaft/Stillzeit, Epilepsie
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit Auswirkung auf die neuropsychologische Leistung oder das MEP: z.B. Dextrometorphan, Nimodipin

- Klinisch diagnostizierter MS-Schub in den letzten 30 Tagen
- Keine Einwilligungserklärung
- Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Probanden/-innen bzw. Patienten/-innen (z. B. Vorliegen einer gesetzlichen Betreuung)

3.2 Versuchsablauf

Um die Sicherheit zu gewährleisten, wurde die Studie nach einer eingehenden Prüfung durch die Ethikkommission genehmigt (Studennummer: 2018-16) und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Zudem erfolgte eine ausführliche, mündliche und schriftliche Aufklärung der Versuchsteilnehmer/-innen vor Beginn der Untersuchung. Alle Untersuchungen und Messungen wurden in einem Zeitraum von knapp zwei Jahren (Mai 2018 bis Februar 2020) in den Räumen der Neurologischen Klinik des Zentrums für Operative Medizin II der Uniklinik Düsseldorf durchgeführt.

Standardisiert wurden in einer Sitzung erst die neurologischen und neuropsychologischen Tests durchgeführt, dann die TMS appliziert und die Testbatterie wiederholt. Nachfolgend werden die einzelnen Untersuchungen sowie deren Ablauf im Detail erläutert.

3.3 Neurologische und Neuropsychologische Tests

Der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) dient zur Untersuchung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Smith, 1973). Dabei müssen die Versuchspersonen neun verschiedenen Symbolen die dazugehörigen Zahlen von eins bis neun zuordnen und mündlich wiedergeben. Die Symbole und die dazugehörigen Zahlen sind am Anfang der Seite notiert und können während der Testung durchgehend gesehen werden. Zu Beginn wird ein nicht gewerteter Testlauf mit zehn Symbolen durchgeführt. Insgesamt müssen anschließend innerhalb von 90 Sekunden maximal 110 zufällig angeordnete Symbole korrekt zugeordnet werden. Je höher der anschließend ermittelte Gesamtwert desto besser die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Anschließend wird ein normierter z-Wert als Wert einer negativen oder positiven Abweichung vom

Mittelwert einer Normstichprobe ausgerechnet (Scherer et al., 2004). Dieser errechnet sich aus der folgenden Gleichung:

$$SDMT = (0.10934 \times SDMT \text{ Gesamtwert}) - 6.6369 + (0.4215 \times \text{Altersgruppe}) - (0.41298 \times \text{Bildung}).$$

Dabei unterteilt sich der Faktor Altersgruppe in fünf Kategorien (1: 0-29 Jahre, 2: 30-39 Jahre, 3: 40-49 Jahre, 4: 50-69 Jahre, 5: > 69 Jahre) und der Faktor Bildung in drei Kategorien (0: Hauptschule, 1: Realschule/Lehre, 2: Gymnasium/Abitur/Hochschule). Der SDMT ist ein sehr sensibler Test zur Einschätzung der kognitiven Dysfunktion bei MS-Patienten und ist aufgrund dessen in seiner Anwendung weit verbreitet (Strober et al., 2020).

Der Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) dient zur Beurteilung des visuellen räumlichen Kurzzeitgedächtnis und des Lernens (Benedict, 1997). Hierbei wird der Versuchsperson ein Blatt mit sechs verschiedenen Symbolen, die in einer 2 x 3 Matrix angeordnet sind, für zehn Sekunden gezeigt. Dann sollen auf einem leeren Blatt Papier mit Bleistift und Radiergummi diese sechs Symbole möglichst genau und in der richtigen Position ohne Zeitbegrenzung aufgezeichnet werden. Anschließend wird die Aufgabe mit denselben Symbolen noch zwei weitere Male wiederholt. Die korrekte Zeichnung und richtige Positionierung der sechs Symbole ergibt zwei, die korrekte Zeichnung und falsche Positionierung ergibt einen und die falsche Zeichnung und falsche Positionierung ergibt keinen Punkt. Maximal können pro Durchgang somit 12 und insgesamt 36 Punkte erzielt werden. Je höher der Gesamtwert, desto besser die Leistung. Zum Schluss wird noch der altersnormierte Prozentrang entsprechend des BVMT-R-Handbuchs berechnet (Benedict, 1997) und somit die individuelle Leistung innerhalb der entsprechenden Vergleichsgruppe ermittelt.

Der BVMT-R und der SDMT sind beide Bestandteil des Brief International Assessment of Cognition for MS (BICAMS), einer Testbatterie zur Bewertung der kognitiven Funktionen von MS-Patienten/-innen. Sie überzeugen im klinischen Alltag mit einer kurzen Dauer und erfordern in der Durchführung kein spezielles Fachwissen oder Fachpersonal (Langdon et al., 2012, Benedict et al., 2017).

Zusätzlich wurde der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Erfassung von Angststörungen und Depressionen (Herrmann-Lingen et al., 1995, Zigmond and Snaith, 1983) eingesetzt. Dieser besteht aus insgesamt 14 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, sodass maximal ein Gesamtwert von 42 Punkten erreicht werden kann. Der HADS wird dabei in einen HADS-A (HADS-Angststörung) und HADS-D (HADS-Depression) eingeteilt, dient zur Selbstbeurteilung von ängstlicher und depressiver Symptomatik in der vergangenen Woche und legt dabei den Fokus besonders auf leichtere Symptome. Testergebnisse ab einem Wert von > 11 gelten als klinisch relevant.

Die Fatiguesymptomatik konnte anhand der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (FSMC), einem hochsensitiven und speziell für MS-Patienten/-innen entwickelten Fragebogen (Penner et al., 2009), eingeschätzt werden. In diesem Fragebogen werden mit 20 Items und jeweils fünf Antwortmöglichkeiten die subjektive Fatigue der MS-Patienten/-innen erfasst und in motorische und kognitive Symptome unterteilt. Es kann insgesamt ein maximaler Gesamtwert von 100 Punkten erreicht werden. Dabei spricht ein hoher Gesamtwert für eine stärkere Fatigue-Symptomatik. Basierend auf dem FSMC-Manual von Penner et al. (2009) erfolgt die Einteilung getrennt für Motorik und Kognition in die drei Kategorien milde, moderate und schwere Fatigue-Symptome. Ein Score von ≥ 22 Punkten entspricht dabei einer milden Fatigue. Scores von ≥ 28 bzw. ≥ 27 entsprechen einer moderaten kognitiven bzw. motorischen Fatigue und Scores von ≥ 34 bzw. ≥ 32 entsprechen einer schweren kognitiven bzw. motorischen Fatigue.

Desweiteren erfolgte die Beurteilung des Schweregrades der Behinderung mithilfe des Expanded Disability Status Scale (EDSS) durch einen erfahrenen Neurologen (Kurtzke, 1983). Hierbei werden verschiedene funktionelle Systeme mittels körperlicher Untersuchung erhoben: die Pyramidenbahn, das Kleinhirn, der Hirnstamm, das Sensorium, die Blasen- und Mastdarmfunktion, die Sehfunktion, die zerebralen Funktionen und weitere andere Funktionen. Der EDSS kann dabei von 0,0 (normale neurologische Untersuchung) bis zu 10,0 (Tod infolge von MS) Punkten reichen. Da es sich beim FSMC und EDSS um

MS-spezifische Skalen handelt, wurden diese Untersuchungen nur bei MS-Patienten/-innen durchgeführt.

3.4 TMS

3.4.1 Vorbereitung

Nach Durchführung der neurologischen und neuropsychologischen Tests wurden die gesunden Probanden/-innen und MS-Patienten/-innen auf die TMS vorbereitet. Nach Ablegen sämtlicher durch Magnetfelder beeinflussbarer Gegenstände (z. B. Uhren, Mobiltelefone, Magnetkarten) nahmen die Teilnehmer/-innen auf einem reclinierbaren Stuhl mit Nackenstütze Platz. Es erfolgte die Desinfektion und das Anbringen von zwei Ag-AgCl-Oberflächenelektroden (20 x 15 mm, Ambu, Ballerup, Dänemark) auf dem jeweiligen Indexmuskel und Knochenpunkt in einer sogenannten *belly-tendon*-Ableitung. Dies waren zum einen der Musculus (M.) interosseus dorsalis I (Muskelelektrode) und zum anderen das Metacarpophalangealgelenk I (Referenzelektrode) der rechten Hand. Alle Ableitungen wurden über einen Verstärker (Digitimer D360, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK, Frequenzbereich des Filters: 100 – 5000 Hz) eingelesen, mit einer Frequenz von 5 kHz abgetastet und für spätere *Offline*-Analysen mit einem Computerprogramm (Signal version 6.02, Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) digital abgespeichert. Gleichzeitig wurden per Elektromyographie (EMG) mittels Oszilloskop (DS1074B, Batronix Rigol, Preetz, Deutschland) die MEPs zur besseren Übersicht und Kontrolle optisch dargestellt.

Als nächstes wurde der Stimulationsort an der Schädelkalotte ausfindig gemacht. Dabei war es notwendig zuerst den Vertex als höchsten Punkt des knöchernen Schädels zu identifizieren. Dieser ergibt sich aus dem Schnittpunkt zweier Hilfslinien, die zum einen beide Tragi der Ohrmuscheln und zum anderen Nasion und Inion verbinden. Sowohl bei rechts- als auch bei linkshändigen Personen wurden mittels Maßband eine Stelle 5 cm links und 2 cm ventral des Vertex mit einem roten Stift markiert. Dieser Punkt stellt eine ungefähre Annäherung an den

für den M. interosseus dorsalis I der rechten Hand zuständigen Bereich des primären Motorkortex dar.

Die Patienten/-innen und gesunden Probanden/-innen wurden gebeten, den Kopf nach hinten auf eine waagerechte Kopfstütze abzulegen, und angewiesen, während der kompletten Messung möglichst dieselbe Sitz- und Kopfposition einzuhalten. Außerdem wurden sie instruiert, die rechte Hand und v. a. den M. interosseus dorsalis I zu relaxieren, um eine möglichst genaue Messung zu ermöglichen (Rossini et al., 1994) und möglichst wenig verbal zu kommunizieren, um eine gleichbleibende kognitive Aktivität zu gewährleisten (Hess et al., 1988).

3.4.2 Ermittlung der Schwellenwerte und der Latenz

Die von Hand gehaltene achtförmige Stimulationsspule eines Magstim-Stimulationssystems (The Magstim Company Ltd., UK) wurde am vorher links dorsolateral markierten Punkt tangential an die Kopfhaut angesetzt, sodass der Spulengriff im Winkel von 45° zur Längsachse des Motorkortex nach dorsolateral abzeigt. Dies resultiert in einer optimalen Stimulation der kortikalen Fasern (Cohen et al., 1988). Unter monophasischer Einzelpulsstimulation (1 Impuls/5 s) wurde der optimale Stimulationsort gesucht, sodass bei gleichbleibender Stimulationsintensität die höchste messbare MEP-Amplitude in mV erzeugt werden konnte. Dabei wurde die Stimulationsspule im Abstand von 1 cm über die Kopfhaut bewegt und die Muskelantwort registriert. Der so ermittelte neue Stimulationsort wurde erneut farbig markiert und entspricht nun spezifisch dem Bereich des Motorkortex, der den M. interosseus dorsalis I der rechten Hand innerviert. An diesem Stimulationsort erfolgten im Verlauf die weiteren Messungen.

Vor der eigentlichen Messung wurden verschiedene Schwellenwerte experimentell ermittelt. Die Ruhemotorschwelle (resting motor threshold, RMT) wird dabei als die niedrigste Stimulationsintensität definiert, bei der die MEPs im vollständig relaxierten Muskel in mind. fünf von zehn aufeinanderfolgenden Stimuli mind. $50 \mu\text{V}$ erreichen (Rossini et al., 1994). Die aktive Motorschwelle (active motor threshold, AMT) entspricht analog dazu der niedrigsten

Stimulationsintensität, bei der die MEPs im leicht angespannten Muskel (30 % der maximalen willkürlichen Muskelkontraktion) in mind. fünf von zehn aufeinander folgenden Stimuli mind. 100 μ V erreichen (Rossini et al., 1994). Um alle Stimulationsintensitäten möglichst genau zu ermitteln, wurde die Intensität in Abständen von 1 % (gemessen an der maximalen Stimulationsleistung des jeweiligen Gerätes) verändert.

Zur Ermittlung der kortikospinalen MEP-Latenz, wurden zehn Einzelpulse (1 Impuls/5 s) mit einer Stimulationsintensität von 140 % ausgehend von der AMT appliziert. Währenddessen führten die Versuchsteilnehmer/-innen eine willkürliche Muskelkontraktion von ca. 30 % der maximalen willkürlichen Kraft des Indexmuskels aus. Die kortikospinale MEP-Latenz wurde zwischen Stimulationsimpuls und elektromyographisch identifizierbarem Beginn des MEPs ausgemessen und ein Mittelwert aus allen zehn Messungen errechnet. Der Mittelwert gilt als besonders zuverlässig, da physiologische Fluktuationen in der kortikalen und spinalen Erregbarkeit Schwankungen verursachen können (Hardmeier et al., 2019, Britton et al., 1991). Die kortikospinale MEP-Latenz ist bei MS-Patienten/-innen typischerweise verlängert (Cowan et al., 1984).

3.4.3 Ermittlung der *Baseline*-Rekrutierungskurve

Die Grundlage für die *Baseline*-Rekrutierungskurve bildet die Annahme, dass das MEP mit zunehmender Stimulationsintensität größer wird, da Neuronen mit unterschiedlichen Schwellenwerten erst bei individuell unterschiedlichen Stimulationsintensitäten aktiviert werden (Hallett, 2000). Die Rekrutierungskurve wird nach der QPS erneut im *Follow-Up* bestimmt und dient so über den Vergleich zur *Baseline*-Kurve zur Beurteilung des QPS-Effekts. Hierfür wurden ausgehend von der RMT in 10 % Schritten aufwärts fünf Intensitäten festgelegt (100 % RMT, 110 % RMT, 120 % RMT, 130 % RMT, 140 % RMT). Auffällig ist hierbei, dass die MEP-Amplitude ansteigt bis ein nicht überwindbares Plateau erreicht wird. Eine weitere Steigerung der Stimulationsintensität darüber hinaus resultiert nicht in einer weiteren Steigerung der MEP-Amplitude. Dieses Plateau entspricht der maximalen Aktivierung des Motoneuronenpools und ist individuell unterschiedlich (Devanne et al., 1997) (s. Abb. 6). Alle Intensitäten wurden zwölf

Mal in zufälliger Reihenfolge in Form von Einzelpulsen appliziert und die Patienten/-innen und gesunden Probanden/-innen gebeten, die insgesamt 72 Impulse (1 Impuls/5 s, Gesamtdauer 6 min) in Gedanken mitzuzählen, um dadurch eine im Verlauf der Untersuchung gleichbleibende kognitive Aufmerksamkeit und somit kortikale Aktivität zu gewährleisten (Hess et al., 1988).

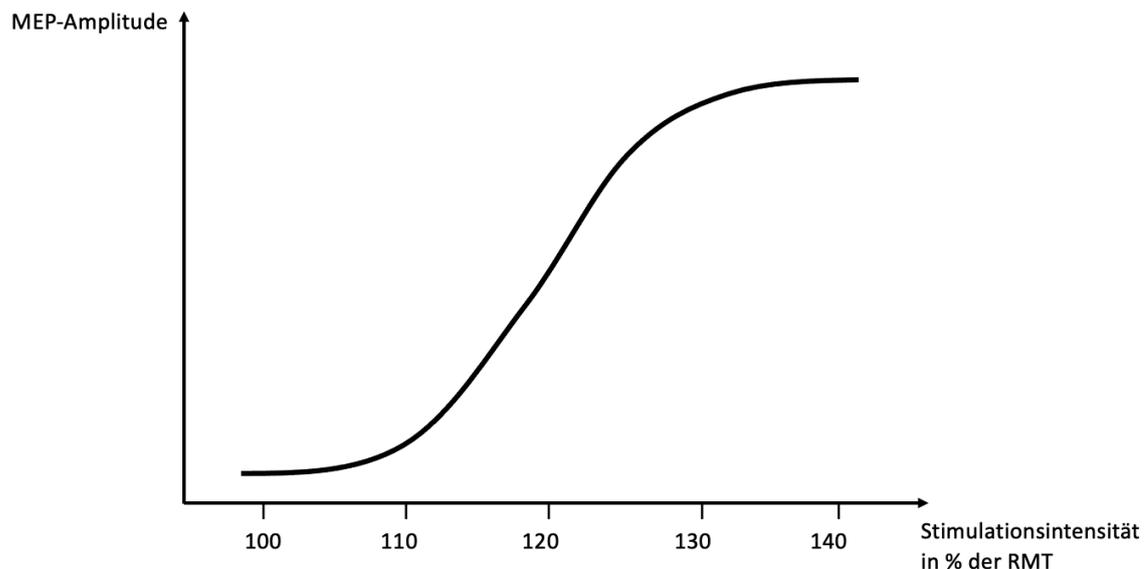


Abb. 6: Rekrutierungskurve

Mit steigender Stimulationsintensität in 10 % Schritten ausgehend von der Ruhemotorschwelle (RMT) steigt auch die Amplitude des muskulär evozierten Potenzials (MEP) bis anschließend ein Plateau erreicht wird. Eine weitere Steigerung der Stimulationsintensität darüber hinaus resultiert nicht in einer weiteren Steigerung der MEP-Amplitude. (Quelle: eigene Abbildung)

3.4.4 Quadripulsstimulation (QPS)

Für die QPS wurden vier magnetische Stimulatoren (The Magstim Company Ltd., UK) mit einem speziell angefertigten Konnektor (The Magstim Company Ltd., UK) miteinander verbunden, sodass über eine einzige Stimulationsspule effektiv vier Einzelpulse mit einem ISI von 5 ms abgegeben werden konnten. Dieser sogenannte Quadripuls wurde im Rahmen der Stimulation mit einer Frequenz von 0,2 Hz über einen Zeitraum von 30 Minuten und für somit insgesamt 360 Quadripulsstimuli appliziert (s. Abb. 7). Dieses Protokoll erzeugte in vergangenen Studien die längste und stärkste Plastizitätsinduktion (Hamada et al., 2008).

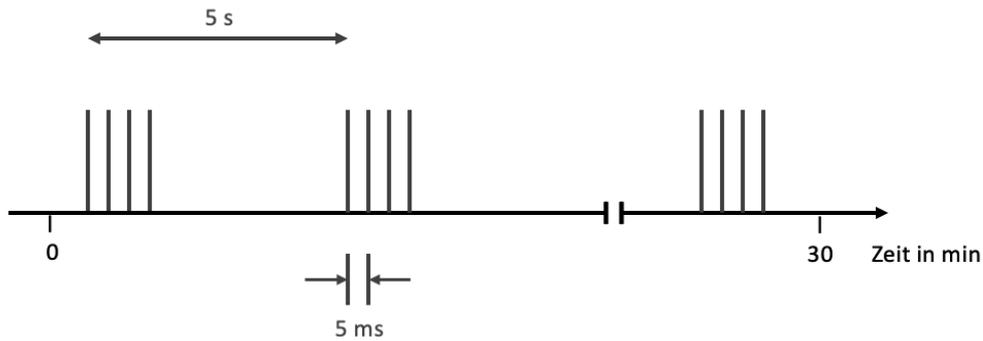


Abb. 7: QPS-Protokoll

Über einen Zeitraum von 30 min werden jeweils im Abstand von 5 s ein Quadripuls appliziert. Die Einzelpulse haben dabei ein Interstimulusintervall (ISI) von 5 ms (Quelle: eigene Abbildung in Anlehnung an Hamada & Ugawa 2010).

Als Stimulationsintensität wurde dabei eine Intensität von 90 % der AMT festgelegt, sodass während der gesamten Stimulation keine MEPs auf dem Oszilloskop dargestellt werden konnten. Eine niedrige Stimulationsintensität von 80-90 % der AMT trägt zu Sicherheit der Stimulation bei und zeigt gleichzeitig wirkungsvolle Effekte (Nakatani-Enomoto et al., 2011).

3.4.5 Follow-Up

Im Rahmen des Follow-Ups wurden für insgesamt 60 Minuten sechs Rekrutierungskurven mit jeweils 4-minütigen Pausen wie in Kapitel 3.4.3 beschrieben abgeleitet. Eine Nachverfolgung und Dokumentation der plastischen Prozesse nach QPS konnte somit adäquat gewährleistet werden (s. Abb 8).

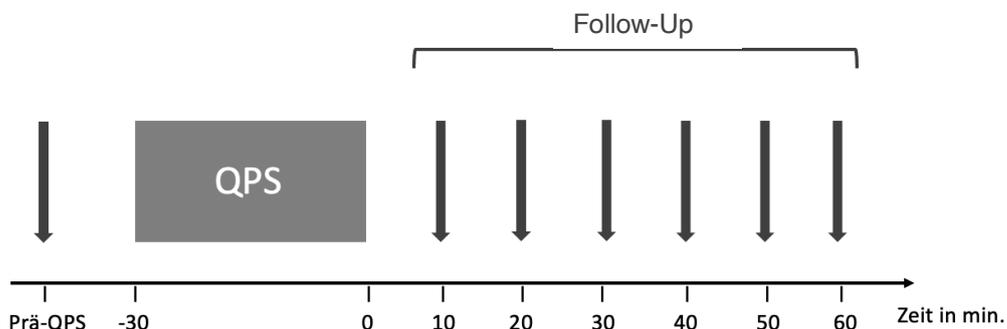


Abb. 8: Messprotokoll

Nach 30-minütiger QPS folgt im Abstand von jeweils 10 min. ein 60-minütiges Follow-Up mit insgesamt sechs Messungen. Poststimulatorische plastische Prozesse konnten so gezielt dokumentiert werden. (Quelle: eigene Abbildung)

3.5 Auswertung und statistische Analysen

Die Stichprobengröße wurde nicht durch die Berechnung der statistischen *Power* definiert, sondern begründet sich auf der im angegebenen Zeitraum für die Studie geeigneten teilnahmewilligen Patienten/-innen und den dazu gematchten gesunden Probanden/-innen. Ein ausschlaggebender Grund dafür ist, dass es noch keine vorherigen Studien gibt, die das QPS-Protokoll auf MS-Patienten/-innen anwenden, sodass Vordaten zur Einschätzung der Teststärke fehlten.

Die Daten wurden zuerst mittels des Programmes Signal durch eine visuelle Inspektion vorselektiert. Ausgeschlossen wurden dabei alle MEPs, die durch Störsignale im Sinne von willkürlicher oder unwillkürlicher Muskelaktivität überlagert wurden. Weitere Ausschlusskriterien waren ein technisch bedingt fehlender Stimulationsimpuls sowie eine lediglich unterschwellige Muskelantwort. Als nächstes wurden alle MEP-Amplituden für jeden Stimulationsimpuls als *peak-to-peak*-Wert gemessen und anschließend über ein progammeigenes Skript tabellarisch ausgegeben. Diese Rohdaten wurden in Microsoft Excel übertragen. Für alle Amplituden einer Stimulationsintensität für jeden Messzeitpunkt wurde im nächsten Schritt separat ein Mittelwert errechnet.

Um einen Unterschied in der Stimulationsintensität zwischen gesunden Probanden/-innen und MS-Patienten/-innen aufgrund von möglicherweise unterschiedlich hohen Schwellenpotentialen aufzudecken und eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden vor QPS alle Amplituden aller fünf Stimulationsintensitäten betrachtet und jeweils die Intensität ausgewählt, mit derer eine MEP-Amplitude von etwa 0,5 mV aufgezeichnet wurde. Als Vergleichsparameter für die Erregbarkeit und Plastizität nach QPS dient die aus der Rekrutierungskurve ermittelte maximale *peak-to-peak* Amplitude im Sinne der maximalen Post-Stimulationsmuskelantwort. Da diese nicht einheitlich nach einem bestimmten Zeitintervall nach Stimulationsende auftritt, wurde sie bei jedem/r Teilnehmer/-in einzeln ermittelt.

Für die statistische Auswertung wurde das Statistik- und Analyseprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) der Softwarefirma IBM. Im

Rahmen der deskriptiven Auswertung und der Untersuchung der Gruppenunterschiede wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten ermittelt sowie verschiedene Tests zur Analyse angewandt. Nach Untersuchung der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk oder Kolmogorov-Smirnov wurde für nominale Variablen der exakte Test nach Fisher und für intervallskalierte Variablen entweder der parametrische ungepaarte, zweiseitige t-Test oder der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für normalverteilte Variablen durch einen Mittelwert \pm Standardabweichung (standard deviation, SD) und für nicht-normalverteilte Variablen als Median mit Spannweite.

Um die Zusammenhänge zwischen den QPS-induzierten Effekten und den kognitiven Leistungen im SDMT und BVMT zu ermitteln, wurde eine zweiseitige Spearman-Rangkorrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude durchgeführt. Die Korrelation erfolgte sowohl mit den Rohwerten beider Tests als auch zur Bestätigung und besseren Veranschaulichung mit den Prozenträngen des BVMT und den z-Werten des SDMT. Die Korrelationsergebnisse wurden nach Bonferroni korrigiert (vier Tests). Korrigierte p-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Post-Hoc-Analyse erfolgte mittels weiteren Korrelationen zwischen der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude einerseits und dem Alter, der kortikospinalen MEP-Latenz, dem EDSS, dem HADS-A bzw. HADS-D und dem motorischen bzw. kognitiven FSMC andererseits. Dies erfolgte zur Identifizierung möglicher Störvariablen, die einen Einfluss auf die Hauptkorrelationen haben könnten. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Post-Hoc-Analysen wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Charakteristika der Studienteilnehmer/-rinnen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Studienteilnehmer/-innen. Es wurden insgesamt 25 MS-Patienten/-innen und 25 gesunde Probanden/-innen in dieser Arbeit eingeschlossen. Davon wurde bei allen MS-Patienten/-innen entsprechend der überarbeiteten McDonald Kriterien aus dem Jahr 2005 eine RRMS diagnostiziert (Polman et al., 2005).

Tabelle 1: Klinische Charakteristika beider Gruppen

Klinische Charakteristika	RRMS	Gesunde	p-Wert
Anzahl	25	25	-
Weibliches Geschlecht (%)	15 (60)	15 (60)	> 0,99
Rechtshändigkeit (%)	22 (88)	24 (96)	0,609
Alter in Jahren, Median (Spannweite)	39 (20-55)	30 (22-56)	0,371
Bildung in Jahren, MW \pm SD	15,92 \pm 2,57	16,76 \pm 2,37	0,275
EDSS, Score (Spannweite)	1,5 (0,0-7,5)	-	-
Erkrankungsdauer in Jahren, MW \pm SD	10,96 \pm 8,03	-	-
Verlaufsmodifizierende Medikation (%)		-	-
Keine	4 (16)		
Natalizumab	13 (52)		
Ocrelizumab	5 (20)		
Glatirameracetat	1 (4)		
Dimethylfumarat	1 (4)		
Interferon- β 1A	1 (4)		

RRMS: rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose, MW: Mittelwert, SD: Standard Deviation, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Die Kohorten setzten sich jeweils aus 60 % Frauen und 40 % Männern zusammen. Da die gesunden Probanden/-innen den MS-Patienten/-innen in Geschlecht ($p \geq 0,99$), Alter ($p = 0,371$), Bildung ($p = 0,275$) und Händigkeit ($p = 0,609$) gematcht wurden, gab es demzufolge auch keine signifikanten

Unterschiede im Gruppenvergleich bezüglich der deskriptiven Statistik. Zur weiteren Charakterisierung der MS-Patienten/-innen wurde zusätzlich noch der EDSS sowie die mittlere Erkrankungsdauer bestimmt. Die MS-Patienten/-innen wurden zusätzlich zur Einnahme von verlaufsmodifizierender MS-Medikation befragt.

4.1.1 Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse

In Tabelle 2 sind die vor QPS ermittelten Schwellenwerte, die kortikospinalen MEP-Latenzen und die maximalen Post-QPS MEP-Amplituden im Gruppenvergleich aufgetragen.

Tabelle 2: Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse beider Gruppen

Stimulationsergebnisse	RRMS	Gesunde	p-Wert
RMT in % der max. Leistung, Median (Spannweite)	49 (35-72)	47 (33-59)	0,332
AMT in % der max. Leistung, Median (Spannweite)	37 (30-61)	37 (24-48)	0,307
0,5 MEP in % der max. Leistung, Median (Spannweite)	61 (42-100)	55 (39-77)	0,075
Kortikospinale MEP-Latenz in ms, Median (Spannweite) ^a	25,04 (18,60-37,83)	21,78 (18,88-27,18)	0,013
Max. Post-QPS MEP-Amplitude in mV, Median (Spannweite)	0,80 (0,27-2,28)	1,09 (0,61-2,43)	0,037

RRMS: rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose, RMT: Resting Motor Threshold, AMT: Active Motor Threshold, MEP: motorisch evoziertes Potenzial, 0,5 MEP: Stimulationsintensität bei der ein MEP von ca. 0,5 mV erreicht wird, QPS: Quadripulsstimulation, ms: Millisekunde, mV: Millivolt. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.

^a Fehlend: 5 RRMS Patienten/-innen, 12 gesunde Probanden/-innen.

Hierbei konnte dokumentiert werden, dass sich die Parameter RMT ($p = 0,332$), AMT ($p = 0,307$) und 0,5 MEP ($p = 0,075$) zwischen MS-Patienten/-innen und gesunden Probanden/-innen nicht signifikant unterscheiden. Demgegenüber ergab die Untersuchung der kortikospinalen MEP-Latenz bei den MS-Patienten/-innen im Vergleich zu den gesunden Probanden/-innen eine signifikant längere Dauer ($p = 0,013$). Es ist allerdings zu beachten, dass aufgrund von Änderungen des Messprotokolls die MEP-Latenzen von fünf MS-Patienten /-innen und zwölf gesunden Probanden/-innen fehlen.

Ebenso war die maximale Post-QPS MEP-Amplitude bei den gesunden Probanden/-innen im Vergleich zu den MS-Patienten/-innen signifikant größer ($p = 0,037$).

4.1.2 Neuropsychologische Testung

Tabelle 3 zeigt den Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie mit dem BVMT-R, dem SDMT, dem HADS-A, dem HADS-D und dem motorischen bzw. kognitiven FSMC.

Tabelle 3: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung beider Gruppen

Neuropsychologische Tests	RRMS	Gesunde	p-Wert
BVMT-R Gesamtwert, Median (Spannweite)	25 (9-35)	30 (12-36)	0,030
BVMT-R Prozentrang in %, Median (Spannweite)	38 (0-97)	79 (0-96)	0,048
SDMT Gesamtwert, MW \pm SD	52,68 \pm 16,55	64,08 \pm 12,53	0,008
SDMT z-Wert, MW \pm SD	-0,54 \pm 1,52	0,55 \pm 1,30	0,009
HADS-Angststörung (%), klinisch ^a	4 (16)	0 (0)	0,111
HADS-Depression (%), klinisch ^a	3 (12)	0 (0)	0,235
FSMC (motorisch): mild/moderat/schwer (%)	2 (8) / 4 (16) / 12 (48)	-	-
FSMC (kognitiv): mild/moderat/schwer (%)	4 (16) / 5 (20) / 9 (36)	-	-

RRMS: rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, FSMC: Fatigue Scale of Motor and Cognitive Function, MW: Mittelwert, SD: Standard Deviation. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. Ein Prozentrang von 0 % entspricht zur Vereinfachung dem eigentlichen Prozentrang von < 1 %.

^a Fehlend: 2 gesunde Probanden/-innen. Klinisch relevant ab Score von > 11.

Der mediane BVMT-R Gesamtwert der MS-Patienten/-innen ist im Vergleich zum medianen Gesamtwert der gesunden Probanden/-innen signifikant niedriger ($p = 0,030$). Analog dazu ist auch der BVMT-R Prozentrang bei RRMS-Patienten/-innen signifikant geringer als bei gesunden Probanden/-innen ($p = 0,048$, s. Abb. 9).

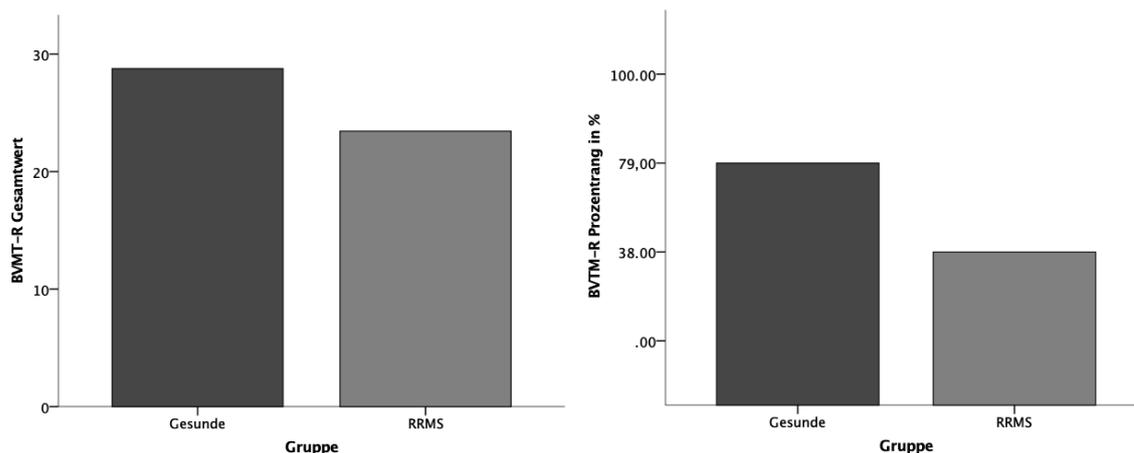


Abb. 9: Gruppenunterschied des BVMT-R Gesamtwerts und Prozentrangs

Die gesunden Probanden/-innen konnten signifikant höhere Ergebnisse im BVMT-R Gesamtwert ($p = 0,030$) und analog dazu auch im BVMT-R Prozentrang ($p = 0,048$) als die MS-Patienten/-innen erreichen.

Desweiteren waren sowohl der SDMT Gesamtwert ($p = 0,008$), als auch der SDMT z-Wert ($p = 0,009$) bei den gesunden Probanden/-innen signifikant höher als bei den MS-Patienten/-innen (s. Abb. 10).

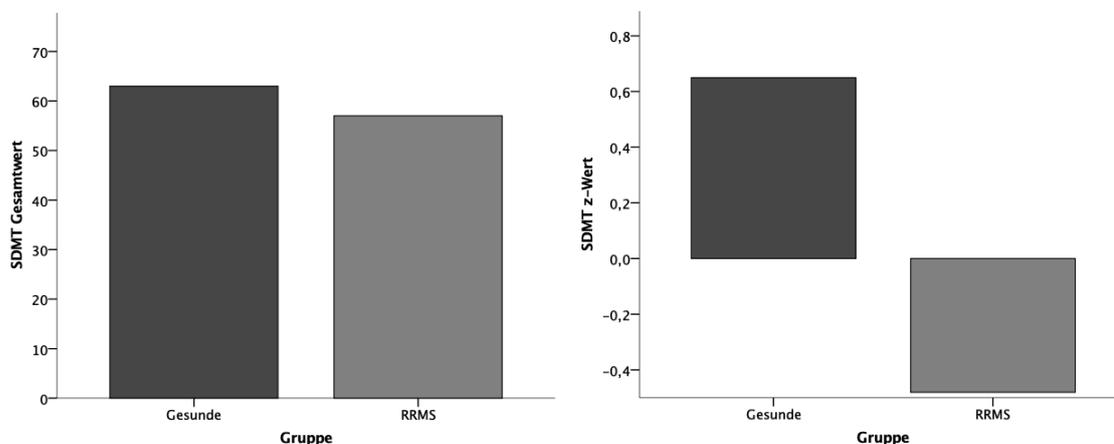


Abb. 10: Gruppenunterschied des SDMT Gesamtwerts und z-Werts

Die gesunden Probanden/-innen erzielten im SDMT signifikant höhere Ergebnisse im Gesamtwert ($p = 0,008$). Gleiches spiegelt sich auch bei Betrachtung des z-Werts wider ($p = 0,009$).

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für den HADS-A ($p = 0,111$) und HADS-D ($p = 0,235$). Hierbei sollte bedacht werden, dass dieser Score lediglich

die Symptome der vergangenen Woche abfragt und keinesfalls einer psychiatrischen oder psychologischen Diagnose gleichgestellt werden kann. Keiner der MS-Patienten/-innen oder gesunden Probanden/-innen gab im Vorraus bei der klinischen Anamnese eine klinisch diagnostizierte Angststörung oder Depression an. Hier ist zu beachten, dass der HADS von zwei gesunden Patienten/-innen fehlt. Für die MS-Patienten/-innen wurde zusätzlich der speziell für MS-Patienten/-innen erstellte FSMC aufgeteilt nach motorischen und kognitiven Einschränkungen ermittelt. Dieser wurde in der Gruppe der gesunden Probanden/-innen nicht durchgeführt.

4.2 Korrelationen

Im Rahmen der Korrelationsanalysen lag der Fokus v. a. auf den MS-Patienten/-innen. Hier wurde der Zusammenhang zwischen dem BVMT-R und dem SDMT einerseits und der maximal gemessenen MEP-Amplitude nach QPS andererseits untersucht. Im Anschluss wurden weitere Post-Hoc-Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse werden im Folgenden für MS-Patienten/-innen und gesunde Probanden/-innen jeweils getrennt dargestellt.

4.2.1 Korrelation der Plastizität mit der Kognition

4.2.1.1 MS-Patienten/-innen

Tabelle 4 zeigt für die Gruppe der MS-Patienten/-innen die Hauptkorrelationen des BVMT-R bzw. des SDMT mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude.

Tabelle 4: Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Tests mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude(MS-Patienten/-innen)

Neuropsychologische Tests	r	p-Wert
BVMT-R Gesamtwert	0,50	0,024
BVMT-R Prozentrang	0,515	0,016
SDMT Gesamtwert	0,47	0,036
SDMT z-Wert	0,455	0,044

r: Korrelationskoeffizient, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, SDMT: Symbol Digit Modalities Test. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt und nach Bonferroni korrigiert.

Es konnte dabei eine signifikant positive Korrelation für den BVMT-R Gesamtwert festgestellt werden ($r = 0,50$, $p = 0,024$). Dieses Ergebnis ließ sich ebenfalls in der Korrelation des BVMT-R Prozentranges mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude reproduzieren ($r = 0,515$, $p = 0,016$, s. Abb. 11).

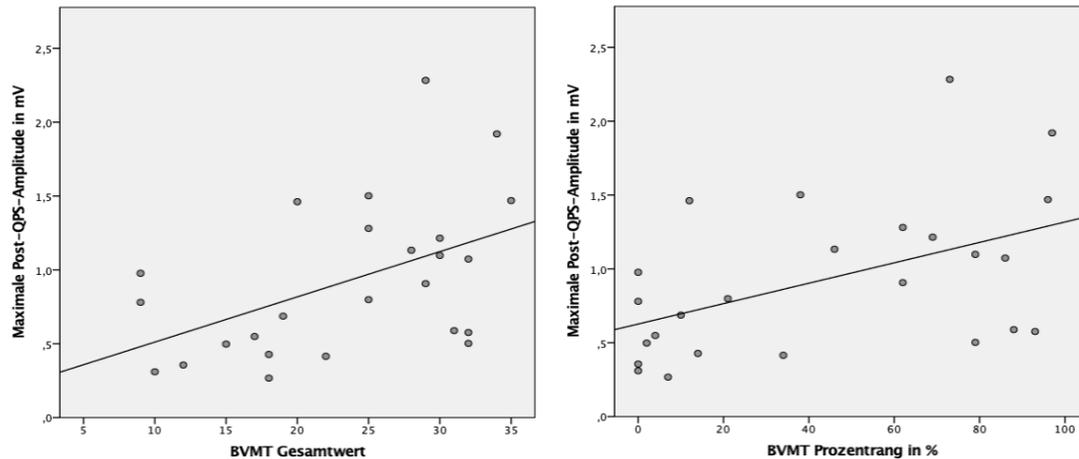


Abb. 11: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem BVMT-R Gesamtwert und Prozentrang (MS-Patienten/-innen)

Signifikant positive Korrelation zwischen dem BVMT-R und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Links: Gesamtwert ($r = 0,50$, $p = 0,024$). Rechts: Prozentrang ($r = 0,515$, $p = 0,016$).

Weiterhin zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem SDMT Gesamtwert und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ($r = 0,47$, $p = 0,036$). Analog dazu zeigt auch der SDMT z-Wert eine positive Korrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ($r = 0,455$, $p = 0,044$, s. Abb. 12).

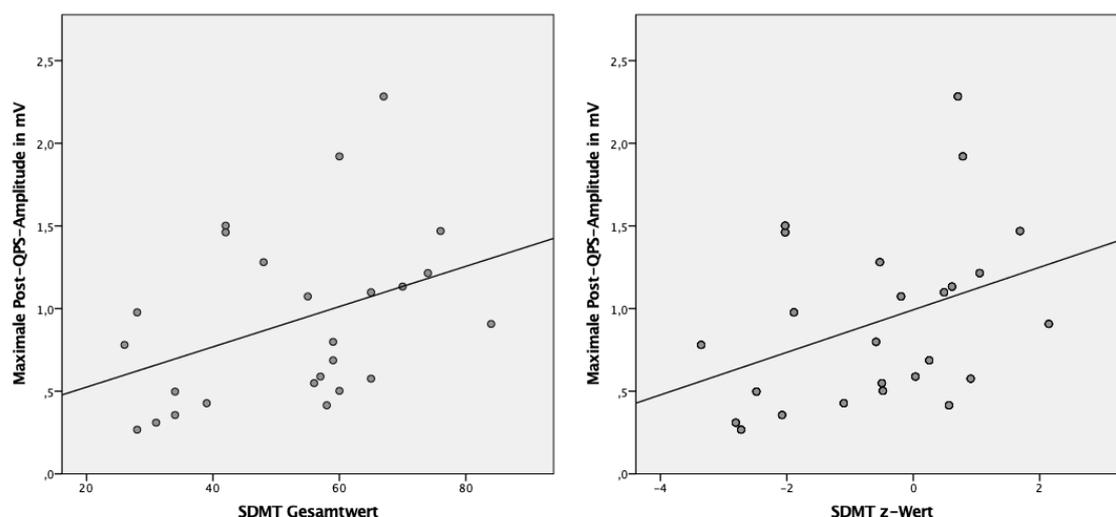


Abb. 12: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem SDMT Gesamtwert und z-Wert (MS-Patienten/-innen)

Signifikant positive Korrelation zwischen dem SDMT und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Links: Gesamtwert ($r = 0,47$, $p = 0,036$). Rechts: z-Wert ($r = 0,455$, $p = 0,044$).

4.2.1.2 Gesunde Probanden/-innen

Tabelle 5 zeigt die jeweiligen Korrelationen von BVMT-R bzw. SDMT mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude bei den gesunden Probanden/-innen.

Tabelle 5: Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Tests mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (Gesunde Probanden/-innen)

Neuropsychologischer Test	r	p-Wert
BVMT-R Gesamtwert	-0,388	0,112
BVMT-R Prozentrang	-0,409	0,084
SDMT Gesamtwert	0,268	0,392
SDMT z-Wert	0,275	0,368

r: Korrelationskoeffizient, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, SDMT: Symbol Digit Modalities Test. p-Werte sind nach Bonferroni korrigiert.

Bei gesunden Probanden/-innen konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem BVMT-R Gesamtwert und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude dokumentiert werden ($r = -0,388$, $p = 0,112$). Gleiches gilt für den BVMT-R Prozentrang ($r = -0,409$, $p = 0,084$). Auch zeigen der SDMT Gesamtwert ($r =$

0,268, $p = 0,392$) und der SDMT z-Wert ($r = 0,275$, $p = 0,368$) keine signifikante Korrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude.

4.2.2 Post-Hoc-Analysen

4.2.2.1 MS-Patienten/-innen

In Tabelle 6 finden sich die Korrelationsergebnisse der Post-Hoc-Analysen der MS-Patienten/-innen.

Tabelle 6: Korrelationsanalysen weiterer neuropsychologischer Tests und klinischer Merkmale mit der maximalen post-QPS MEP-Amplitude (MS-Patienten/-innen)

	r	p-Wert
Kortikospinale MEP-Latenz ^a	-0,13	0,296
Alter	-0,27	0,098
HADS-Depression	-0,24	0,126
HADS-Angststörung	-0,14	0,257
FSMC (motorisch)	-0,20	0,170
FSMC (kognitiv)	-0,18	0,196
EDSS ^b	-0,37	0,036

r: Korrelationskoeffizient, MEP: motorisch evoziertes Potenzial, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, FSMC: Fatigue Scale of Motor and Cognitive Function, EDSS: Expanded Disability Status Scale. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.

^a Fehlend: 5 RRMS Patienten/-innen.

^b 1 RRMS ausgeschlossen, da EDSS die Behinderung nicht adäquat widerspiegelt.

Es konnte keine signifikante Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit der kortikospinalen MEP-Latenz ($r = -0,13$, $p = 0,296$) oder dem Alter ($r = -0,27$, $p = 0,098$) festgestellt werden. Auch der HADS-D ($r = -0,24$, $p = 0,126$) und der HADS-A ($r = -0,14$, $p = 0,257$) zeigten keine signifikanten Korrelationen. Gleiches konnte für den FSMC in den Teilbereichen Motorik ($r = -0,2$, $p = 0,170$) und Kognition ($r = -0,18$, $p = 0,196$) festgestellt werden. Lediglich für den EDSS konnte eine signifikant inverse Korrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude festgestellt werden ($r = -0,37$, $p = 0,036$, s. Abb. 13).

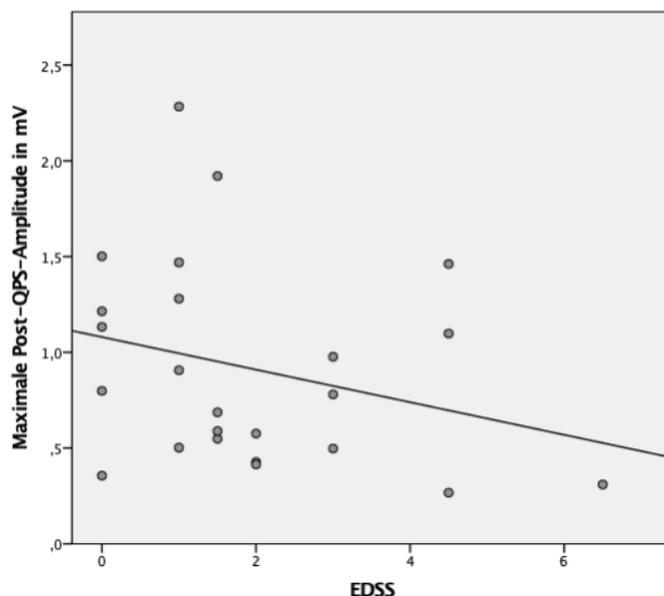


Abb. 13: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem EDSS (MS-Patienten/-innen)

Signifikant inverse Korrelation zwischen dem EDSS und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ($r = -0,37$, $p = 0,036$).

4.2.2.2 Gesunde Probanden/-innen

Tabelle 7 präsentiert die Korrelationsergebnisse der Post-Hoc-Analysen der gesunden Probanden/-innen. Es gab keine signifikanten Korrelationen zwischen der kortikospinalen MEP-Latenz ($r = 0,088$, $p = 0,388$), dem Alter ($r = 0,011$, $p = 0,479$), dem HADS-D ($r = -0,251$, $p = 0,124$) oder dem HADS-A ($r = -0,157$, $p = 0,238$) mit der maximalen Post-QPS MEP-Latenz.

Tabelle 7: Korrelationsanalyse weiterer neuropsychologischer Tests und klinischer Merkmale mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (Gesunde Probanden/-innen)

	r	p-Wert
Kortikospinale MEP-Latenz ^a	0,088	0,388
Alter	0,011	0,479
HADS-Depression ^b	-0,251	0,124
HADS-Angststörung ^b	-0,157	0,238

r: Korrelationskoeffizient, MEP: motorisch evoziertes Potenzial, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, FSMC: Fatigue Scale of Motor and Cognitive Function.

^a Fehlend: 12 gesunde Probanden/-innen, ^b Fehlend: 2 gesunde Probanden/-innen.

4.3 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und Vergleich

Aufgrund der zahlenmäßig begrenzten Stichprobe und aufgrund von bisher fehlenden Vordaten bezüglich der Teststärke bei erstmaliger Anwendung von einem QPS-Protokoll auf MS-Patienten/-innen wurde im Rahmen weiterer Analysen geprüft, ob die in Kapitel 4.3 beschriebenen Ergebnisse in einer zweiten, unabhängigen Kohorte reproduzierbar waren. Hierfür wurden 32 unabhängige RRMS-Patienten/-innen, im Nachfolgenden RRMS₂ genannt, mit der ursprünglichen Kohorte, im nachfolgenden RRMS₁ genannt, verglichen und die Korrelationsanalysen mit derselben Methodik, wie in Kapitel 3 beschrieben, wiederholt. Die neuen Daten wurden hierbei nicht eigenständig erhoben, sondern lediglich zum Vergleich mit der vorherigen Kohorte analysiert und ausgewertet. Da die Ergebnisse der RRMS₁-Kohorte in Kapitel 4.1 und 4.2 bereits ausführlich geschildert wurden, werden sie im Folgenden nicht nochmals erläutert.

4.3.1 Deskriptive Charakteristika (RRMS₁ und RRMS₂)

In Tabelle 8 sind die klinischen Charakteristika der RRMS₁ und der RRMS₂ Kohorte aufgeführt. Die neue Kohorte konnte in den klinischen Kategorien Geschlecht ($p = 0,662$), Händigkeit ($p \geq 0,99$), Alter ($p = 0,735$), Bildung ($p = 0,884$), EDSS ($p = 0,881$) und Erkrankungsdauer ($p = 0,87$) mit der ursprünglichen Kohorte RRMS₁ gematcht werden. Hierbei ist zu beachten, dass der EDSS eines/r RRMS₂-Patienten/-in fehlt. Die medikamentöse Behandlung beider Gruppen wurde aufgrund der wenigen Zahlen nicht verglichen, sondern im Folgenden lediglich tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 8: Klinische Charakteristika (RRMS₁ und RRMS₂)

Klinische Charakteristika	RRMS ₁	RRMS ₂	p-Wert
Anzahl	25	32	-
Weibliches Geschlecht (%)	15 (60)	21 (65,6)	0,662
Rechtshändigkeit (%)	22 (88)	28 (87,5)	> 0,99
Alter in Jahren, Median (Spannweite)	39 (20-55)	39 (21-61)	0,735
Bildung in Jahren, MW ± SD	15,92 ± 2,57	15,81 ± 2,9	0,884
EDSS, Score (Spannweite) ^a	1,5 (0,0-7,5)	2,0 (0-6,5)	0,881
Erkrankungsdauer in Jahren, MW ± SD	10,96 ± 8,03	10,63 ± 7,38	0,870
Verlaufsmodifizierende Medikation (%)			-
Keine	4 (16)	5 (15,6)	
Natalizumab	13 (52)	7 (21,9)	
Ocrelizumab	5 (20)	13 (40,6)	
Fingolimod	0 (0)	2 (6,3)	
Glatirameracetat	1 (4)	1 (3,1)	
Dimethylfumarat	1 (4)	1 (3,1)	
Interferon-β 1A	1 (4)	1 (3,1)	
Alemtuzumab	0 (0)	1 (3,1)	
Cladribin	0 (0)	1 (3,1)	

RRMS: rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose, N: Anzahl, MW: Mittelwert, SD: Standard Deviation, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

^a Fehlend: 1 RRMS₂ Patient/-in.

4.3.1.1 Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse (RRMS₁ und RRMS₂)

Tabelle 9 zeigt die Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse beider Kohorten im Vergleich. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schwellenwerte AMT ($p = 0,498$), RMT ($p = 0,735$) und auch der 0,5 MEP ($p = 0,699$) im Vergleich zu RRMS₁. Dahingegen konnte in der RRMS₁-Kohorte eine signifikant niedrigere kortikospinale MEP-Latenz ($p = 0,03$) und eine signifikant höhere maximale Post-QPS MEP-Amplitude ($p = 0,004$) als in der RRMS₂-Kohorte verzeichnet werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass neben den fünf

kortikospinalen MEP-Latenzen der RRMS₁-Kohorte auch in der RRMS₂-Kohorte der Wert eines/r MS-Patienten/-in fehlt.

Tabelle 9: Schwellenwerte und Stimulationsergebnisse (RRMS₁ und RRMS₂)

Stimulationsergebnisse	RRMS₁	RRMS₂	p-Wert
RMT in % der max. Leistung, Median (Spannweite)	49 (35-72)	49,5 (37-81)	0,735
AMT in % der max. Leistung, Median (Spannweite)	37 (30-61)	38 (27-73)	0,498
0,5 MEP in % der max. Leistung, Median (Spannweite)	61 (42-100)	61 (44-100)	0,699
Kortikospinale MEP-Latenz in ms, Median (Spannweite) ^a	25,04 (18,60-37,83)	22,21 (17,74-32,98)	0,03
Max. Post-QPS MEP-Amplitude in mV, Median (Spannweite)	0,80 (0,27-2,28)	1,19 (0,49-3,83)	0,004

RRMS: rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose, RMT: Resting Motor Threshold, AMT: Active Motor Threshold, MEP: motorisch evoziertes Potenzial, 0,5 MEP: Stimulationsintensität bei der ein MEP von ca. 0,5 mV erreicht wird, QPS: Quadripuls Stimulation, ms: Millisekunde, mV: Millivolt. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.

^aFehlend: 5 RRMS₁, 1 RRMS₂.

4.3.1.2 Neuropsychologische Testung (RRMS₁ und RRMS₂)

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie. Es konnten zwischen beiden Kohorten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des BVMT-R Gesamtwerts ($p = 0,411$), des BVMT-R Prozentrangs ($p = 0,55$), des SDMT Gesamtwerts ($p = 0,999$) sowie des SDMT z-Werts ($p = 0,956$) ermittelt werden. Der HADS-Fragebogen konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer laut Test klinisch relevanten Angststörung ($p = 0,72$) bzw. einer klinisch relevanten Depression ($p \geq 0,99$) aufzeigen. Auch der FSMC zeigte keine signifikanten Unterschiede in den motorischen ($p = 0,503$) und kognitiven Teilbereichen ($p = 0,737$) zwischen beiden RRMS-Kohorten.

Tabelle 10: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung (RRMS₁ und RRMS₂)

Neuropsychologische Tests	RRMS₁	RRMS₂	p-Wert
BVMT-R Gesamtwert, Median (Spannweite)	25 (9-35)	24 (2-35)	0,411
BVMT-R Prozentrang in %, Median (Spannweite)	38 (0-97)	38 (0-96)	0,55
SDMT Gesamtwert, MW ± SD	52,68 ± 16,55	52,69 ± 14,06	> 0,99
SDMT z-Wert, MW ± SD	-0,54 ± 1,52	-0,52 ± 1,44	0,956
HADS-Angststörung (%), klinisch	4 (16)	4 (12,5)	0,720
HADS-Depressionsscore (%), klinisch	3 (12)	5 (15,6)	> 0,99
FSMC (motorisch): mild/moderat/schwer (%)	2 (8) / 4 (16) / 12 (48)	5 (18,8) / 2 (6,3) / 14 (43,8)	0,503
FSMC (kognitiv): mild/moderat/schwer (%)	4 (16) / 5 (20) / 9 (36)	5 (15,6) / 4 (12,5) / 10 (31,3)	0,737

RRMS: rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, FSMC: Fatigue Scale of Motor and Cognitive Function, EDSS: Expanded Disability Status Scale, MW: Mittelwert, SD: Standard Deviation.

4.3.2 Korrelationen (RRMS₁ und RRMS₂)

4.3.2.1 Korrelation der Plastizität mit der Kognition (RRMS₁ und RRMS₂)

In Tabelle 11 werden die Ergebnisse der Korrelation zwischen dem BVMT-R bzw. dem SDMT und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude präsentiert.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse der neuropsychologischen Tests mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (RRMS₂)

Neuropsychologische Tests	r	p-Wert
BVMT-R Gesamtwert	0,59	< 0,001
BVMT-R Prozentrang	0,52	< 0,001
SDMT Gesamtwert	0,64	< 0,001
SDMT z-Wert	0,52	< 0,001

r: Korrelationskoeffizient, BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised, SDMT: Symbol Digit Modalities Test. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt und nach Bonferroni korrigiert.

Hierbei zeigte sich eine signifikant positive Korrelation sowohl für den BVMT-R Gesamtwert ($r = 0,59$, $p = < 0,001$) als auch für den BVMT-R Prozentrang ($r = 0,52$, $p = < 0,001$) mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (s. Abb. 14).

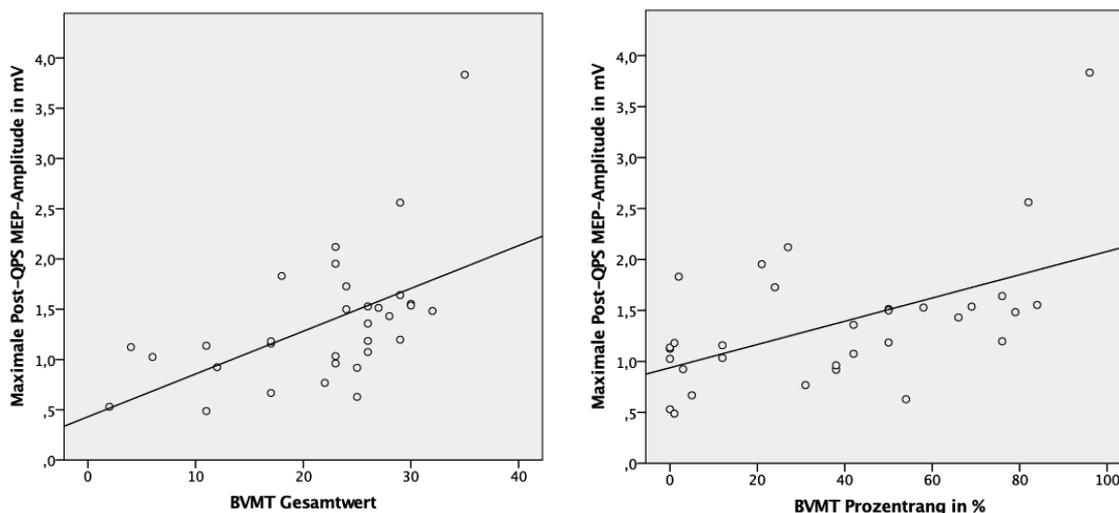


Abb. 14: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem BVMT-R Gesamtwert und Prozentrang (RRMS₂)

Signifikant positive Korrelation zwischen dem BVMT-R und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Links: Gesamtwert ($r = 0,59$, $p \leq 0,001$). Rechts: Prozentrang ($r = 0,52$, $p \leq 0,001$).

Gleichermaßen wurde für die RRMS₂-Kohorte auch eine signifikant positive Korrelation des SDMT Gesamtwerts ($r = 0,64$, $p \leq 0,001$) mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ermittelt. Analog dazu zeigt die Korrelation des SDMT z-Werts ein signifikantes Ergebnis ($r = 0,52$, $p \leq 0,001$, s. Abb. 15).

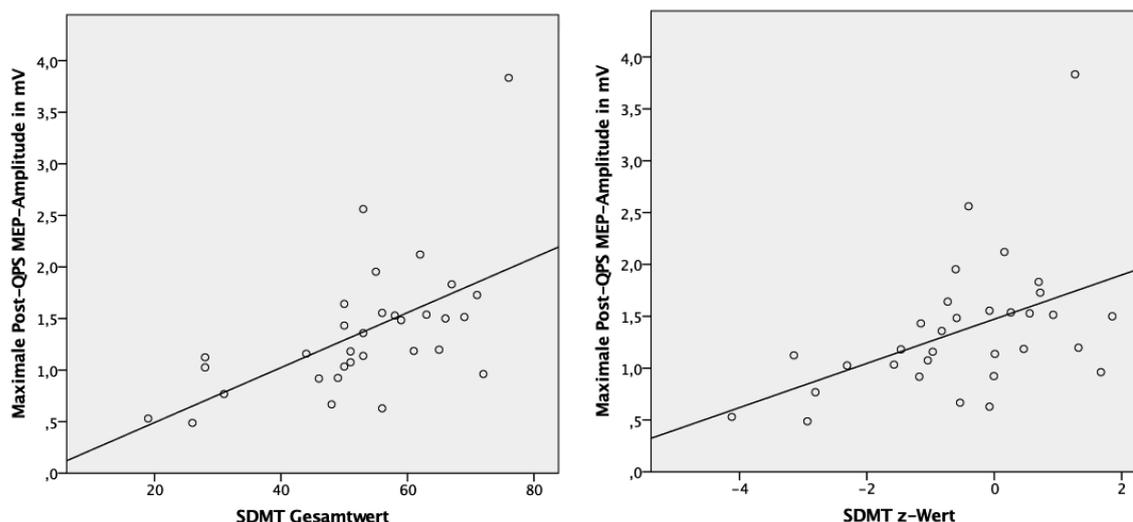


Abb. 15: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem SDMT Gesamtwert und z-Wert (RRMS₂)

Signifikant positive Korrelation zwischen dem SDMT und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (RRMS₂). Links: Gesamtwert ($r = 0,64$, $p \leq 0,001$). Rechts: z-Wert ($r = 0,52$, $p \leq 0,001$).

4.3.2.2 Post-Hoc-Analysen (RRMS₂)

Tabelle 12 zeigt weitere Korrelationen klinischer Merkmale und Ergebnisse der neuropsychologischen Testung mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude.

Tabelle 12: Korrelationsanalysen weiterer neuropsychologischer Tests und klinischer Merkmale mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude (RRMS₂)

	r	p-Wert
MEP-Latenz	-0,38	0,02
Alter	-0,41	0,01
HADS-Depression	-0,01	0,48
HADS-Angststörung	0,27	0,07
FSMC (motorisch)	-0,27	0,07
FSMC (kognitiv)	-0,23	0,11
EDSS ^a	-0,36	0,02

r: Korrelationskoeffizient, MEP: motorisch evoziertes Potenzial, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, FSMC: Fatigue Scale of Motor and Cognitive Function, EDSS: Expanded Disability Status Scale. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt.

^a Fehlend: 1 RRMS₂-Patient/-in.

Hierbei wurde festgestellt, dass weder der HADS-D ($r = -0,01$, $p = 0,48$) noch der HADS-A ($r = 0,27$, $p = 0,07$) mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude in einem signifikanten Ausmaß korrelieren. Ähnliche, nicht signifikante Ergebnisse erbrachte auch die Korrelation der motorischen ($r = -0,27$, $p = 0,07$) bzw. der kognitiven FSMC ($r = -0,23$, $p = 0,11$) mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Bei der Untersuchung der kortikospinalen MEP-Latenz konnte eine signifikant inverse Korrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ($r = -0,38$, $p = 0,02$) verzeichnet werden (s. Abb. 16). Auch für das Alter ($r = -0,41$, $p = 0,01$) und den EDSS konnte eine signifikant inverse Korrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ($r = -0,36$, $p = 0,02$) festgestellt werden (s. Abb. 17).

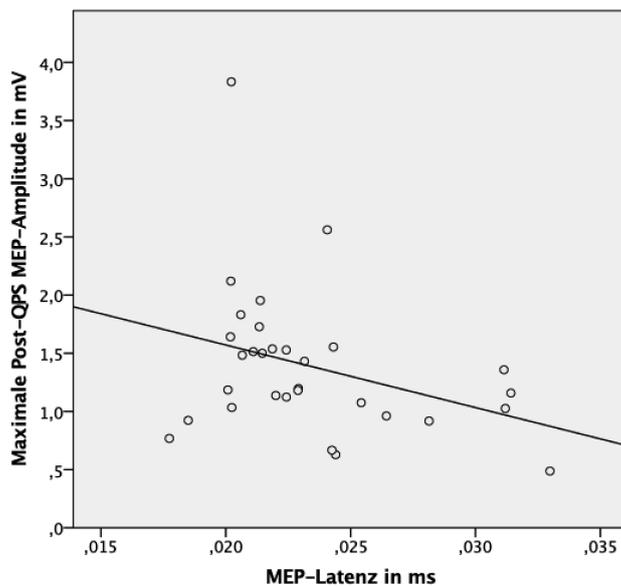


Abb. 16: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit der kortikospinalen MEP-Latenz (RRMS₂)

Signifikant inverse Korrelation zwischen der kortikospinalen MEP-Latenz und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude ($r = -0,38$, $p = 0,02$).

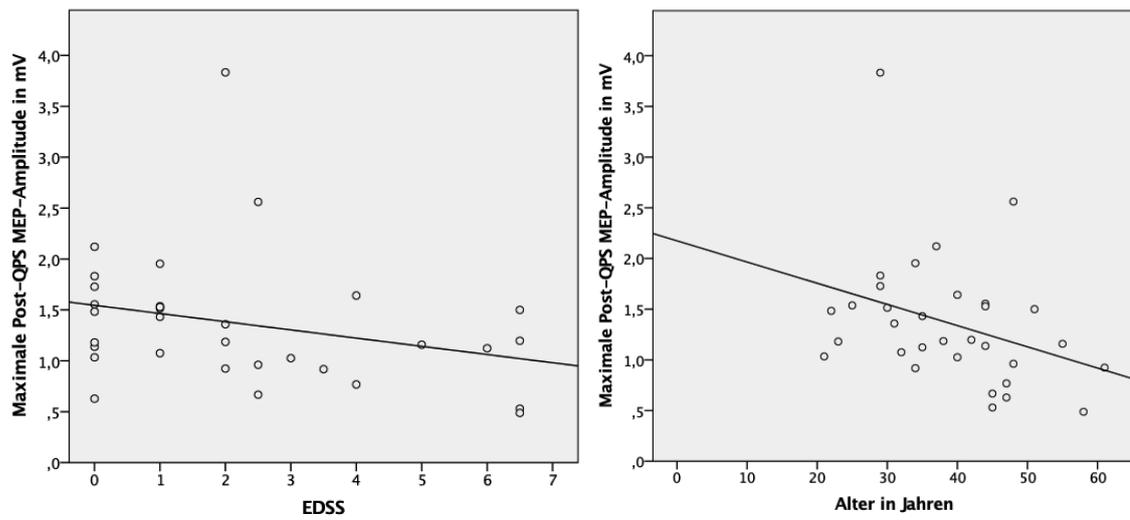


Abb. 17: Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem EDSS und dem Alter (RRMS₂)

Signifikant inverse Korrelation der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude mit dem EDSS ($r = -0,36$, $p = 0,02$) sowie dem Alter ($r = -0,41$, $p = 0,01$).

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse und Beurteilung

In dieser Studie wurde erstmalig die QPS, als neues TMS-Protokoll zur Untersuchung der kortikalen Plastizität, an MS-Patienten/-innen angewandt. Hierrunter wurde insbesondere der Zusammenhang zwischen Plastizität und Kognition bzw. die im Rahmen der Erkrankung aufgetretenen kognitiven Einschränkungen beleuchtet. Da die QPS erstmalig bei MS-Patienten/-innen zum Einsatz kommt, werden bei der Beurteilung und Diskussion der Ergebnisse auch andere TMS-Protokolle und Daten und Erfahrungen anderer Patientenkollektive betrachtet.

5.1.1 MS-Patienten/-innen und gesunde Probanden/-innen

In Kapitel 4 zeigt sich hinsichtlich der neuropsychologischen Testbatterie, dass MS-Patienten/-innen einen signifikant niedrigeren Gesamtwert und Prozentrang im BVMT-R und einen signifikant niedrigeren Gesamtwert und z-Wert im SDMT als gesunde Probanden/-innen aufweisen. Da ein Großteil der MS-Patienten/-innen kognitive Einschränkungen aufweisen und diese v. a. in den durch den SDMT bzw. BVMT-R geprüften Bereichen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Rao et al., 1989) und des Arbeitsgedächtnisses (Chiaravalloti and DeLuca, 2008) auftreten, fiel dieses Ergebnis erwartungsgemäß aus. Darüberhinaus zeigten MS-Patienten/-innen eine signifikante Korrelation des BVMT-R Gesamtwerts bzw. Prozentrangs und des SDMT Gesamtwerts bzw. z-Werts mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Dies demonstriert, dass eine bessere Erregbarkeit und Plastizität der kortikospinalen motorischen Leitungsbahnen mit einer besseren Kognition einhergeht und verdeutlicht die Relevanz synaptischer Plastizität für den klinischen Zustand der MS-Patienten/-innen (Balloff et al., 2022). Die QPS und TMS ist folglich zur Untersuchung der kortikalen Plastizität auch über den stimulierten Motorkortex hinaus valide und QPS-induzierte Plastizitätsprozesse im Motorkortex können insbesondere auch Rückschlüsse auf kognitive Kompensationsmechanismen geben. In früheren Studien bei gesunden

Probanden/-innen konnte mittels rTMS demonstriert werden, dass die Verbesserungen der kognitiven Funktionen einerseits auf die direkte Stimulierung des für die kognitive Aufgabe relevanten Areals und andererseits auf die Inhibition eines konkurrierenden Areals zurückzuführen sind (Sack and Linden, 2003). Bei gesunden Probanden/-innen konnte weder eine Korrelation des BVMT-R Gesamtwerts bzw. Prozentrangs noch des SDMT Gesamtwerts bzw. z-Werts mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude festgestellt werden. Gesunde Probanden/-innen haben im Gegensatz zu MS-Patienten/-innen keine kognitiven Einschränkungen und Defizite, die folglich auch nicht über den Reservemechanismus der kortikalen Plastizität kompensiert werden müssen. Dies deutet darauf hin, dass kompensatorische Reservemechanismen erst dann in Kraft treten, wenn im Rahmen der Erkrankung ein gewisses kognitives Defizit erreicht wird, welches ausgeglichen werden muss (Balloff et al., 2022). Diese Erkenntnisse bekräftigen die These, dass eine bessere kompensatorische Reserve vor einer schwerwiegenderen kognitiven Dysfunktion schützt (Sumowski et al., 2009, Sumowski and Leavitt, 2013). Auffällig ist, dass die Ergebnisse der kognitiven Testbatterie der gesunden Probanden/-innen einigermaßen homogen sind und der BVMT-R Gesamtwert und Prozentrang zudem nicht normalverteilt sind, sodass die Varianz als wichtiger Faktor der Korrelationsanalyse möglicherweise nicht ausreichend groß genug ist (Balloff et al., 2022). Um die Ergebnisse zu stützen, sollten die Untersuchungen daher in zukünftigen Studien in noch größeren Kohorten wiederholt werden.

Im Rahmen von Post-Hoc-Analysen zum Ausschluss weiterer Einflussfaktoren konnte keine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude und der kortikospinalen MEP-Latenz festgestellt werden. Die kortikospinale MEP-Latenz wird als ungefähres Maß der kortikospinalen Leitungsgeschwindigkeit angesehen und maßgeblich durch eine Demyelinisierung der zentralen Nervenbahnen und somit auch der Pyramidenbahn beeinflusst (Cowan et al., 1984). Die fehlende signifikante Korrelation zur maximalen Post-QPS MEP-Amplitude unterstützt die Annahme, dass die bei MS-Patienten/-innen häufig auftretende Pyramidenbahnaffektion

keinen wesentlichen Einflussfaktor darstellt und die Kognition tatsächlich durch das Ausmaß der synaptischen Plastizität moduliert wird (Balloff et al., 2022).

Weitere Faktoren, wie das Alter, der HADS-D bzw. HADS-A oder der motorische bzw. kognitive FSMC, zeigten in dieser Studie ebenfalls keine Korrelation mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Sie stellen in dieser Kohorte demnach keinen potentiellen Einflussfaktor auf die kortikospinale Erregbarkeit dar. Diese Beobachtungen stehen im Widerspruch zu früheren Studien, in denen an gesunden Probanden/-innen und MS-Patienten/-innen eine signifikante altersbedingte Verminderung der kortikospinalen Erregbarkeit für den Bereich der sensomotorischen Informationsverarbeitung (Ferreri et al., 2017, Fujiyama et al., 2011) und eine signifikante Korrelation des HADS-A mit der kortikospinalen Erregbarkeit dokumentiert werden konnten (Chalah et al., 2018). Gleichermäßen widersprüchlich, konnte für die Fatigue in vorangegangenen Untersuchungen eine signifikant inverse Korrelation mit der kortikospinalen Erregbarkeit gezeigt werden (Liepert et al., 2005). Für den HADS-D konnte ähnlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit keine signifikante Korrelation mit Parametern der kortikospinalen Erregbarkeit festgestellt werden (Chalah et al., 2018). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Diskrepanz ist, dass die Kohorten in bisherigen Studien nicht ausreichend groß genug waren, sodass die Unterschiede in den Korrelationsanalysen, wie oben beschrieben, auf eine möglicherweise zu kleine Varianz zurückzuführen sind. Zudem könnten Unterschiede im Studiendesign wie beispielsweise einem deutlich älteren Durchschnittsalter (Chalah et al., 2018) die klinischen Parameter und dadurch auch die Korrelationsergebnisse beeinflussen.

Als einziger Einflussfaktor korrelierte in der Post-Hoc-Analyse der EDSS signifikant invers mit der Post-QPS MEP-Amplitude, sodass ein Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und der kortikalen Erregbarkeit bzw. Plastizität vermutet werden kann. Dies verdeutlicht und unterstützt erneut die Relevanz der kompensatorischen Plastizität für einen besseren klinischen Status der MS-Patienten/-innen und zeigt, dass nicht nur die im Rahmen dieser Studie explizit untersuchten kognitiven Fähigkeiten, sondern auch weitere durch den EDSS

erfassten, klinischen Parameter durch eine individuell unterschiedliche kompensatorische Reserve beeinflusst werden können (Balloff et al., 2022). Frühere Experimente belegen zusätzlich, dass auch ein hoher RMT bzw. AMT, als weitere Hinweise einer schlechteren Erregbarkeit, mit einem hohen EDSS einhergehen (Neva et al., 2016). Eine Studie mit Einzelpulsstimulationen an MS-Patienten/-innen konnte desweiteren signifikant inverse Ergebnisse für die Korrelation des EDSS mit der MEP-Amplitude und der Nervenleitgeschwindigkeit und damit eine signifikant positive Korrelation mit der Latenz feststellen (Kale et al., 2009). Je fortgeschrittener die Erkrankung und je stärker die Symptome sind, desto schlechter ist also auch die kompensatorische Reserve.

Die Untersuchung der QPS-Schwellenwerte zeigte, dass MS-Patienten/-innen im Vergleich zu gesunden Probanden/-innen eine signifikant längere kortikospinale MEP-Latenz aufweisen. Die kortikospinale MEP-Latenz stellt, wie oben beschrieben, näherungsweise ein Maß der kortikospinalen Leitungsgeschwindigkeit dar und ist bei MS-Patienten/-innen v.a. durch die fortschreitende Demyelinisierung der zentralen Nervenbahnen verlängert (Cowan et al., 1984, Kale et al., 2009, Tataroglu et al., 2003). Die Demyelinisierung kann prinzipiell sowohl die zentralen (z. B. bei MS) als auch die peripheren Leitungsbahnen (z.B. bei peripheren Polyneuropathien) betreffen und ist histologisch durch eine Zerstörung der Myelinscheide bei gleichzeitigem Erhalt der Axone gekennzeichnet. Demyelinisierte Nerven haben eine geringere Leitungsgeschwindigkeit und dementsprechend eine längere Latenz zwischen zentralem Stimulus und dazugehöriger peripherer Muskelantwort (McDonald and Sears, 1969). Die verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit kann neben der Demyelinisierung auch durch andere Faktoren wie bspw. irreguläre Aktivitäten von Interneuronen oder abnormale Membranpotentiale verursacht werden. Die genauen Mechanismen sind weiterhin noch nicht abschließend geklärt und bedürfen weiterer Forschungsbemühungen (Neva et al., 2016). In diesem Zusammenhang sollte beachtet werden, dass die kortikospinale Leitungsgeschwindigkeit auch bei anderen Erkrankungen mit bspw. vaskulärer, traumatischer oder degenerativer Komponente bzw. bei lokaler Nervenkompression signifikant verlängert sein kann (Cowan et al., 1984). Eine

Untersuchung dieser differentialdiagnostischen Parameter übersteigt allerdings den Rahmen dieser Arbeit. Weiterführend wurden in dieser Studie alle Teilnehmer/-innen lediglich einseitig am linken Kortex und dem dazugehörigen Indexmuskel der rechten Hand stimuliert. Bei der MS als Erkrankung mit selektiver und teils asymmetrischer Demyelinisierung könnte somit eine Seitendiskrepanz der Leitungsgeschwindigkeit und somit der Latenz unentdeckt geblieben sein (Cowan et al., 1984).

In unserer Studie konnte weiterhin eine signifikant niedrigere maximale Post-QPS MEP-Amplitude der MS-Patienten/-innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verzeichnet werden. Die per EMG aufgezeichnete MEP-Amplitude stellt näherungsweise ein Maß der zentralen Erregbarkeit dar (Klömjai et al., 2015). Diese können MEPs zusätzlich direkt oder indirekt durch afferente Eingänge in den motorischen Kortex, z.B. durch den Entscheidungsfindungsprozess oder andere kognitive Prozesse, in einem unbestimmten Ausmaß moduliert werden (Bestmann and Krakauer, 2015). Im Rahmen dieser Studie wurde sie jedoch als Maß der Plastizität der kortikospinalen Leitungsbahn definiert (Bestmann and Krakauer, 2015). Auffallend war, dass die kortikospinale Erregbarkeit nach QPS bei MS-Patienten/-innen schwächer ausgeprägt war als bei gesunden Probanden/-innen. Trotz potentiell vor QPS bereits vorhandenen (Zeller and Classen, 2014) und durch QPS zusätzlich induzierten kompensatorischen Plastizitätsmechanismen, können die krankheitsbedingten Defizite nicht vollständig kompensiert werden. In Verbindung mit den Erkenntnissen der Korrelationsanalyse verdeutlicht dies nochmals dass eine im Rahmen der Erkrankung auftretende, niedrigere kortikospinale Erregbarkeit und somit geringere kompensatorische Plastizität mit einem schlechteren kognitiven Status korreliert und dass kompensatorische Mechanismen einen besseren kognitiven Status gewährleisten. Die Förderung der synaptischen Plastizität kann demnach bei MS-Patienten/-innen eine vielversprechende Möglichkeit sein, eine klinische Verschlechterung zu verhindern oder gar eine Rehabilitation von bereits klinisch eingeschränkten MS-Patienten/-innen zu erreichen (Balloff et al., 2022). Bei gesunden Probanden/-

innen ergibt sich insgesamt weder eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten noch eine verminderte kompensatorische Reserve.

5.1.2 Replikation in einer unabhängigen Kohorte

Auch in der RRMS₂-Kohorte korrelierten der BVMT-R Gesamtwert bzw. Prozentrang und der SDMT Gesamtwert und z-Wert hochgradig signifikant mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. In der Post-Hoc-Analyse konnte ebenfalls eine signifikant inverse Korrelation zwischen EDSS und der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude festgestellt werden. Die Ergebnisse aus den Messungen und Analysen der RRMS₁-Kohorte lassen sich damit in der RRMS₂-Kohorte, trotz Unterschieden in den Rohwerten der Stimulationsergebnisse mit einer signifikant höheren kortikospinalen Leitungsgeschwindigkeit sowie einer kürzeren kortikospinalen MEP-Latenz und einer besseren Erregbarkeit bzw. Plastizität im Sinne einer höheren maximalen Post-QPS MEP-Amplitude, reproduzieren. Die in Kapitel 5.1.1 genannten Vermutungen werden dadurch nochmals bestätigt. Der Unterschied könnte trotz signifikant nicht unterschiedlichem EDSS, und damit ähnlich schwerer Krankheitsprogression, in der niedrigen Patientenzahl beider Kohorten begründet sein und einen zufälligen Effekt darstellen. Die Untersuchungen sollten demnach in größeren Patientenkollektiven wiederholt werden.

Neu aufgetretene Ergebnisse dieser Kohorte in den Post-Hoc-Analysen sind eine signifikant inverse Korrelation der kortikospinalen MEP-Latenz und des Alters mit der maximalen Post-QPS MEP-Amplitude. Diese Beobachtungen stützen die bereits in vorherigen Studien festgestellte signifikant inverse Korrelation des Alters mit der Erregbarkeit (Ferreri et al., 2017, Fujiyama et al., 2011), die in der RRMS₁-Kohorte nicht belegt werden konnte. Es zeigen sich auf Seiten der RRMS₁-Kohorte jedoch ähnliche Tendenzen beider Korrelationen, wenn auch nicht signifikant, sodass auch für diesen Aspekt weitere Untersuchungen in größeren Kohorten erforderlich sind. Insgesamt kann vermutet werden, dass die kompensatorische Plastizität und korrelierend auch die kognitiven Fähigkeiten mit zunehmendem Alter abnehmen und nicht nur im Rahmen einer MS-Erkrankung eingeschränkt werden. Die signifikant inverse Korrelation mit der

kortikospinalen MEP-Latenz, als Maß der kortikospinalen Leitungsgeschwindigkeit (Cowan et al., 1984), indiziert weiterhin, dass eine Pyramidenbahnaffektion mit einer schlechteren synaptischen Plastizität einhergeht und die im Rahmen der Erkrankung auftretende Demyelinisierung somit korrelierend einen Einflussfaktor auf die kognitiven Fähigkeiten darstellt.

5.2 Stärken bzw. Schwächen der Arbeit und Ausblick

Diese Studie hat zum ersten Mal den Zusammenhang zwischen Plastizität und Kognition mittels rTMS untersucht. Hierbei kam erstmalig die QPS als spezielles rTMS-Protokoll bei MS-Patienten/-innen zur Anwendung. Ein großer Vorteil der QPS, im Vergleich zu anderen rTMS-Protokollen, ist die geringere Variabilität bezüglich der Ansprechrate (Nakamura et al., 2016) sowie ein geringerer Anteil von Non-Respondern (Nakamura et al., 2016). Da die QPS jedoch insbesondere exzitatorische neuronale Netzwerke moduliert (Hamada et al., 2008, Hamada and Ugawa, 2010) und bei einer MS-Erkrankung auch inhibitorische Mechanismen verändert sein können (Nantes et al., 2016) sollte zukünftig mittels weiterer Forschung das Zusammenspiel von inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Verschaltungen untersucht werden.

Ein weiterer klarer Vorteil dieser Studie ist, dass eine gut definierte Kohorte mit ausschließlich RRMS-Patienten/-innen und dazu gematchten Kontrollen untersucht wurde, wodurch das Risiko von Artefakten im Zusammenhang mit dem Subtyp oder der Schwere der Erkrankung minimiert werden konnten. Ein Nachteil ist jedoch die, durch das klinische Setting bedingte, relativ kleine Kohorte mit jeweils 25 Studienteilnehmern/-innen. Es konnte allerdings in einer zweiten Analyse mit einer neuen Kohorte gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse auch mit der neuen Stichprobe reproduzieren lassen. Dies verdeutlicht die Zuverlässigkeit der Ergebnisse und ist ein weiteres Indiz für die Adäquanz des Studiendesigns. Da in dieser Studie lediglich schubfreie RRMS-Patienten/-innen inkludiert wurden, können in künftigen Studien auch die weniger häufigen

progressiven MS-Subtypen sowie MS-Patienten/-innen im akuten Schub mit einbezogen werden.

Während zur Einschätzung der psychischen Verfassungen mehrere Tests verwendet wurden, wurde die körperliche Einschränkung lediglich durch den EDSS, untersucht. Weitere Tests zur Beurteilung der motorischen Behinderung und der Krankheitsprogression bei MS-Patienten/-innen stellen der Nine-Hole Peg Test und der Timed 25-foot Walk dar (Kragt et al., 2006). Beide könnten zukünftig im Rahmen von neuen Messungen durchgeführt und die Ergebnisse mit der Post-QPS MEP-Amplitude analysiert und korreliert werden.

Bei der Durchführung des BVMT-R und SDMT sollte zudem beachtet werden, dass bei Patienten mit einer schweren Krankheitsaktivität und damit einhergehender körperlicher oder kognitiver Behinderung möglicherweise eine schlechtere Gesamtleistung erzielt wird. Als Einflussfaktoren sind hierbei besonders die Dysarthrie (Smith and Arnett, 2007) bzw. eine schwere Fatigue (Krupp et al., 2010) zu nennen.

Da sich diese Studie lediglich auf den linken Motorkortex konzentriert hat, kann auch die rechte Hemisphäre untersucht werden, um eine Auswirkung der Händigkeit aufzudecken. Um einen etwaigen Einfluss der kortikalen Plastizitätsmechanismen auf den Krankheitsprogress genauer zu untersuchen, sind außerdem Längsschnittstudien erforderlich. Schlussendlich können auch bildgebende Verfahren wie z. B. die funktionelle MRT in künftigen Studiendesigns miteinbezogen werden, um die Auswirkungen der MS-Pathologie auf die synaptische Plastizität noch eingehender zu beleuchten.

Anhand weiterer Forschung mit einer ausreichenden Anzahl an Studienteilnehmern/-innen sowie mit einer hinreichenden Teststärke und auch im Langzeitformat kann weiter eruiert werden, ob die rTMS bzw. QPS zum Progressmonitoring (Neva et al., 2016) oder mithilfe von neuen Methoden sogar in Form einer Therapie oder Rehabilitation angewandt werden kann (Zeller and Classen, 2014).

6 Schlussfolgerung

In einer Studie mit 25 MS-Patienten/-innen und 25 dazu gematchten gesunden Probanden/-innen wurde die Hypothese überprüft, ob individuelle Kompensationsmechanismen die bei MS-Patienten/-innen oft vorhandenen kognitiven Defizite positiv beeinflussen können. Dabei wurde erstmalig das QPS-Protokoll als neues rTMS-Verfahren zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der kortikalen Plastizität und der kognitiven Leistung in diesem Patientenkollektiv angewandt. Dieses neu etablierte Stimulationsverfahren induziert im Gegensatz zur herkömmlichen rTMS eine effektivere und langanhaltendere Veränderung der kortikalen Plastizität (Hamada et al., 2007).

Einerseits konnte festgestellt werden, dass MS-Patienten/-innen im Gegensatz zu gesunden Probanden/-innen signifikant niedrigere Ergebnisse in den kognitiven Teilbereichen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und visuell-räumliches Lernen und erreichen. Andererseits wurde gezeigt, dass die mittels QPS untersuchten, individuell unterschiedlich stark ausgeprägten, Plastizitäts- und Kompensationsmechanismen die kognitiven Defizite unterschiedlich stark beeinflussen und ausgleichen können. Je besser hierbei die kortikale Plastizität und Reserve sind, desto geringer sind demzufolge die Einschränkungen in den kognitiven Teilbereichen (Balloff et al., 2022). Die QPS stellt folglich ein valides Verfahren dar, um die kortikale Plastizität auch über den in dieser Arbeit stimulierten Motorkortex hinaus zu untersuchen und kann hierbei insbesondere zur Beurteilung der kognitiven Einschränkungen eingesetzt werden (Balloff et al., 2022).

7 Literaturverzeichnis

- ALONSO, A. & HERNÁN, M. A. 2008. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71, 129-35.
- AMATO, M. P., PONZIANI, G., SIRACUSA, G. & SORBI, S. 2001. Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis: A Reappraisal After 10 Years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-1606.
- AMATYA, B., KHAN, F., LA MANTIA, L., DEMETRIOS, M. & WADE, D. T. 2013. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd009974.
- BADDELEY, A. 1986. *Working memory*, New York, NY, US, Clarendon Press/Oxford University Press.
- BAIONE, V., BELVISI, D., CORTESE, A., CETTA, I., TARTAGLIA, M., MILLEFIORINI, E., BERARDELLI, A. & CONTE, A. 2020. Cortical M1 plasticity and metaplasticity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 38.
- BALLOFF, C., PENNER, I. K., MA, M., GEORGIADES, I., SCALA, L., TROULLINAKIS, N., GRAF, J., KREMER, D., AKTAS, O., HARTUNG, H. P., MEUTH, S. G., SCHNITZLER, A., GROISS, S. J. & ALBRECHT, P. 2022. The degree of cortical plasticity correlates with cognitive performance in patients with Multiple Sclerosis. *Brain Stimulation*, 15, 403-413.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*, 325, 1106-1107.
- BARKHOF, F. 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*, 15, 239-45.
- BEGEMANN, M. J., BRAND, B. A., ČURČIĆ-BLAKE, B., ALEMAN, A. & SOMMER, I. E. 2020. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med*, 50, 2465-2486.
- BENEDICT, R. 1997. Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVRT-R). *Psychological Assessment Resources Inc*.
- BENEDICT, R. H., DELUCA, J., PHILLIPS, G., LAROCCA, N., HUDSON, L. D. & RUDICK, R. 2017. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 23, 721-733.
- BERGAMASCHI, R., TONIETTI, S., FRANCIOTTA, D., CANDELORO, E., TAVAZZI, E., PICCOLO, G., ROMANI, A. & COSI, V. 2004. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler*, 10, 2-4.
- BERGENDAL, G., FREDRIKSON, S. & ALMKVIST, O. 2007. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*, 57, 193-202.
- BESTMANN, S. & KRAKAUER, J. W. 2015. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Exp Brain Res*, 233, 679-89.

- BISHOP, M. & RUMRILL, P. D. 2015. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work*, 52, 725-34.
- BLISS, T. V. & LOMO, T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 331-56.
- BOBHOLZ, J. A. & RAO, S. M. 2003. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*, 16, 283-8.
- BONIFACE, S. J., MILLS, K. R. & SCHUBERT, M. 1991. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain*, 114 (Pt 1B), 643-62.
- BRITTON, T. C., MEYER, B. U. & BENECKE, R. 1991. Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81, 186-94.
- BROWNE, P., CHANDRARATNA, D., ANGOOD, C., TREMLETT, H., BAKER, C., TAYLOR, B. V. & THOMPSON, A. J. 2014. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83, 1022-1024.
- BROWNLEE, W. J., HARDY, T. A., FAZEKAS, F. & MILLER, D. H. 2017. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*, 389, 1336-1346.
- BUONOMANO, D. V. & MERZENICH, M. M. 1998. CORTICAL PLASTICITY: From Synapses to Maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 149-186.
- CANTRELL, A. R. & CATTERALL, W. A. 2001. Neuromodulation of Na⁺ channels: An unexpected form of cellular plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 397-407.
- CENTONZE, D., KOCH, G., VERSACE, V., MORI, F., ROSSI, S., BRUSA, L., GROSSI, K., TORELLI, F., PROSPERETTI, C., CERVELLINO, A., MARFIA, G. A., STANZIONE, P., MARCIANI, M. G., BOFFA, L. & BERNARDI, G. 2007. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 68, 1045.
- CHALAH, M. A., PALM, U., LEFAUCHEUR, J. P., CRÉANGE, A. & AYACHE, S. S. 2018. Interhemispheric inhibition predicts anxiety levels in multiple sclerosis: A corticospinal excitability study. *Brain Res*, 1699, 186-194.
- CHARIL, A. & FILIPPI, M. 2007. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 259, 7-15.
- CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E. M., HALLETT, M. & COHEN, L. G. 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1398-403.
- CHIARAVALLI, N., HILLARY, F., RICKER, J., CHRISTODOULOU, C., KALNIN, A., LIU, W. C., STEFFENER, J. & DELUCA, J. 2005. Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27, 33-54.

- CHIARAVALLOTI, N. D. & DELUCA, J. 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*
- CHIARAVALLOTI, N. D., GENOVA, H. M. & DELUCA, J. 2015. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Frontiers in neurology*, 6, 67-67.
- COHEN, L. G., BANDINELLI, S., LELLI, S. & M., H. 1988. Noninvasive mapping of hand motor somatotopic area using magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* , 5, 371-372.
- COHEN, L. G., ROTH, B. J., NILSSON, J., DANG, N., PANIZZA, M., BANDINELLI, S., FRIAUF, W. & HALLETT, M. 1990. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75, 350-7.
- COMABELLA, M. & MONTALBAN, X. 2014. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 13, 113-26.
- CONTE, A., LI VOTI, P., PONTECORVO, S., QUARTUCCIO, M. E., BAIONE, V., ROCCHI, L., CORTESE, A., BOLOGNA, M., FRANZIA, A. & BERARDELLI, A. 2015. Attention-related changes in short-term cortical plasticity help to explain fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22, 1359-1366.
- CORTESE, M., RIISE, T., BJØRNEVIK, K., BHAN, A., FARBU, E., GRYTEN, N., HOGENESCH, I., MIDGARD, R., SMITH SIMONSEN, C., TELSTAD, W., ASCHERIO, A. & MYHR, K.-M. 2016. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Annals of Neurology*, 80, 616-624.
- COWAN, J. M. A., DICK, J. P. R., DAY, B. L., ROTHWELL, J. C., THOMPSON, P. D. & MARSDEN, C. D. 1984. ABNORMALITIES IN CENTRAL MOTOR PATHWAY CONDUCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Lancet*, 324, 304-307.
- DEVANNE, H., LAVOIE, B. A. & CAPADAY, C. 1997. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*, 114, 329-38.
- DI LAZZARO, V., OLIVIERO, A., PROFICE, P., SATURNO, E., PILATO, F., INSOLA, A., MAZZONE, P., TONALI, P. & ROTHWELL, J. C. 1998. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109, 397-401.
- DRAGANSKI, B., GASER, C., KEMPERMANN, G., KUHN, H. G., WINKLER, J., BÜCHEL, C. & MAY, A. 2006. Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning. *The Journal of Neuroscience*, 26, 6314.
- ELZAMARANY, E., AFIFI, L., EL-FAYOUMY, N. M., SALAH, H. & NADA, M. 2016. Motor cortex rTMS improves dexterity in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 116, 145-150.
- 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, 1313-1317.

- ESSER, S. K., HUBER, R., MASSIMINI, M., PETERSON, M., FERRARELLI, F. & TONONI, G. 2006. A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study. *Brain research bulletin*, 69, 86-94.
- FERRERI, F., GUERRA, A., VOLLERO, L., PONZO, D., MAATTA, S., MERVAALA, E., IANNELLO, G. & DI LAZZARO, V. 2017. Age-related changes of cortical excitability and connectivity in healthy humans: non-invasive evaluation of sensorimotor network by means of TMS-EEG. *Neuroscience*, 357, 255-263.
- FILIPPI, M., HORSFIELD, M. A., MORRISSEY, S. P., MACMANUS, D. G., RUDGE, P., MCDONALD, W. I. & MILLER, D. H. 1994. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*, 44, 635-41.
- FUJIYAMA, H., TANDONNET, C. & SUMMERS, J. J. 2011. Age-related differences in corticospinal excitability during a Go/NoGo task. *Psychophysiology*, 48, 1448-55.
- GOODIN, D. S. 2006. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol*, 59, 597-605.
- GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R. T., SCHWID, S. R., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2009. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 373, 732-8.
- GRAUER, O., OFFENHÄUSSER, M., SCHMIDT, J., TOYKA, K. V. & GOLD, R. 2001. [Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]. *Nervenarzt*, 72, 577-89.
- GROISS, S., UGAWA, Y., PAULUS, W. & HUANG, Y.-Z. 2012. Patterned protocols of transcranial magnetic stimulation. In: MINIUSI, C., PAULUS, W. & ROSSINI, P. M. (eds.) *Transcranial Brain Stimulation*.
- GUERRA, A., LÓPEZ-ALONSO, V., CHEERAN, B. & SUPPA, A. 2020. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci Lett*, 719, 133330.
- GUSE, B., FALKAI, P. & WOBROCK, T. 2010. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of Neural Transmission*, 117, 105-122.
- HALLETT, M. 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147-50.
- HAMADA, M., HANAJIMA, R., TERAU, Y., ARAI, N., FURUBAYASHI, T., INOMATA-TERADA, S., YUGETA, A., MATSUMOTO, H., SHIROTA, Y. & UGAWA, Y. 2007. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 118, 2672-82.
- HAMADA, M., TERAU, Y., HANAJIMA, R., SHIROTA, Y., NAKATANI-ENOMOTO, S., FURUBAYASHI, T., MATSUMOTO, H. & UGAWA, Y. 2008. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 586, 3927-47.

- HAMADA, M. & UGAWA, Y. 2010. Quadripulse stimulation--a new patterned rTMS. *Restor Neurol Neurosci*, 28, 419-24.
- HÄNSEL, F., BAUMGÄRTNER, S. D., KORNMANN, J. M. & ENNIGKEIT, F. 2016. Grundlagen der Kognitionspsychologie. *Sportpsychologie*. Berlin Heidelberg: Springer.
- HARDMEIER, M., JACQUES, F., ALBRECHT, P., BOUSLEIMAN, H., SCHINDLER, C., LEOCANI, L. & FUHR, P. 2019. Multicentre assessment of motor and sensory evoked potentials in multiple sclerosis: reliability and implications for clinical trials. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 5, 2055217319844796-2055217319844796.
- HEBB, D. O. 1950. The organization of behavior: A neuropsychological theory. *Science Education*, 34, 336-337.
- HEMMER, B., KERSCHENSTEINER, M. & KORN, T. 2015. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 14, 406-19.
- HERRMANN-LINGEN, C., BUSS, U. & SNAITH, R. 1995. HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin.
- HESS, C. W., MILLS, K. R. & F., M. N. M. 1988. Methodological considerations for magnetic brain stimulation. *Barber C, Blum T (eds) Evoked potentials III. The Third International Evoked Potential Symposium*, pp 456-461.
- HESS, G. & DONOGHUE, J. P. 1994. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol*, 71, 2543-7.
- HESS, G. & DONOGHUE, J. P. 1996. Long-term Depression of Horizontal Connections in Rat Motor Cortex. *European Journal of Neuroscience*, 8, 658-665.
- HULST, H. E., GOLDSCHMIDT, T., NITSCHKE, M. A., DE WIT, S. J., VAN DEN HEUVEL, O. A., BARKHOF, F., PAULUS, W., VAN DER WERF, Y. D. & GEURTS, J. J. G. 2017. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 386-394.
- JACOBS, K. M. & DONOGHUE, J. P. 1991. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251, 944.
- JENKINS, W. M., MERZENICH, M. M., OCHS, M. T., ALLARD, T. & GUÍC-ROBLES, E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, 63, 82-104.
- JOHNSTON, M. V., ISHIDA, A., ISHIDA, W. N., MATSUSHITA, H. B., NISHIMURA, A. & TSUJI, M. 2009. Plasticity and injury in the developing brain. *Brain and Development*, 31, 1-10.

- KAAS, J. H., MERZENICH, M. M. & KILLACKEY, H. P. 1983. The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu Rev Neurosci*, 6, 325-56.
- KALE, N., AGAOGLU, J., ONDER, G. & TANIK, O. 2009. Correlation between disability and transcranial magnetic stimulation abnormalities in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 16, 1439-42.
- KARNI, A., MEYER, G., JEZZARD, P., ADAMS, M. M., TURNER, R. & UNGERLEIDER, L. G. 1995. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377, 155-8.
- KIESEIER, B. C., ARCHELOS, J. J., STORCH, M., GOLD, R. & HARTUNG, H. P. 1999. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. A survey of recent advances and implications for future therapy. *Wien Klin Wochenschr*, 111, 728-37.
- KLOMJAI, W., KATZ, R. & LACKMY-VALLÉE, A. 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 58, 208-213.
- KRAGT, J. J., VAN DER LINDEN, F. A., NIELSEN, J. M., UITDEHAAG, B. M. & POLMAN, C. H. 2006. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12, 594-8.
- KRUPP, L. B., SERAFIN, D. J. & CHRISTODOULOU, C. 2010. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother*, 10, 1437-47.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- LANGDON, D. W., AMATO, M. P., BORINGA, J., BROCHET, B., FOLEY, F., FREDRIKSON, S., HÄMÄLÄINEN, P., HARTUNG, H. P., KRUPP, L., PENNER, I. K., REDER, A. T. & BENEDICT, R. H. 2012. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*, 18, 891-8.
- LIEPERT, J., MINGERS, D., HEESSEN, C., BÄUMER, T. & WEILLER, C. 2005. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler*, 11, 316-21.
- LUBLIN, F. D. & REINGOLD, S. C. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 46, 907.
- MAINERO, C., CARAMIA, F., POZZILLI, C., PISANI, A., PESTALOZZA, I., BORRIELLO, G., BOZZAO, L. & PANTANO, P. 2004. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21, 858-867.
- MCDONALD, W. I., COMPSTON, A., EDAN, G., GOODKIN, D., HARTUNG, H. P., LUBLIN, F. D., MCFARLAND, H. F., PATY, D. W., POLMAN, C. H., REINGOLD, S. C., SANDBERG-WOLLHEIM, M., SIBLEY, W., THOMPSON, A., VAN DEN NOORT, S., WEINSHENKER, B. Y. & WOLINSKY, J. S. 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50, 121-7.

- MCDONALD, W. I. & SEARS, T. A. 1969. Effect of demyelination on conduction in the central nervous system. *Nature*, 221, 182-3.
- MERTON, P. A. & MORTON, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227-227.
- MORI, F., CODECÀ, C., KUSAYANAGI, H., MONTELEONE, F., BOFFA, L., RIMANO, A., BERNARDI, G., KOCH, G. & CENTONZE, D. 2010. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 17, 295-300.
- MORI, F., KUSAYANAGI, H., NICOLETTI, C. G., WEISS, S., MARCIANI, M. G. & CENTONZE, D. 2014. Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20, 451-7.
- MÜLLER, F. & ZIEMANN, U. 2007. Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit. In: SIEBNER, H. & ZIEMANN, U. (eds.) *Das TMS-Buch*. Heidelberg: Springer Verlag.
- NAKAMURA, K., GROISS, S. J., HAMADA, M., ENOMOTO, H., KADOWAKI, S., ABE, M., MURAKAMI, T., WIRATMAN, W., CHANG, F., KOBAYASHI, S., HANAJIMA, R., TERAQ, Y. & UGAWA, Y. 2016. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulation*, 9, 859-866.
- NAKATANI-ENOMOTO, S., HANAJIMA, R., HAMADA, M., MOCHIZUKI, H., KOBAYASHI, S., ENOMOTO, H., SUGIURA, Y., MATSUMOTO, H., FURUBAYASHI, T., TERAQ, Y., SATO, F. & UGAWA, Y. 2011. Some evidence supporting the safety of quadripulse stimulation (QPS). *Brain Stimul*, 4, 303-5.
- NAKATANI-ENOMOTO, S., HANAJIMA, R., HAMADA, M., TERAQ, Y., MATSUMOTO, H., SHIROTA, Y., OKABE, S., HIROSE, M., NAKAMURA, K., FURUBAYASHI, T., KOBAYASHI, S., MOCHIZUKI, H., ENOMOTO, H. & UGAWA, Y. 2012. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 123, 1415-21.
- NANTES, J. C., ZHONG, J., HOLMES, S. A., NARAYANAN, S., LAPIERRE, Y. & KOSKI, L. 2016. Cortical Damage and Disability in Multiple Sclerosis: Relation to Intracortical Inhibition and Facilitation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 9, 566-573.
- NARDONE, R., TEZZON, F., HÖLLER, Y., GOLASZEWSKI, S., TRINKA, E. & BRIGO, F. 2014. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 129, 351-66.
- NASIOS, G., MESSINIS, L., DARDIOTIS, E. & PAPATHANASOPOULOS, P. 2018. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol*, 2018, 8584653.
- NEVA, J. L., LAKHANI, B., BROWN, K. E., WADDEN, K. P., MANG, C. S., LEDWELL, N. H., BORICH, M. R., VAVASOUR, I. M., LAULE, C., TRABOULSEE, A. L., MACKAY, A. L. & BOYD, L. A. 2016. Multiple measures of corticospinal excitability are associated with clinical features of multiple sclerosis. *Behav Brain Res*, 297, 187-95.

- 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. *Neurology*, 72, 800.
- PAISLEY, S., BEARD, S., HUNN, A. & WIGHT, J. 2002. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, 8, 319-29.
- PANTANO, P., IANNETTI, G. D., CARAMIA, F., MAINERO, C., DI LEGGE, S., BOZZAO, L., POZZILLI, C. & LENZI, G. L. 2002. Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain*, 125, 1607-15.
- PASCUAL-LEONE, A., BARTRES-FAZ, D. & KEENAN, J. P. 1999. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 354, 1229-1238.
- PASCUAL-LEONE, A., HOUSER, C. M., REESE, K., SHOTLAND, L. I., GRAFMAN, J., SATO, S., VALLS-SOLÉ, J., BRASIL-NETO, J. P., WASSERMANN, E. M., COHEN, L. G. & HALLETT, M. 1993. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 89, 120-130.
- PASCUAL-LEONE, A. & TORRES, F. 1993. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain*, 116 (Pt 1), 39-52.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLÉ, J., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4), 847-58.
- PENNER, I. K., RASELLI, C., STÖCKLIN, M., OPWIS, K., KAPPOS, L. & CALABRESE, P. 2009. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*, 15, 1509-17.
- PETERSEN, G., WITTMANN, R., ARNDT, V. & GÖPFFARTH, D. 2014. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 85, 990-998.
- 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". *Ann Neurol*, 58, 840-6.
- RAO, S. M., AUBIN-FAUBERT, P. S. & LEO, G. J. 1989. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 471-477.
- REDDY, H., NARAYANAN, S., ARNOUTELIS, R., JENKINSON, M., ANTEL, J., MATTHEWS, P. M. & ARNOLD, D. L. 2000a. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain*, 123, 2314-2320.

- REDDY, H., NARAYANAN, S., MATTHEWS, P. M., HOGE, R. D., PIKE, G. B., DUQUETTE, P., ANTEL, J. & ARNOLD, D. L. 2000b. Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology*, 54, 236-9.
- ROCCA, M. A., CECCARELLI, A., RODEGHER, M., MISCI, P., RICCITELLI, G., FALINI, A., COMI, G. & FILIPPI, M. 2010. Preserved brain adaptive properties in patients with benign multiple sclerosis. *Neurology*, 74, 142-9.
- ROCCA, M. A., COLOMBO, B., FALINI, A., GHEZZI, A., MARTINELLI, V., SCOTTI, G., COMI, G. & FILIPPI, M. 2005. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *The Lancet Neurology*, 4, 618-626.
- ROGASCH, N. C., DARTNALL, T. J., CIRILLO, J., NORDSTROM, M. A. & SEMMLER, J. G. 2009. Corticomotor plasticity and learning of a ballistic thumb training task are diminished in older adults. *J Appl Physiol (1985)*, 107, 1874-83.
- ROSSINI, P. M., BARKER, A. T., BERARDELLI, A., CARAMIA, M. D., CARUSO, G., CRACCO, R. Q., DIMITRIJEVIĆ, M. R., HALLETT, M., KATAYAMA, Y., LÜCKING, C. H., MAERTENS DE NOORDHOUT, A. L., MARSDEN, C. D., MURRAY, N. M. F., ROTHWELL, J. C., SWASH, M. & TOMBERG, C. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 79-92.
- ROY, S., BENEDICT, R. H., DRAKE, A. S. & WEINSTOCK-GUTTMAN, B. 2016. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 30, 209-25.
- SACK, A. T. & LINDEN, D. E. 2003. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev*, 43, 41-56.
- SANES, J. N. & DONOGHUE, J. P. 2000. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, 23, 393-415.
- SANES, J. N., SUNER, S., LANDO, J. F. & DONOGHUE, J. P. 1988. Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85, 2003-7.
- SCHERER, P., BAUM, K., BAUER, H., GÖHLER, H. & MILTENBURGER, C. 2004. Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum: Anwendung bei schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Multiple-Sklerose-Patienten. *Der Nervenarzt*, 75.
- SHARMA, N., CLASSEN, J. & COHEN, L. G. 2013. Chapter 1 - Neural plasticity and its contribution to functional recovery. In: BARNES, M. P. & GOOD, D. C. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- SMITH, A. 1973. Symbol Digit Modalities Test. *Western Psychological Services*.
- SMITH, M. M. & ARNETT, P. A. 2007. Dysarthria predicts poorer performance on cognitive tasks requiring a speeded oral response in an MS population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 804-812.

- SOMMER, M., LANG, N., TERGAU, F. & PAULUS, W. 2002. Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport*, 13, 809-11.
- STROBER, L. B., BRUCE, J. M., ARNETT, P. A., ALSCHULER, K. N., LEBKUECHER, A., DI BENEDETTO, M., COZART, J., THELEN, J., GUTY, E. & ROMAN, C. 2020. A new look at an old test: Normative data of the symbol digit modalities test –Oral version. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 43, 102154.
- SUMOWSKI, J. F., CHIARAVALLLOTI, N. & DELUCA, J. 2009. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31, 913-926.
- SUMOWSKI, J. F. & LEAVITT, V. M. 2013. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 1122-1127.
- TATAROGLU, C., GENÇ, A., IDIMAN, E., ÇAKMUR, R. & IDIMAN, F. 2003. Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 105, 105-10.
- TINTORE, M., ROVIRA, À., RÍO, J., OTERO-ROMERO, S., ARRAMBIDE, G., TUR, C., COMABELLA, M., NOS, C., ARÉVALO, M. J., NEGROTTA, L., GALÁN, I., VIDAL-JORDANA, A., CASTILLÓ, J., PALAVRA, F., SIMON, E., MITJANA, R., AUGER, C., SASTRE-GARRIGA, J. & MONTALBAN, X. 2015. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 138, 1863-74.
- TOFTS, P. S. 1990. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Physics in Medicine and Biology*, 35, 1119-1128.
- TOMASSINI, V., JOHANSEN-BERG, H., LEONARDI, L., PAIXÃO, L., JBABDI, S., PALACE, J., POZZILLI, C. & MATTHEWS, P. M. 2011. Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17, 103-115.
- TSUTSUMI, R., HANAJIMA, R., TERAQ, Y., SHIROTA, Y., OHMINAMI, S., SHIMIZU, T., TANAKA, N. & UGAWA, Y. 2014. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol*, 111, 26-35.
- VALLS-SOLÉ, J., PASCUAL-LEONE, A., WASSERMANN, E. M. & HALLETT, M. 1992. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 85, 355-364.
- VEAUTHIER, C., HASSELMANN, H., GOLD, S. M. & PAUL, F. 2016. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *Epma j*, 7, 25.
- ZELLER, D., AUFGAMPE, K., BILLER, A., STEFAN, K., GENTNER, R., SCHÜTZ, A., BARTSCH, A., BENDSZUS, M., TOYKA, K. V., RIECKMANN, P. & CLASSEN, J. 2010. Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 74, 728-35.

- ZELLER, D. & CLASSEN, J. 2014. Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. *Neuroscience*, 283, 222-30.
- ZIEMANN, U. 2004. TMS induced plasticity in human cortex. *Rev Neurosci*, 15, 253-66.
- ZIGMOND, A. S. & SNAITH, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-70.

8 Danksagung

Mit Dankbarkeit und Freude blicke ich auf diese Arbeit zurück, die ohne die Unterstützung und Hilfe vieler Menschen nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philipp Albrecht, der es mir ermöglicht hat, ein neues Forschungsprojekt eigenverantwortlich und gleichzeitig unter unerschöpflicher Begleitung und Beratung aufzubauen und umzusetzen. Prof. Dr. rer. nat. Markus Butz danke ich herzlich für die Übernahme der Ko-Betreuung und die regelmäßigen und hilfreichen Check-ins.

Ein besonderer Dank gebührt ebenfalls Dr. med. Stefan Groß für die umfassende Einführung in die TMS und das immer offene Ohr zu entsprechenden Fragen aller Art. Carolin Balloff danke ich für die wertvolle Unterstützung im Rahmen der statistischen Analysen und insbesondere auch für die zuverlässige und kritische Durchsicht dieser Arbeit. Auch bedanke ich mich bei Prof. Dr. Dipl.-Psych. Iris-Katharina Penner, dessen Wissensschatz auf dem Gebiet der Neurowissenschaften und Neuropsychologie von großer Hilfe war. Felix Hagemann danke ich für die motivierende Unterstützung sowie das konstruktive Korrekturlesen. Ich danke außerdem allen Studienteilnehmer/-innen für ihr Engagement, ohne welches dieses Forschungsprojekt nicht hätte entstehen können.

Abschließend möchte ich aus ganzem Herzen meinen Eltern, Familie Mao/Qu und meinen Freunden danken, denn ohne diese wunderbaren Menschen an meiner Seite und ihren kontinuierlichen Ansporn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

