Aus der Klinik für Neurologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Michael Gliem

Der Zusammenhang von kortikaler Plastizität und Motorik bei Patient:innen mit RRMS und PMS im Vergleich zu gesunden Proband:innen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lina Franziska Scala

2026

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

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht
Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Balloff, C., Albrecht, P., Stucke, A.-S., Scala, L., Novello, S., Hartmann, C.J., Meuth, S.G., Schnitzler, A., Penner, I.-K., Groiss, S.J., 2023. The importance of pyramidal tract integrity for cortical plasticity and related functionality in patients with multiple sclerosis. Front. Neurol. 14, 1266225. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1266225

Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) geht häufig mit Einschränkungen der Motorik einher. Bereits im ersten Jahr berichtet jede zweite betroffene Person von Beeinträchtigungen der Mobilität, nach dreißig Jahren sind es 91%.

Der Schaden, der durch die MS entsteht, kann durch kortikale Plastizität kompensiert werden. Diese lässt sich mittels *quadripulse transcranial magnetic stimulation* (QPS), einem Protokoll der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS), induzieren. Während andere Parameter der MS bereits im Zusammenhang mit der Plastizität untersucht wurden, liegt keine Studie vor, welche die Beziehung von Plastizität und Motorik untersucht. Das ist die Fragestellung dieser Arbeit. Ziel ist es, herauszufinden, ob, wie für die Kognition, auch für Motorik und Plastizität ein negativer Zusammenhang besteht.

Dafür wurde die kortikale Plastizität mittels QPS induziert. Insgesamt wurden 29 Patient:innen mit schubförmig-remittierender MS (RRMS), 32 Patient:innen mit progredienter MS (PMS) und 29 gesunde Proband:innen (HC) untersucht. Die motorischen Fähigkeiten wurden anhand des Nine-Hole Peg Tests (NHPT) für die obere und anhand des Timed 25-Foot Walks (T25FW) für die untere Extremität ermittelt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation. Eine Einteilung der Teilnehmenden nach zentralmotorischer Latenz statt nach ihrer Verlaufsform, zeigte im Fall des NHPT für Teilnehmende mit physiologischer Latenz eine signifikante Korrelation von Motorik und Plastizität. Für den T25FW konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Das könnte auf der Tatsache beruhen, dass der T25FW möglicherweise durch weitere Systeme beeinflusst wird, während beim NHPT die Ergebnisse der rechten Hand analysiert wurden und auch die TMS linkshemisphärisch angewandt und die motorisch evozierten Potenziale der rechten Hand abgeleitet wurden.

Insgesamt scheint die zentralmotorische Latenz ein potenziell wichtiger Parameter zu sein, denn die Integrität der kortikospinalen Bahn scheint eine Voraussetzung für einen Zusammenhang von Motorik und Plastizität zu sein. Da es schon in frühen Krankheitsstadien zu Beeinträchtigungen der Latenz kommen kann, könnte eine Einteilung nach der zentralmotorischen Latenz möglicherweise bedeutender sein als die Einteilung nach den Verlaufsformen der MS.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is often associated with motor impairment. One in two people affected by MS report motor impairment within the first year, rising to 91% after thirty years.

Cortical plasticity can compensate for the damage caused by MS and can be induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS), which is a repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocol. While the relationship between plasticity and other MS parameters has already been analysed, no study has investigated the relationship between plasticity and motor function. This is the research question of this thesis. The aim is to determine whether motor function and plasticity are negatively correlated in the same way as cognition and plasticity are.

Therefore, cortical plasticity was induced by QPS. A total of 29 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), 32 patients with progressive MS (PMS) and 29 healthy controls were included in the study. Motor skills were tested using the Nine-Hole Peg Test (NHPT) for the upper extremity and the Timed 25-Foot Walk (T25FW) for the lower extremity. No significant correlation was found. When patients were divided according to their central motor conduction time rather than their MS-subtype, there was a significant correlation between motor function and plasticity in patients with physiological central motor conduction time for the NHPT. No relationship was found for the T25FW. The T25FW is probably influenced by more systems than the NHPT, the results of which are based on the use of the right hand when the TMS was also applied to the left hemisphere, analysing the motor evoked potentials of the right hand.

In conclusion, the central motor conduction time seems to be a potentially important parameter considering the observation that the integrity of the corticospinal tract seems to be a prerequisite for a correlation between motor function and plasticity. As the central motor conduction time may be affected in early stages of the disease, a categorisation according to the central motor conduction time may be more meaningful than a categorisation according to MS subtypes.

Abkürzungsverzeichnis

AMT	*active motor threshold*
BBT	Box-and-Block-Test
DIS	*dissemination in space*
DIT	*dissemination in time*
DMT	*disease modifying therapy*
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMG	Elektromyogramm
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognition
GAM	Generalisiertes additives Modell
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC	gesunde Kontrollproband:innen
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
KIS	Klinisch-isoliertes Syndrom
LTP	Langzeitpotenzierung
LTD	Langzeitdepression
M1	primär-motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NARCOMS	The North American Research Committee on Multiple Sclerosis
NHPT	Nine-Hole Peg Test
PMS	progressive Multiple Sklerose
PPMS	primär-progressive Multiple Sklerose
PPS	*paired pulse stimulation*
QPS	*quadripulse transcranial magnetic stimulation*
RIS	Radiologisch-isoliertes Syndrom
RMT	*resting motor threshold*
RRMS	schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SPMS	sekundär-progressive Multiple Sklerose
SSST	Six Spot Step Test
TBS	*theta-burst stimulation*
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
T25FW	Timed 25-Foot Walk
ZNS	zentrales Nervensystem
6MWT	6-Minute Walk Test

SI-Einheiten

mg	Milligramm
cm	Zentimeter
µV	Mikrovolt
mV	Millivolt
s	Sekunde
ms	Millisekunde
Hz	Hertz
%	Prozent
°	Grad

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vom TMS-Impuls zum MEP 14
Abb. 2: Exemplarische Darstellung eines Durchlaufs des NHPT 21
Abb. 3: Exemplarische Darstellung der Bestimmung des sog. "hot spots" und Darstellung der Spulenposition am Kopf..... 23
Abb. 4: Exemplarische Darstellung eines MEPs..... 26
Abb. 5: Flowchart - Von der Rekrutierung zur Datenanalyse 30
Abb. 6: Korrelation der Plastizität (∆MEP) und den Ergebnissen des NHPT..... 35
Abb. 7: Korrelation der Plastizität (∆MEP) und den Ergebnissen des T25FW..... 36
Abb. 8: Darstellung eines GAM am Beispiel des T25FW und der Plastizität (∆MEP). 37
Abb. 9: Korrelation der Plastizität (∆MEP) und den Ergebnissen des NHPT unter Beachtung der zentralmotorischen Latenz 38
Abb. 10: Korrelation der Plastizität (∆MEP) und den Ergebnissen des T25FW unter Beachtung der zentralmotorischen Latenz 39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geräte und Materialien 22
Tabelle 2: Aufstellung der demographischen und klinischen Daten 31
Tabelle 3: Auflistung der TMS-Daten der Teilnehmenden 33
Tabelle 4: Auflistung der motorischen Daten der Teilnehmenden 34

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... **i**
Abstract ..... **ii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **iii**
Abbildungsverzeichnis ..... **v**
Tabellenverzeichnis ..... **vi**
Inhaltsverzeichnis ..... **vii**
1 Einleitung **1**
1.1 Multiple Sklerose 2
1.1.1 Definition und Epidemiologie 2
1.1.2 Symptome 3
1.1.3 Verlaufsformen 4
1.1.3.1 RRMS 5
1.1.3.2 PPMS 5
1.1.3.3 SPMS 6
1.1.4 Diagnostik 7
1.1.5 Therapie 9
1.1.5.1 Akuttherapie 9
1.1.5.2 Disease modifying therapy (DMT) 10
1.1.6 Krankheitsverlauf und Prognose 11
1.2 Neuronale Plastizität 12
1.3 Transkranielle Magnetstimulation 13
1.4 Ziele der Arbeit 16
2 Material und Methoden **18**
2.1 Teilnehmende 18
2.2 Ablauf der Datenerhebung 19
2.3 Motorik-Tests 20
2.3.1 NHPT 20
2.3.2 T25FW 21
2.4 Transkranielle Magnetstimulation 22
2.4.1 Bestimmung des *motor hot spots* 23
2.4.2 Bestimmung der Schwellenwerte 24
2.4.3 Bestimmung der zentralmotorischen Latenz 25
2.4.4 Bestimmung der Rekrutierungskurven und Durchführung der QPS 25
2.4.5 Datenauswertung der TMS 26

2.5 Statistik 27
3 Ergebnisse 29
3.1 Patient:innen und Proband:innen 29
3.2 Die TMS-Parameter der Subgruppen 33
3.3 Die motorischen Tests der Subgruppen 34
3.4 Die QPS-induzierte Plastizität in Zusammenhang mit der Motorik 35
3.5 Die QPS-induzierte Plastizität in Zusammenhang mit der Motorik unter Einbezug der zentralmotorischen Latenz 38
4 Diskussion 40
4.1 Zusammenhang der kortikalen Plastizität und Motorik 40
4.2 Studie und Patient:innen-/Proband:innenkollektiv 42
4.3 Der NHPT und T25FW als Instrument zur Erfassung der Motorik 43
4.4 Die QPS als TMS-Protokoll zur Induktion von kortikaler Plastizität 48
4.5 Die TMS-Parameter der untersuchten Subgruppen im Vergleich 49
4.6 Schlussfolgerung 50
5 Literaturverzeichnis 52
6 Danksagung 66

1 Einleitung

Nach Grzegorski und Losy (2019) wurde die Multiple Sklerose (MS) erstmalig im Jahr 1824 von Ollivier beschrieben. Hinsichtlich der diagnostischen Möglichkeiten (Thompson et al., 2018), sowie der medikamentösen therapeutischen Optionen (Hauser und Cree, 2020) hat sich seitdem viel getan. Dennoch ist kein spezifischer Biomarker für die Diagnostik bekannt (Thompson et al., 2018) und auch die medikamentöse Therapie weist ihre Grenzen auf (Hauser und Cree, 2020).

Neben einer Vielzahl möglicher Auswirkungen sind reduzierte motorische Leistungen bei MS-Patient:innen ein Problem, welches bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung auftreten kann und mit der Krankheitsdauer fortschreitet. So werden Einschränkungen in der Mobilität im ersten Jahr der Krankheit bereits von jeder zweiten Person angegeben, nach dreißig Jahren sind es 91%. (Kister et al., 2013) In einer Untersuchung von LaRocca (2011) war in einer Kohorte mit einem durchschnittlichen Alter von 46,2 Jahren jeder dritte Betroffene auf die Verwendung eines Hilfsmittels angewiesen. Neben Einschränkungen in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens wie der Teilnahme an sozialen Aktivitäten oder einem negativen Effekt auf das Selbstwertgefühl, geben 83% der Betroffenen auch einen negativen Einfluss der beeinträchtigten Gehfähigkeit auf ihre berufliche Tätigkeit an (LaRocca, 2011).

In den letzten Jahren konnte gemäß des Reviews von Ksiazek-Winiarek et al. (2015) in mehreren Studien gezeigt werden, dass die kortikale Plastizität Schäden im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS), welche u.a. im Rahmen der MS auftreten, kompensieren und dadurch einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit haben kann. Eine Induktion der Plastizität wird durch die Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) ermöglicht. Je nach angewandtem TMS-Protokoll wird diese Langzeitpotenzierung (LTP)- oder Langzeitdepression (LTD)-ähnlich induziert. (Klomjai et al., 2015) Dabei konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Plastizität und kognitiven Fähigkeiten (Balloff et al., 2022), sowie dem Ausmaß der Symptomrückbildung nach einem Schub gefunden werden (Mori et al., 2014). Der Zusammenhang der Plastizität mit den häufig reduzierten motorischen Fertigkeiten in MS-Patient:innen wurde bisher nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit wird sich dieser Fragestellung widmen.

Nach einer Einführung in das Krankheitsbild der MS, einem Überblick über Funktionsweise und Einsatzgebiete der TMS und über Grundsätze der neuronalen Plastizität werden die Ziele der Arbeit vorgestellt. Daran anschließend wird im Kapitel „Material und Methoden“ die Herangehensweise der Datenerhebung und -analyse erläutert, bevor die Resultate im Kapitel „Ergebnisse“ aufgezeigt und im Folgenden in der Diskussion gegenübergestellt und in Zusammenhang mit der aktuellen Forschung gebracht werden.

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Mit MS wird eine neurologische Erkrankung, welche zu Entzündung und Demyelinisierung im ZNS führt, bezeichnet. Des Weiteren werden Schäden der Axone und eine daraufhin folgende Gliose beobachtet. Sowohl die weiße als auch die graue Nervensubstanz kann hiervon betroffen sein. Es handelt sich um eine chronische Krankheit. (Stadelmann-Nessler et al., 2022)

Im Jahr 2020 belief sich die Anzahl der weltweit Betroffenen auf über 2,8 Millionen Menschen, wobei die Prävalenz regional unterschiedlich ausfällt. Europa weist mit einer Prävalenz von 142,81 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen weltweit das höchste Vorkommen auf, während im Westpazifik mit 4,79 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen eine deutlich niedrigere Prävalenz vorliegt. (Walton et al., 2020) Ursächlich hierfür könnten Umweltfaktoren wie der Vitamin-D-Spiegel der Bevölkerung sein. Auch eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, Nikotinabusus und genetische Ursachen werden als mögliche Risikofaktoren diskutiert. (Belbasis et al., 2015) Bezüglich der Zahlen zur Prävalenz muss bedacht werden, dass Faktoren, wie der Zugang zum Gesundheitssystem und verfügbare Mittel zur Diagnostik häufig regional variieren, was dazu führen kann, dass es zu einer Verzerrung der Daten kommt (The MS International Federation, 2020).

Frauen sind, je nach Region, mit einem Verhältnis von 2-4:1 deutlich häufiger betroffen als Männer (Walton et al., 2020). Hierbei kann je nach Verlaufsform ein anderes Geschlechterverhältnis beobachtet werden. So sind insbesondere bei der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) Frauen häufiger betroffen, während die

primär-progressive Verlaufsform (PPMS) Männer und Frauen nahezu gleichermaßen betrifft. (Rommer et al., 2020) Patient:innen sind zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel 32 Jahre alt (Walton et al., 2020).

1.1.2 Symptome

Abhängig von der Lokalisation einer MS-Läsion im ZNS ist eine breite Vielfalt an Symptomen möglich (Brownlee et al., 2017, Köhler und Hoffmann, 2022). Typischerweise befinden sich die Läsionen spinal, (juxta-)kortikal, periventrikulär und infratentoriell (Polman et al., 2011). Jedoch ist auch eine davon abweichende Lokalisation im ZNS möglich (Köhler und Hoffmann, 2022).

Einen Überblick über häufige Symptome und deren Prävalenz zu verschiedenen Zeitpunkten ab Krankheitsbeginn gewährleistet die Analyse der Daten des NARCOMS (The North American Research Committee on Multiple Sclerosis) Registers (Kister et al., 2013), welches die Angaben von etwa 25.700 MS-Patient:innen, die ihre Diagnose vor 0-30 Jahren erhalten hatten, bezüglich ihrer Symptome ausgewertet hat. Dabei wurden elf Bereiche abgefragt, die im Rahmen einer MS-Erkrankung häufig betroffen sind: Visus, Fatigue, Kognition, Mobilität (Patti et al., 2014, Ziemssen et al., 2020), Depression, Funktion der Hand, Spastizität, Tremor bzw. Koordinationsstörungen, Schmerz, Blasen- und Darmfunktion (Patti et al., 2014), sowie Sensorik (Ziemssen et al., 2020).

Im ersten Jahr zeigten der Analyse von Kister et al. (2013) zufolge insbesondere die Bereiche Sensorik (85%) und Fatigue (81%) Beeinträchtigungen, gefolgt von kognitiven Einschränkungen (63%), Schmerzen (59%) und Spastik (54%). Die Ausprägungen dieser Aspekte wurden am häufigsten als „minimal“ (=1) angegeben, gemessen auf einer Skala von 0-5 (0-6 für den Bereich der Mobilität). Über die Krankheitsdauer hinweg ließ sich in allen elf Bereichen eine Verschlechterung der Beschwerden und Zunahme der schweren Beeinträchtigungen beobachten.

Patient:innen mit einer Krankheitsdauer von 30 Jahren zeigten neben verstärkter Fatigue und reduzierter Sensorik (je 94%) und Blasen- und Darmfunktion (92%) in erster Linie Einschränkungen der Mobilität (91%) und Handfunktion (86%). Während im ersten Jahr 3% der Patient:innen angaben, bettlägerig zu sein bzw. nicht gehen zu können, war es im 30. Krankheitsjahr rund jeder 5. Betroffene. Ebenso gab im ersten Jahr 1% eine schwere Beeinträchtigung der Handfunktion

im Sinne des höchsten Werts auf der Skala (=5) an, während dies im 30. Krankheitsjahr bereits auf jede 10. erkrankte Person zutraf. Auch im ersten Jahr berichteten bereits 50% der Patient:innen von Einschränkungen der Mobilität und 60% von einer Beeinträchtigung der Handfunktion. (Kister et al., 2013)

Als einen weiteren Aspekt der Mobilität und damit der motorischen Funktion der Patient:innen untersuchte LaRocca (2011) die Gehfähigkeit von MS-Patient:innen. Diese Studie zeigte, dass nahezu jeder dritte Betroffene in einem durchschnittlichen Alter von 46,2 Jahren auf die Nutzung eines Hilfsmittels angewiesen war. Insgesamt sahen etwa 7 von 10 MS-Patient:innen in der beeinträchtigten Gehfähigkeit die größte Einschränkung, die sie aufgrund der MS erlebten. Die Patient:innen fühlten sich dabei nicht nur in ihrer Mobilität beeinträchtigt, sondern auch in vielen weiteren Aspekten ihres Lebens. Etwa in der Durchführung alltäglicher Tätigkeiten, Freizeitaktivitäten und in Bereichen ihres Soziallebens. Darüber hinaus benötigen Patient:innen mit beeinträchtigter Gehfunktion auch mehr Unterstützung bei der Körperpflege als jene, die keine beeinträchtigte Gehfunktion hatten. 83% der MS-Patient:innen berichteten auch von einem negativen Einfluss der Krankheit auf das Arbeitsleben. (LaRocca, 2011)

Die Anzahl der erwerbstätigen MS-Patient:innen schwankt je nach Quelle schätzungsweise zwischen rund 41% (Julian et al., 2008) und 67% (Lehmann et al., 2020). Fast jeder 10. Betroffene verlässt seine Arbeitsstelle aufgrund der MS (Battaglia et al., 2022). Außerdem sind berufstätige MS-Patient:innen tendenziell seltener von einer progressiven Verlaufsform betroffen, weisen weniger MS-Symptome auf und geben eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an (Lehmann et al., 2020).

1.1.3 Verlaufsformen

Nach Diagnosestellung sollte zeitnah eine Einordnung der vorliegenden Verlaufsform erfolgen (Thompson et al., 2018), da diese die Wahl der medikamentösen Therapie beeinflusst (Hauser und Cree, 2020). Außerdem können Patient:innen durch das Festlegen des Subtyps über den wahrscheinlichen klinischen Verlauf der Krankheit aufgeklärt werden – beispielsweise darüber, ob mit einer zunehmenden Progredienz oder eher mit phasenweisen Verschlechterungen mit intermittierenden symptomgeminderten Phasen zu rechnen ist. Auch die Prognose, welche laut Chung et al. (2020) je

nach vorliegender Verlaufsform variiert, kann den Patient:innen ggfs. mitgeteilt werden.

Aktuell wird zwischen drei Verlaufsformen der MS differenziert: der RRMS, der PPMS und der sekundär-progressiven MS (SPMS) (Lublin et al., 2014). Diese werden nachfolgend näher erläutert.

1.1.3.1 RRMS

Die RRMS liegt bei 85% der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose vor (Confavreux et al., 2000) und zeichnet sich durch das Vorhandensein von Schüben (Lublin et al., 1996) aus. Darunter sind neurologische Einbußen des gesundheitlichen Zustandes der Patient:innen zu verstehen, welche akut auftreten, von der Charakteristik als MS-typisch einzuordnen sind und dabei mindestens 24 Stunden anhalten (Poser et al., 1983, Schumacher et al., 1965), ohne mit einer erhöhten Körpertemperatur oder Infektion einherzugehen (Thompson et al., 2018). Beispiele hierfür sind unter anderem das transiente Auftreten von Doppelbildern, Dysästhesien oder einer Ataxie (Poser et al., 1983).

Es folgt eine teilweise bis vollständige Rückbildung der Symptome. In dem Zeitraum zwischen den Schüben kommt es zu keinen Verschlechterungen der neurologischen Funktion. (Lublin et al., 1996) Entgegen der erläuterten Annahme der letzten Jahre, berichten neuere Studien allerdings von einem Fortschreiten der krankheitsbedingten Beeinträchtigung auch außerhalb der Schübe, sodass dies Gegenstand der aktuellen Forschung ist (Portaccio et al., 2024).

1.1.3.2 PPMS

In 15% der Betroffenen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine PPMS vor (Confavreux et al., 2000). Im Gegensatz zur RRMS kommt es bei der PPMS zu keinen Schüben, sondern zu einer anhaltenden Verschlechterung des neurologischen Zustandes der Patient:innen von Beginn an. Dabei kann es zwischenzeitlich zu Phasen kommen, in denen die Beeinträchtigungen langsamer fortschreiten. Auch eine Erholung ist in kleinem Maß möglich. (Lublin et al., 1996)

1.1.3.3 SPMS

Im späteren Verlauf der Krankheit kann es zu einem Übergang von dem RRMS-Subtyp zum SPMS-Subtyp kommen (Weinshenker et al., 1989, Lublin et al., 1996). Die SPMS bezeichnet hierbei einen progredienten Verlauf, im Rahmen dessen Schübe weiterhin auftreten können. Jedoch stellt dies keine Voraussetzung für die Diagnose der Verlaufsform dar. (Lublin et al., 1996) Meist wird der Übergang von der RRMS zur SPMS rückblickend erkannt (Lublin et al., 2014), wenn eine zunehmende Verschlechterung, auch außerhalb der Schübe, beobachtet werden kann (Lublin et al., 1996).

Neben den genannten Verlaufsformen wird in der aktuellen Leitlinie (Hemmer et al., 2024) und der neuesten Revision der Verlaufsformen durch Lublin et al. (2014) ein weiterer Subtyp aufgegriffen: das klinisch-isolierte Syndrom (KIS). Dieses gilt als Erstmanifestation der MS, bei dem es klassischerweise zu einer optischen Neuropathie, sowie Hirnstamm- und Rückenmarksyndromen kommt, die Diagnosekriterien aber noch nicht vollständig erfüllt sind (Miller et al., 2008). Diese werden im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert.

Die Verlaufsformen können des Weiteren nach ihrer Aktivität eingeteilt werden. Bei Vorliegen von Schüben oder beispielsweise neuen Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten zwölf Monaten wird von einer aktiven Form gesprochen, gegenteilig gilt, dass bei Nichtvorliegen dieser von einer nicht aktiven Form gesprochen wird. Im Fall der progressiven MS sollte neben der Aktivität, ebenfalls mindestens einmal jährlich das Fortschreiten der MS klinisch bewertet und dokumentiert werden. (Lublin et al., 2014)

Daraus ergeben sich für die RRMS und das KIS eine Differenzierung in *aktiv* und *nicht aktiv*, für die PMS eine Differenzierung in *aktiv und progressiv*, *aktiv und nicht progressiv*, *nicht aktiv und progressiv*, sowie *nicht aktiv und nicht progressiv* (Lublin et al., 2014).

Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) ist nach der letzten Revision von Lublin et al. (2014) nicht als Subtyp der MS zu werten. Patient:innen mit RIS weisen mit MS-vereinbarende Veränderungen im MRT auf, ohne von MS-typischen Beschwerden zu berichten. Das Vorliegen eines RIS kann das Auftreten einer MS jedoch begünstigen. (Okuda et al., 2009) In den aktuellen Leitlinien wird auf eine

neue Revision der McDonald-Kriterien hingewiesen, die zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht wurde, aber die Diagnose einer MS bei Vorliegen eines RIS unter bestimmten Umständen erlauben soll (Hemmer et al., 2024).

1.1.4 Diagnostik

Im klinischen Alltag haben sich die revidierten McDonald-Kriterien für die Diagnosestellung der MS etabliert. Diese berufen sich auf ihre ursprüngliche Fassung im Jahr 2001 und sind seitdem wiederholt revidiert worden (McDonald et al., 2001, Polman et al., 2005, Polman et al., 2011). Die aktuelle Revision stammt aus dem Jahr 2017, wie erwähnt soll im weiteren Verlauf des Jahres 2025 eine neue Revision mit überarbeiteten Diagnosekriterien veröffentlicht werden (Hemmer et al., 2024). Der Revision aus dem Jahr 2017 zufolge kann eine MS diagnostiziert werden, wenn mindestens zwei Schübe und zwei MS-typische Veränderungen in der Bildgebung dokumentiert wurden. Liegen weniger klinische Schübe oder MS-typische Veränderungen in der Bildgebung vor, ist je nach Anzahl dieser der Nachweis von *dissemination in space* (DIS), welche das Auftreten von Läsionen in mindestens zwei von vier MS-typischen Arealen voraussetzt, und/oder *dissemination in time* (DIT) (klinisch oder anhand eines MRTs), welche den Nachweis zweier Läsionen unterschiedlichen Alters fordert, und/oder der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor notwendig. So ist beispielsweise bei Vorliegen eines Schubs und zwei Läsionen in der Bildgebung der Nachweis von DIT oder von oligoklonalen Banden im Liquor zu erbringen, während bei einem Schub und einer objektiven Läsion zusätzlich zum Nachweis der DIT und oligoklonalen Banden im Liquor auch die DIS nachgewiesen werden muss. (Thompson et al., 2018)

Im Gegenzug dazu erfordert die Diagnose der PPMS eine kontinuierliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patient:innen über ein Jahr, ohne dabei in Zusammenhang mit einem Schub zu stehen. Weiters müssen mindestens eine T2-hyperintense Läsion in einer der MS-typischen Regionen oder mindestens zwei T2-hyperintense Läsionen im Rückenmark nachgewiesen werden oder intrathekale oligoklonale Banden vorliegen. Neben dem Vorhandensein der fortschreitenden Verschlechterung über ein Jahr müssen zumindest zwei weitere der genannten Kriterien zutreffen. (Thompson et al., 2018)

Die Diagnosestellung der MS ist häufig nicht einfach (Solomon und Corboy, 2017) und Fehldiagnosen stellen nach wie vor ein Problem dar (Midaglia et al., 2021). Das beruht auf der Tatsache, dass eine Differenzierung der MS zu anderen, sich ähnlich manifestierenden Erkrankungen, oft nicht eindeutig zu treffen ist (Toledano et al., 2015). Nach Solomon et al. (2016) sind Migräne und Fibromyalgie die zwei häufigsten Krankheiten, die sich hinter einer Fehldiagnose verbergen. So können beispielsweise auch bei Migräne-Patient:innen T2-gewichtete Läsionen im MRT auftreten (De Benedittis et al., 1995).

Eine große Rolle spielt bei dieser Problematik das Fehlen eines spezifischen Biomarkers, der es ermöglicht, die MS von ihren Differentialdiagnosen eindeutig abzugrenzen (Toledano et al., 2015). Ausnahme bildet die Differentialdiagnose der anti-Aquaporin-4-Ak-positiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, für welche ein Biomarker vorliegt (Solomon und Corboy, 2017). Ein weiteres Problem in der Diagnostik stellt die Tatsache dar, dass auch MS-typische Befunde in der Bildgebung, wie beispielsweise Läsionen, nicht MS-spezifisch sind und ihren Ursprung auch in anderen Erkrankungen haben können (Kim et al., 2014).

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Diagnose unter Berücksichtigung mehrerer diagnostischer Aspekte zu treffen. Neben einer klinischen Erhebung potenzieller Beeinträchtigungen und Symptome sollte bei jedem Verdacht einer MS ein kraniales MRT erfolgen. Zur Ergänzung kann unter anderem eine Erweiterung auf ein spinales MRT oder eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden. Es wird empfohlen ärztliches Personal mit Erfahrung in dem Gebiet hinzuzuziehen, sowie das Vorliegen etwaiger Differentialdiagnosen stets zu bedenken, bevor die Diagnose MS gestellt wird. (Thompson et al., 2018)

Es ist zu beachten, dass die 2017 revidierten McDonald-Kriterien in erster Linie auf Fälle, die sich mit einem typischen KIS vorstellen, anwendbar sind. Je nach Anzahl vorausgegangener Schübe und Erfüllung der MRT-Kriterien, kann die Diagnose allein anhand von Klinik und Bildgebung erfolgen, oder, bei nicht ausreichender Erfüllung dieser Kriterien, eine Erweiterung auf die oben genannten Maßnahmen notwendig sein. Unter gewissen Umständen kann ein Nachweis der intrathekalen oligoklonalen Immunglobulinsynthese das MRT-Kriterium DIT ersetzen. (Thompson et al., 2018)

1.1.5 Therapie

Die Therapie der MS stützt sich auf zwei Säulen: die Akuttherapie und die *disease modifying therapy* (DMT). Während erstere bei akuten Schüben zum Einsatz kommt, wird die DMT angewandt, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen. (Hemmer et al., 2024)

1.1.5.1 Akuttherapie

Bereits in den 80er-Jahren konnte in mehreren Studien (Durelli et al., 1986, Milligan et al., 1987) nachgewiesen werden, dass die Gabe von Methylprednisolon im Vergleich zur Gabe eines Placebos eine signifikante Verbesserung der im Rahmen eines Schubes entstandenen Beschwerden erzielt.

Die aktuellen Therapieempfehlungen der Leitlinie sprechen sich für eine hochdosierte Gabe von Methylprednisolon aus. Diese soll in einer Dosis von 500-1000 mg täglich für 3-5 Tage erfolgen. (Hemmer et al., 2024) Die orale Verabreichung des Methylprednisolons hat sich hierbei in mehreren Studien gegenüber der intravenösen Gabe gleichwertig erwiesen (Le Page et al., 2015, Ramo-Tello et al., 2014). Ein Wechsel von der intravenösen zur oralen Gabe von Methylprednisolon wird zugunsten niedrigerer Kosten und leichterer Verfügbarkeit diskutiert (Le Page et al., 2015). Dies scheiterte in Deutschland bisher unter anderem an der Zulassung des oralen Methylprednisolons in einer für die Schubtherapie geeigneten Dosis (Hemmer et al., 2024).

Bei Versagen des Methylprednisolons können bei einem Schub auch Immunadsorption und Plasmapherese eingesetzt werden (Hemmer et al., 2024). Die Datenlage zur Wirksamkeit der Plasmapherese ist dünn, jedoch gibt es in mehreren Studien Hinweise auf eine positive Wirkung bei Methylprednisolon-resistenten Fällen (Weinshenker et al., 1999, Brochet et al., 2020). Ähnlich verhält es sich mit dem Verfahren der Immunadsorption. Diese scheint der Plasmapherese im Hinblick auf Nebenwirkungen überlegen zu sein (Faissner et al., 2016) und in manchen Studien im direkten Vergleich zur Plasmapherese eine bessere Wirkung zu erzielen (Dorst et al., 2019).

1.1.5.2 Disease modifying therapy (DMT)

Neben der Schubtherapie der Multiplen Sklerose spielt die sogenannte „*disease modifying therapy*“ eine große Rolle bei der Behandlung. Mit dieser ist es möglich, die Anzahl der Schübe und die Krankheitsaktivität zu reduzieren. (Hauser und Cree, 2020) Des Weiteren beeinflusst der Zeitpunkt, zu dem die Therapie initiiert wird, die Wirkung, welche die Medikamente erzielen können. So zeigt sich eine größere Wirksamkeit, wenn die DMT möglichst früh begonnen wird, und weniger Effektivität, wenn erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung therapeutisch eingegriffen wird. (Chalmer et al., 2018, Kavaliunas et al., 2017) Im Gegensatz zur Therapie des akuten Schubs wird die DMT über einen längeren Zeitraum angewandt (Hemmer et al., 2024).

Ihren Ursprung fand die DMT im Jahr 1993, als im Rahmen einer Studie die Anzahl der Schübe durch Gabe von 1-βb-Interferonen gesenkt werden konnte (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Heute finden viele weitere Medikamentenklassen ihre Anwendung als DMT. Verlaufsform und Aktivitätsgrad der MS entscheiden hierbei über die Wahl des Therapeutikums, wobei zu erwähnen gilt, dass für die RRMS deutlich mehr DMT zur Verfügung stehen als für progressive Formen. Substanzklassen, welche im Rahmen der DMT zum Einsatz kommen, sind Anti-CD20-Antikörper, Alemtuzumab, Beta-Interferone, Cladribin, Dimethylfumarat und Diroximelfumarat, Glatirameroide, Modulatoren des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptors, Natalizumab, Teriflunomid, sowie seltener auch Azathioprin. (Hemmer et al., 2024) Diese haben einen positiven Effekt auf die Schubrate und die MS-typische Aktivität in der Bildgebung (Hauser und Cree, 2020).

Aufgrund der geringen Relevanz für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wird an dieser Stelle nicht näher auf die im Rahmen der DMT eingesetzten Therapeutika eingegangen.

1.1.6 Krankheitsverlauf und Prognose

Die Lebenserwartung von MS-Patient:innen liegt etwa 6 (Kingwell et al., 2012) - 7 Jahre (Lunde et al., 2017) unter jener der Allgemeinbevölkerung. Das mittlere Überleben nach Krankheitsbeginn wird dabei mit 41 Jahren angegeben (Lunde et al., 2017). Leibowitz et al. (1969) zufolge soll dieses in den 1960er-Jahren noch bei 17 Jahren gelegen haben.

Prinzipiell scheinen Patient:innen mit progressiver Verlaufsform stärker beeinträchtigt zu sein (Chung et al., 2020) und schneller irreversible Beeinträchtigungen zu entwickeln (Confavreux et al., 2000). Innerhalb von 10 Jahren entwickeln 10,1% der RRMS und KIS-Patient:innen eine SPMS (Cree et al., 2016), Bsteh et al. (2016) gibt für RRMS-Patient:innen in derselben Zeitspanne eine Konversionsrate von 18% an.

Faktoren, die den Übergang einer RRMS zu einer SPMS begünstigen können, sind unter anderem ein höheres Alter zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns (Cree et al., 2016), aber auch ein rasch auf den ersten folgender zweiter Schub und das Vorliegen einer progressiven Verlaufsform sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Confavreux et al., 1980). Das Risiko schwerer Beeinträchtigungen steigt mit Vorliegen einer Depression und kognitiven Dysfunktion 10 Jahre nach Krankheitsbeginn, eine komplette Remission der Symptome bei Krankheitsbeginn reduziert es hingegen (Bsteh et al., 2016).

Gleichzeitig scheinen Patient:innen, die zwei Jahre nach Krankheitsbeginn weder klinisch noch anhand der Bildgebung Krankheitsaktivität aufweisen, gegenüber Patient:innen mit Nachweis von Krankheitsaktivität auf lange Sicht keinen gesundheitlichen Vorteil zu haben (Cree et al., 2016). Bei Patient:innen mit KIS und RRMS zeigte Cree et. al. (2016), dass der *expanded disability status score* (EDSS) das Risiko einer signifikanten Verschlechterung nach 10 Jahren nicht wesentlich beeinflusst.

Chung et al. (2020) untersuchte eine Kohorte, welche bereits 30 Jahre an MS erkrankt war, und kam zu dem Ergebnis, dass die Patient:innen trotz ähnlich langer Krankheitsdauer ein unterschiedliches Erkrankungsmaß vorwiesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prognose von Person zu Person unterschiedlich ausfällt und es schwer ist, eine allgemeingültige Aussage zu formulieren. So können die aktuell zur Verfügung stehenden Parameter nicht herangezogen werden, um einzelnen Patient:innen eine individuelle Prognose zu

übermitteln (Wiendl et al., 2021). Jüngste Erkenntnisse legen nahe, dass die kortikale Plastizität womöglich ein vielversprechender Parameter sein könnte, der über den Verlauf der Krankheit Auskunft geben könnte (Mori et al., 2014, Balloff et al., 2022).

1.2 Neuronale Plastizität

Untersuchungen haben gezeigt, dass MS-Patient:innen im Gegensatz zu gesunden Kontrollproband:innen (HCs) andere neuronale Aktivierungsmuster aufweisen. Während motorische Aufgaben bei HCs zerebral eine in erster Linie unilaterale Aktivierung bewirken, zeigen MS-Patient:innen unter Umständen eine bilaterale Aktivierung der jeweiligen Region. (Pantano et al., 2006) Rocca et al. (2005) zeigte, dass sich diese Aktivierungsmuster mit fortschreitender Krankheit verändern: Nach der Aktivierung der üblichen motorischen Region, kommt es zunächst zur bilateralen Aktivierung dieser Region und schließlich zur Aktivierung von darüber hinausreichenden Hirnregionen, die bei HCs nur dann in Anspruch genommen werden, wenn bspw. etwas Neues erlernt wird (Rocca et al., 2005).
Bei dieser neuronalen Reorganisation und Rekrutierung zusätzlicher zerebraler Regionen handelt es sich um einen kompensatorischen Mechanismus des Gehirns: die neuronale Plastizität (Ksiazek-Winiarek et al., 2015).
Das Vorliegen einer solchen kompensatorischen Reserve könnte möglicherweise auch das sogenannte kliniko-radiologische Paradoxon erklären, das in Verbindung mit der MS häufig Erwähnung findet. Als kliniko-radiologisches Paradoxon wird die Beobachtung bezeichnet, dass eine in der Bildgebung objektivierbare Schädigung im Sinne einer Läsion nicht immer mit einem klinischen Korrelat einhergeht. (Barkhof et al., 2002) Das suggeriert das Vorliegen von zerebralen Mechanismen wie der neuronalen Plastizität, welche das Auftreten von Symptomen als Folge von zerebralen Schädigungen verhindern (Ksiazek-Winiarek et al., 2015).
Außerdem erlaubt die Plastizität es dem Gehirn ein Leben lang Anpassungen vorzunehmen (Fuchs und Flügge, 2014), welche aktivitätsabhängig entstehen können (Mateos-Aparicio und Rodriguez-Moreno, 2019) oder, wie im Fall der MS, im Rahmen neurologischer Erkrankungen benötigt werden (Ksiazek-Winiarek et al., 2015). Hierbei gewährleistet die Plastizität unter anderem die Generierung und

Modifizierung von Synapsen und neuronalen Netzwerken, um Schäden zu kompensieren (Mateos-Aparicio und Rodriguez-Moreno, 2019). Prinzipiell gilt es dabei die intrinsische von der synaptischen Plastizität zu unterscheiden: Während die intrinsische Plastizität sich insbesondere durch Änderungen in der Zellmembran hinsichtlich vorhandener Ionenkanäle kennzeichnet, charakterisieren die Aktivierung bislang inaktiver neuronaler Verbindungen, sowie die Bildung neuer Synapsen die synaptische Plastizität. Ein gut untersuchtes Beispiel für die synaptische Plastizität sind Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD), welche sich aktivitätsabhängig entweder in Form einer beständigen Bahnung bzw. Hemmung neuronaler Verbindungen zeigen. (Lang und Siebner, 2007) Bei der rTMS-induzierten Plastizität wird von einer LTP- oder LTD-ähnlichen Plastizität gesprochen (Klomjai et al., 2015). Wie bei der LTP kommt es im Rahmen der TMS zur Aktivierung glutamaterger N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (Ziemann, 2007). Je nach angewandtem Protokoll und eingesetzter Stimulationsfrequenz zeigt sich bei der rTMS eine Zu- oder Abnahme der Amplitude des motorisch-evozierten Potenzials (MEP-Amplitude), was als Folge LTP- bzw. LTD-ähnlicher Plastizität gewertet werden kann (Lang und Siebner, 2007).

1.3 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS ist eine nicht-invasive Methode, die es ermöglicht eine transkranielle Stimulation von Gehirnregionen vorzunehmen. Im Gegensatz zur bereits früher angewandten transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) findet bei der TMS keine Überleitung von Strom mittels Elektroden über die Schädelkalotte statt, sondern eine Induktion eines Magnetfeldes, welches die Schädelkalotte überwindet. Im Gegensatz zur TES kommt es bei der TMS dabei zu geringeren Verlusten des elektrischen Stroms bzw. des Magnetfeldes. (Weyh und Siebner, 2007)

Das sich verändernde Magnetfeld überwindet die Schädelkalotte und induziert ein elektrisches Feld, welches die Depolarisation der darunter befindlichen Neurone zur Folge hat (Weyh und Siebner, 2007).

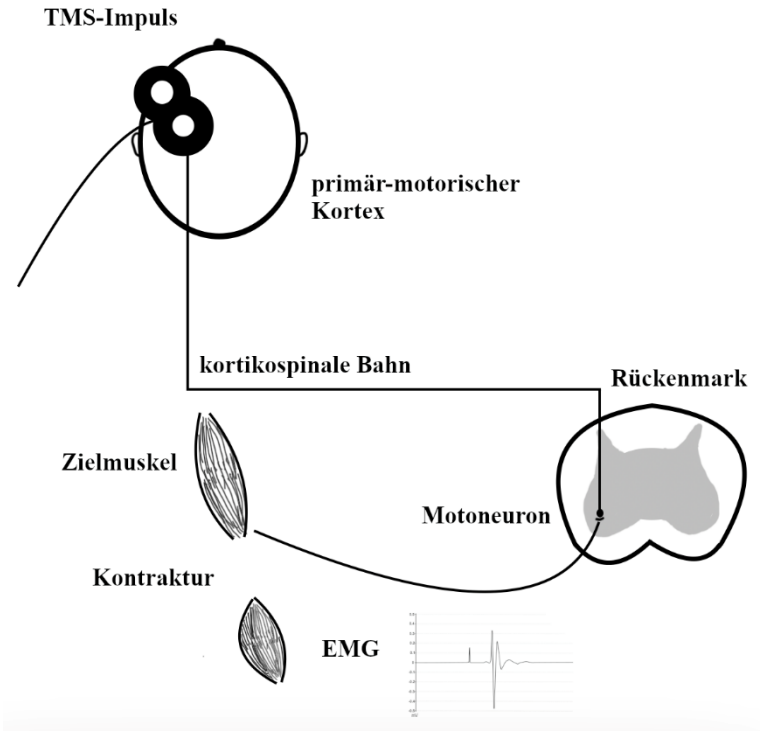


Abb. 1: Vom TMS-Impuls zum MEP

TMS = transkranielle Magnetstimulation, EMG = Elektromyogramm, MEP = motorisch evoziertes Potenzial (Abbildung in Anlehnung an Klomjai et al., 2015)

Im Fall der Stimulation des primär-motorischen Kortex wirkt die TMS insbesondere auf kortikale Interneurone, welche exzitatorischen Einfluss auf Pyramidenzellen nehmen. Über die kortikospinale Bahn erfolgt die Kontraktion des zugehörigen Muskels (siehe Abb.1). Mithilfe eines Elektromyogramms (EMG) können die dabei entstehenden motorisch evozierten Potenziale (MEP) abgeleitet und dargestellt werden. Anhand der Amplitude der MEP-Antworten kann auf die kortikale Erregbarkeit geschlossen werden. (Klomjai et al., 2015)

Die bei der TMS eingesetzten Spulen weisen unterschiedliche Formen auf, die jeweils andere Eigenschaften mit sich bringen. Rundspulen weisen eine hohe Tiefenreichweite auf, erlauben dafür jedoch eine weniger genaue Stimulation als achtförmige Spulen, welche das elektrische Feld konzentriert in dem Bereich, an dem die beiden Bögen der „8“ aufeinandertreffen, bilden. Dadurch ist eine gezieltere Stimulation möglich. (Weyh und Siebner, 2007)

Des Weiteren wird bei der TMS die monophasische von der biphasischen Stimulation unterschieden. Grundsätzlich schwingt die Energie bei Auslösung eines Pulses zwischen Spule und Kondensator. Im Fall der monophasischen Stimulation wird durch Dämpfung der Schwingung bewirkt, dass der Großteil der

Energie nur in eine Richtung schwingt. Dadurch lässt sich ihre Ausbreitung als gerichtet beschreiben. Allerdings hat die Dämpfung auch zur Folge, dass Teile der Energie in Wärme umgewandelt werden, was limitierend in der Anwendung sein kann und mehr Strom benötigt. Die monophasische Stimulation kommt daher in erster Linie im Rahmen der Einzelpuls-TMS zum Einsatz. (Weyh und Siebner, 2007)

Im Gegensatz dazu findet bei der biphasischen Stimulation keine Verringerung der Schwingung statt. Das erlaubt ein Zurückleiten von Teilen der Pulsenergie zum Kondensator, wodurch für die biphasische Stimulation weniger Energie benötigt wird und auch weniger Wärme entsteht. (Weyh und Siebner, 2007)

Werden hintereinander mehrere Pulse wiederholt abgegeben, spricht man von der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS). Dabei wird die niederfrequente rTMS mit einer Frequenz von etwa 1 Hz von der hochfrequenten rTMS mit einer Frequenz von 5-50 Hz unterschieden. Durch die Stimulation mit repetitiven Reizen ist es möglich, abhängig von der Frequenz Veränderungen in der stimulierten Hirnregion zu bewirken. Niederfrequente rTMS führt zu einer inhibierenden Wirkung und zeigt sich in einer Reduktion der MEP-Amplituden bei mittels EMG abgeleiteten Muskelantworten. Hochfrequente rTMS führt zu einer bahnenden Wirkung, welche sich in Form einer steigenden MEP-Amplitude zeigt. Diese Effekte der rTMS werden häufig in Verbindung mit der Langzeitdepression und -potenzierung gebracht. (Lang und Siebner, 2007)

Die Stimulation wird in den meisten TMS-Studien über den primär-motorischen Kortex (M1), genauer, über der Region der Hand, appliziert. Diese eignet sich aufgrund ihrer oberflächlichen Lage und der Nähe zu den zervikal gelegenen spinalen Motorneuronen gut zur Stimulation. (Siebner et al., 2022) Dabei können Veränderungen der MEPs, welche mittels rTMS bewirkt werden, als Maß für die kortikale Plastizität herangezogen werden (Tiksnadi et al., 2020).

Ein Beispiel für die rTMS ist die *quadripulse transcranial magnetic stimulation* (QPS). Diese kennzeichnet sich durch die Abgabe von vier monophasischen Pulsen mit einem Interstimulusintervall im Bereich weniger Millisekunden. Diese Salven werden im erstmalig publizierten Protokoll von Hamada et al. (2007) mit einer Frequenz von 0,2 Hz verabreicht, und bewirken im Vergleich zu anderen Protokollen, welche eine LTD-ähnliche Plastizität induzieren, eine LTP-ähnliche Plastizität und folglich eine postinterventionelle Steigerung der MEPs (Hamada et

al. 2008). Im direkten Vergleich mit anderen rTMS-Protokollen, wie beispielsweise der *theta burst stimulation* (TBS), scheint die QPS hinsichtlich einer höheren Ansprechrate, sowie der Induktion einer beständigeren synaptischen Plastizität überlegen zu sein (Tiksnadi et al. 2020).

1.4 Ziele der Arbeit

Die TMS ist ein häufig eingesetztes Instrument der heutigen Medizin, welches sich über Jahrzehnte bewährt hat (Klomjai et al., 2015). Im Rahmen der MS erfüllte die TMS lange Zeit insbesondere einen diagnostischen Zweck. So erlaubt die Einzelpuls-TMS beispielsweise die Bestimmung motorischer Schwellen und der zentralmotorischen Latenz, wobei eine Zunahme der letzteren für eine weitreichendere Beeinträchtigung spricht. (Zhou et al., 2022) In den letzten Jahren konnte laut León-Ruiz et al. (2022) in mehreren Studien gezeigt werden, dass die TMS neben ihrer diagnostischen Funktion auch einen therapeutischen Aspekt erfüllen könnte. So konnte Ahmadpanah et al. (2023) einen positiven Effekt der rTMS auf Fatigue, Depression und den Grad der Einschränkung bei MS-Patient:innen beobachten. Weitere Beispiele sind unter anderem der Nachweis einer signifikanten Verbesserung der Spastizität im Bereich der unteren Extremität bei wiederholten rTMS-Anwendungen über einen Zeitraum von zwei Wochen von Centonze et al. (2007) und die beobachtete Steigerung der Geschicklichkeit in RRMS- und SPMS-Patient:innen bei mehrmaliger rTMS-Anwendung von Elzamarany et al. (2016). Auch bei anderen Krankheitsbildern wie Depression (Chail et al., 2018, Janicak und Dokucu, 2015) und Morbus Parkinson (Jiang et al., 2020, Zhang et al., 2022, Brys et al., 2016) gewinnt die TMS als Teil der Therapie zunehmend an Bedeutung.

Die Erkenntnis, dass die Plastizität durch den Einsatz von rTMS induziert werden kann, öffnete zudem neue Türen hinsichtlich des Verständnisses neurologischer Erkrankungen, wie beispielsweise der MS. So konnte beobachtet werden, dass die im Rahmen der MS entstehende inflammatorische Aktivität die Plastizität negativ beeinflusst (Centonze et al., 2009, Mandolesi et al., 2013). Ebenso konnte Mori et al. (2014) in einer Studie nachweisen, dass für RRMS- bzw. KIS-Patient:innen eine positive Korrelation für die induzierte Plastizität und den Grad der gesundheitlichen Erholung nach einem Schub besteht – so kommt es bei

einem höheren Maß der Plastizität zu einer umfassenderen Rückbildung der Symptome als bei Patient:innen mit geringerer Plastizität. Auch für die Kognition, welche, wie im Kapitel „Symptome“ aufgeführt, häufig im Rahmen der MS betroffen ist (Kister et al., 2013), konnte ein Zusammenhang mit der kortikalen Plastizität nachgewiesen werden: Mit einer kognitiven Einschränkung der RRMS-Patient:innen gingen auch niedrigere Werte der QPS-induzierten Plastizität einher (Balloff et al., 2022).

Für die Motorik, welche bereits im ersten Jahr bei nahezu jedem zweiten Betroffenen negativ durch die MS beeinflusst wird (Kister et al., 2013), liegt trotz ihrer hohen Relevanz für die Lebensqualität und den Alltag der Patient:innen (LaRocca, 2011) zum aktuellen Zeitpunkt keine veröffentlichte Untersuchung vor, welche sich dem Zusammenhang der Motorik mit der Plastizität widmet.

Folglich wird sich die vorliegende Arbeit mit der Frage nach einem möglichen Zusammenhang von QPS-induzierter Plastizität und Motorik bei MS-Patient:innen beschäftigen. Die Ergebnisse werden in Relation mit jenen von gesunden Proband:innen gesetzt. Da für die Kognition im Falle der RRMS-Patient:innen ein signifikant-negativer Zusammenhang mit der QPS-induzierten Plastizität nachgewiesen wurde (Balloff et al., 2022), wird als Hypothese eine signifikant-negative Korrelation der Plastizität mit der Motorik bei RRMS- und PMS-Patient:innen angenommen.

Bezüglich der aus der Hypothese hervorgehenden Fragestellung für diese Arbeit liegen keine vergleichbaren Studien vor. Das rTMS-Protokoll QPS wurde aufgrund seiner scheinbaren Überlegenheit gegenüber anderen rTMS-Protokollen hinsichtlich der Induktion von Plastizität und höheren Ansprechraten (Tiksnadi et al., 2020) gewählt. Die Motorik wurde in Form zwei etablierter motorischer Tests des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), dem Nine-Hole Peg Test (NHPT) und Timed 25-Foot Walk (T25FW), erfasst. Anhand dieser ist ein Rückschluss auf das motorische Vermögen der oberen und unteren Extremität der Patient:innen und Proband:innen möglich (Fischer et al., 2001), welche sich im Rahmen der MS häufig bereits im ersten Jahr der Krankheit beeinträchtigt zeigen. Zudem sind essenzielle Funktionen der oberen Extremität, wie die Funktion der Hand, sowie das Gehen im Falle der unteren Extremität im späteren Verlauf der Krankheit erwiesenermaßen bei nahezu allen MS-Patient:innen betroffen. (Kister et al., 2013)

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen einer größeren Studie entstanden. Im nachfolgenden Kapitel werden die Punkte aufgegriffen, welche für die Fragestellung dieser Arbeit relevant sind. Folglich werden nicht alle im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen und erhobenen Parameter abgebildet.

2.1 Teilnehmende

Es handelt sich um eine nicht-invasive interventionelle Studie, die an Patient:innen mit MS, sowie gesunden Proband:innen im Zeitraum von Mai 2018 bis Oktober 2022 durchgeführt wurde. Die Rekrutierung der Patient:innen und der HCs erfolgte über die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Der Antrag bei der Ethikkommission (Studiennummer: 2018-16) wurde am 09.05.2018 bewilligt.
Im Rahmen der Studie wurde zu jedem Zeitpunkt nach der Deklaration von Helsinki gehandelt. Die Einverständniserklärung der Teilnehmenden wurde nach erfolgter Aufklärung über den Verlauf der Untersuchung und Umgang mit den Daten, sowie Klärung offener Fragen schriftlich eingeholt. Zuvor wurden eine Bewertung potenziell vorliegender Kontraindikationen anhand eines TMS-spezifischen Fragebogens (Rossi et al., 2011) vorgenommen und die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft:

Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:
- Alter ≥ 18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit
- Erfüllung der 2017 revidierten McDonald-Kriterien im Falle der Patient:innen

Ausschlusskriterien:
- Alter < 18 Jahre
- keine Einwilligungsfähigkeit
- ≤ 30 Tage Abstand zum letzten Schub
- psychiatrische Erkrankungen mit Einfluss auf

die Kognition mit Ausnahme remittierter depressiver Episoden

- weitere neurologische Erkrankungen mit Ausnahme von Migräne, die innerhalb der letzten 14 Tage nicht mit Triptanen behandelt wurde

- Alkohol- oder anderweitiger Drogenabusus

- vorliegende Kontraindikationen zur Durchführung der TMS

Subgruppen der Teilnehmenden

Im Rahmen der Datenerhebung der Patient:innen wurde die vorliegende MS-Verlaufsform vermerkt, um bei der Auswertung RRMS, PPMS und SPMS differenzieren zu können. Der Ablauf der Datenerhebung für HCs unterschied sich nicht von dem der MS-Patient:innen aller Verlaufsformen. Zur Bearbeitung der Fragestellung dieser Arbeit wurden die Subgruppen PPMS und SPMS zu einer Gruppe, der progressiven MS (PMS), zusammengefasst, um eine Gegenüberstellung der Ergebnisse gesunder Proband:innen, RRMS-Patient:innen und PMS-Patient:innen auf Basis einer aussagekräftigen Stichprobengröße zu ermöglichen.

2.2 Ablauf der Datenerhebung

Die Untersuchungen wurden in den Räumlichkeiten der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Vor Einholung der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme wurden die bereits genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfragt, sowie der Fragebogen für eine sichere Durchführung der TMS (Rossi et al., 2011) gemeinsam bearbeitet. Anschließend wurden die demographischen Daten der Teilnehmenden in Form eines strukturierten Interviews erhoben.

Danach erfolgten zunächst zwei neuropsychologische Tests, deren Ergebnisse für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit nicht relevant sind, sowie zwei motorische Tests, auf welche im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird. Weiters wurden die Patient:innen gebeten, die Fragen der Hospital Anxiety and

Depression Scale (HADS) und Fatigue Scale for Motor and Cognition (FSMC) auszufüllen, um Depression, Anxiety und Fatigue zu erfassen. Der EDSS wurde von neurologischem Facharztpersonal erhoben. Zuletzt wurde die TMS mit QPS-Intervention durchgeführt, die nachfolgend genauer erläutert wird.

2.3 Motorik-Tests

Die motorische Funktion der Teilnehmenden wurde mittels zweier Tests erfasst. Hierbei handelt es sich um den NHPT, mit welchem die Funktion der oberen Extremität ermittelt werden kann, sowie den T25FW, welcher die Gehfähigkeit und somit die Funktion der unteren Extremität der Teilnehmenden objektiviert. (Cutter et al., 1999, Fischer et al., 2001)

2.3.1 NHPT

Für die Durchführung des NHPT werden ein Steckbrett mit neun Löchern und neun Stäbchen benötigt (siehe Abb. 2). Die Aufgabe ist es, die Stäbchen aus einem Behälter nacheinander und einhändig in die Löcher zu stecken und sie im Anschluss ebenfalls nacheinander und einhändig wieder zu entfernen. Erst dann wird die Zeit für diesen Durchgang gestoppt. Ziel ist es, diese Aufgabe so schnell wie möglich durchzuführen. Dabei ist es erlaubt mit der Hand, die nicht tätig ist, das Steckbrett zu fixieren. Fällt während der Durchführung eines der Stäbchen auf die Tischplatte, ist es die Aufgabe der Teilnehmenden dieses erneut aufzunehmen. Fällt es auf den Boden soll die Aufgabe mit anderen Stäbchen fortgeführt werden, während die untersuchende Person das Stäbchen vom Boden aufhebt. Ein solcher Durchgang wird zweimal mit der dominanten Hand durchgeführt und anschließend zweimal mit der nicht-dominanten Hand. (Fischer et al., 2001)

Die Werte der zwei Durchgänge wurden für jede Hand einzeln addiert und durch die Anzahl der zwei erfolgten Durchführungen dividiert. Für die Auswertung und weiteren Analysen wurde aufgrund der alleinigen linkshemisphärischen Anwendung der QPS der Mittelwert der mit der rechten Hand erfolgten Durchgänge herangezogen.

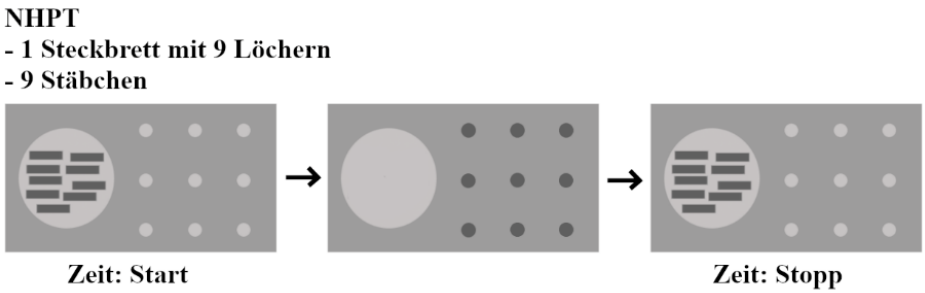


Abb. 2: Exemplarische Darstellung eines Durchlaufs des NHPT
NHPT = Nine-Hole Peg Test

2.3.2 T25FW

Der T25FW dient zur Erfassung des Gehvermögens der Teilnehmenden. Voraussetzung für die Durchführung des Tests ist eine vorhandene Gehfähigkeit. Der Einsatz von Gehhilfen ist während der Messung erlaubt. Sollte der T25FW mithilfe einer Gehhilfe durchgeführt werden, ist dies auf dem Untersuchungsbogen festzuhalten. Accessoires wie Taschen, die den Gang der Teilnehmenden behindern könnten, sollten im Vorhinein abgelegt werden. (Fischer et al., 2001)

Für den Test wird eine Strecke von 25 *foot* (= 7,62m) markiert, bei welcher sowohl der Anfang als auch das Ende der Strecke für alle Beteiligten klar ersichtlich sein sollte. Innerhalb dieser Strecke sollten sich keinerlei Hindernisse befinden. Die Aufgabe besteht darin, die Distanz so schnell wie möglich gehend zurückzulegen, wobei dennoch auf die eigene Sicherheit geachtet werden soll, um Stürze oder andere Verletzungen zu vermeiden. Die Stoppuhr wird bei Übertreten der Startmarkierung gestartet und bei Übertreten der Endmarkierung gestoppt. (Fischer et al., 2001)

Ein solcher Durchgang wurde zweimal durchgeführt. Die gemessene Zeit in Sekunden wurde addiert und durch die Anzahl der durchgeführten Durchgänge dividiert. Der daraus resultierte Mittelwert wurde für die Auswertung der Daten herangezogen. Für Teilnehmende im Rollstuhl war die Durchführung des T25FW obsolet. Für die statistische Auswertung wurde diesen Teilnehmenden nachträglich das erhobene Maximum

innerhalb der MS-Kohorte + 1,645 Standardabweichungen als Zeitmaß zugeteilt. Im Rahmen der Recherche konnte keine Studie gefunden werden, welche hinsichtlich des Vorgehens mit Patient:innen im Rollstuhl zur Orientierung herangezogen werden könnte. Die Entscheidung für das oben genannte Konfidenzintervall wurde getroffen, um einen Wert festzulegen, welcher mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% über dem gemessenen Maximum liegt.

2.4 Transkranielle Magnetstimulation

Für die Durchführung der TMS nahmen die Patient:innen auf einem gepolsterten Stuhl Platz. Die Arme wurden dabei auf Armlehnen positioniert, um eine bequeme und unveränderte Haltung während der Messung zu gewährleisten. Die Elektroden wurden an der rechten Hand über dem Muskelbauch des M. interosseus I und dem Metacarpophalangealgelenk II angebracht (Hamada et al., 2008), um die MEPs anhand einer Oberflächen-EMG ableiten zu können.

Die Geräte und Materialien, die im Rahmen der TMS verwendet wurden, sind in der nachstehenden *Tabelle 1* aufgeführt.

TMS-Spule	8er-Spule, 70 mm Außendurchmesser The Magstim Company Ltd., Whitland, UK
2er-Stimulation	Magstim Bistim stimulator The Magstim Company Ltd., Whitland, UK
QPS	Magstim 200 The Magstim Company Ltd., Whitland, UK
Oszilloskop	DS1074B, Batronix Rigol, Preetz, Germany
Elektroden	Ag-AgCl-Elektroden (20x15 mm, Ambu Ballerup, Denmark
Verstärker	Digitimer D360 Digitimer Ltd, Hertfordshire, UK, frequency band of the filter: 100-5000 Hz
Analyse-Programm	Signal version 6.02 Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK

Tabelle 1: Geräte und Materialien

Der verbale Austausch zwischen dem Untersuchenden und den Teilnehmenden wurde während der gesamten Messung so gering wie möglich gehalten, um das Level der Aufmerksamkeit der Teilnehmenden nicht zu verändern und dadurch eine Verfälschung der MEP-Antworten zu vermeiden. Zusätzlich wurden die Teilnehmenden dazu aufgefordert, die TMS-Impulse mitzuzählen. Des Weiteren sollte die Hand während der Untersuchung entspannt bleiben, es sei denn, es erfolgte eine Aufforderung durch den Untersuchenden, sie anzuspannen.

Der Einsatz der TMS umfasste vier Schritte, diese werden nachfolgend näher beschrieben.

2.4.1 Bestimmung des *motor hot spots*

Zunächst erfolgte die Bestimmung des sogenannten *motor hot spots*. Eine exemplarische Darstellung findet sich in *Abbildung 3*. Der Vertex wurde ausgemessen und, 5 cm links und 1 cm ventral von dem Vertex ausgehend, mit der TMS begonnen. Dabei handelte es sich um monophasische Einzelpulse, die im Bereich des M1 verabreicht wurden. Dafür wurde eine Achterspule eingesetzt, welche im Winkel von 45 Grad zur Sagittalebene an die Schädeldecke gehalten wurde. Dadurch entsteht ein posterior-anteriorer Fluss, welcher exzitatorische Interneurone reizt und so zu einer Aktivierung der Pyramidenbahn führt (Klomjai et al., 2015).

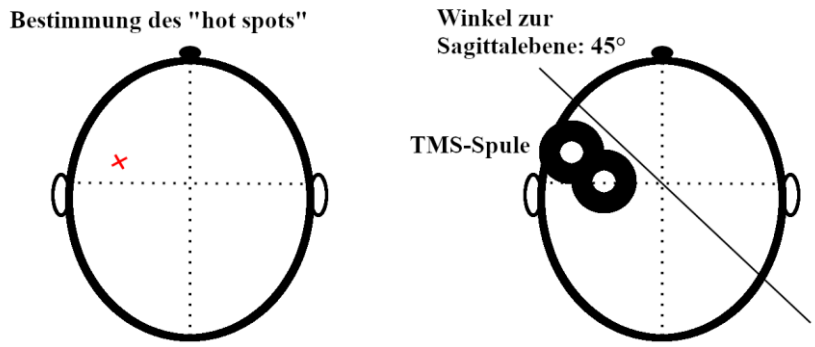


Abb. 3: Exemplarische Darstellung der Bestimmung des sog. "hot spots" und Darstellung der Spulenposition am Kopf
TMS = transkranielle Magnetstimulation, ° = Grad

Die Spule wurde ausgehend von dem ausgemessenen Punkt in kleinen Schritten versetzt, bis die Stimulation zuverlässig zu reproduzierbaren MEPs des Zielmuskels führte. Der sogenannte „*hot spot*“ wurde mit einem Stift markiert und die weitere Messung an dieser Position fortgesetzt.

2.4.2 Bestimmung der Schwellenwerte

Der erste motorische Schwellenwert, die sogenannte *resting motor threshold* (RMT), wurde bei entspannter Hand mittels Abgabe monophasischer Einzelpulse durch die 2er-Stimulation bestimmt. Dabei wurde die Intensität gesucht, die in einer Aufzeichnung von zehn aufeinanderfolgenden Impulsen bei der Hälfte der Impulse ein MEP von ≥ 50 µV verursachte. Der zweite Schwellenwert, die *active motor threshold* (AMT), wurde als nächstes bestimmt. Die Teilnehmenden wurden dazu angehalten, die rechte Hand anzuspannen und dabei darauf zu achten, ungefähr 30% ihrer maximalen Kraft aufzubringen. Dieses Maß an Kraft wurde gewählt, um eine Vorinnervation in dem Zielmuskel zu bewirken, welche über die Dauer der Messung hinweg gleichbleibend aufgebracht werden kann, ohne, dass es zu Ermüdung oder einem Krampf kommt. Die AMT galt als erfolgreich bestimmt, wenn mindestens 50% der Impulse MEPs von ≥100µV im Zielmuskel bewirkten.

Als letzter Schwellenwert wurde die Intensität bestimmt, bei der MEPs durchschnittlich mit einer Amplitude von 0,5 mV ausgefallen sind. Die Messung des 0,5 mV MEP erforderte eine entspannte Hand der Teilnehmenden. Bei Teilnehmenden, deren kortikale Erregbarkeit für die Bestimmung der MEP 0,5 mV nicht ausreichend war, wurde ein *Cut-off*-Wert von 0,3 mV festgelegt. Erreichten die Teilnehmenden jenen Wert nicht, wurde die Messung abgebrochen und die teilnehmende Person aus der Studie ausgeschlossen. Dieser *Cut-off*-Wert wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patient:innen zu schaffen und jene mit einer Schädigung der kortikospinalen Bahn und konsekutiv niedrigen MEPs, welche ihren Ursprung nicht primär in der kortikalen Erregbarkeit bzw. Plastizität finden, auszuschließen. Es liegen keine Studien vor, welche diesbezüglich zur Orientierung hätten herangezogen werden können.

2.4.3 Bestimmung der zentralmotorischen Latenz

Zur Erhebung der MEP-Latenzzeit wurden die Teilnehmenden dazu aufgefordert, ihre rechte Hand mit etwa 30% ihrer maximalen Kraft anzuspannen. Dabei wurden zehn monophasische Einzelpulse mit einer Intensität von 140% der zuvor gemessenen RMT verabreicht.

2.4.4 Bestimmung der Rekrutierungskurven und Durchführung der QPS

Darüber hinaus wurde bei allen Teilnehmenden eine präinterventionelle Rekrutierungskurve erhoben. Im Rahmen der übergeordneten Studie wurden dabei weitere Daten erhoben. Nachfolgend wird der Fokus auf jene Parameter der Rekrutierungskurven gelegt, welche für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit relevant sind.

Zunächst wurden 12 0,5 mV MEPs erhoben und anschließend analysiert und ausgewertet, sodass anhand dieser ein Mittelwert der 0,5 mV MEP-Amplitude ermittelt werden konnte. Aufgrund von Artefakten oder Fehlern während der Aufzeichnung der MEPs, wurden nach Ausschluss der betroffenen MEPs durchschnittlich elf 0,5 mV MEPs zur Berechnung des Mittelwerts herangezogen. Im Anschluss an die präinterventionelle Rekrutierungskurve fand die Intervention statt. Diese wurde wie im Original von Hamada et al. (2008) beschrieben durchgeführt. Dabei werden vier Stimulatoren durch ein Modul miteinander verbunden. Währenddessen sollten die Teilnehmenden die Hand in entspannter Haltung bewahren. Die QPS kennzeichnet sich durch die Abgabe von vier monophasischen TMS-Pulsen mit einem, im Fall dieser Studie, Interstimulusintervall von 5 ms. Diese Salven der vier monophasischen TMS-Pulse erfolgen in einem zeitlichen Abstand von 5 s (0,2 Hz), wodurch die Induktion einer LTP-ähnlichen Plastizität erzielt werden soll. Dies erfolgte über einen Zeitraum von dreißig Minuten mit einer Intensität von 90% der AMT. Dabei wurden in Summe 360 Pulse durch die Spule abgegeben.

An die Intervention anschließend wurde nach fünf Minuten die erste von sechs postinterventionellen Rekrutierungskurven durchgeführt. Diese enthielten wie die präinterventionelle Rekrutierungskurve 12 Impulse der 0,5 mV MEP

Stimulationsintensität, welche von der 2er-Stimulation abgegeben wurden. Die Pause zwischen den postinterventionellen Rekrutierungskurven betrug dabei 4 Minuten, sodass die Erhebung der sechs postinterventionellen Rekrutierungskurven unter Berücksichtigung der Erhebung weiterer Daten, die für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit nicht relevant sind, einen Zeitraum von 60 Minuten ab der Intervention in Anspruch nahm, und die Veränderungen der 0,5 mV MEP-Amplitude über diesen Zeitraum beobachtet werden konnten.

2.4.5 Datenauswertung der TMS

Die erhobenen Rekrutierungskurven, sowie die Messung der Latenz wurden auf einem Computer gespeichert und im Anschluss mit dem Programm Signal (Version 6.02, siehe *Tabelle 1*) ausgewertet. In *Abbildung 4* ist exemplarisch eines der MEPs, das als Folge eines TMS-Impulses entstanden ist, dargestellt. Für jedes der MEPs wurden in der prä- und in den postinterventionellen Rekrutierungskurven, sowie der Latenzmessung manuell Start und Ende festgelegt.



Abb. 4: Exemplarische Darstellung eines MEPs
MEP = motorisch evoziertes Potenzial, mV = Millivolt

In Fällen, in denen es durch unerwünschte Muskelkontraktion oder aus anderen Gründen zu einer Störung der MEPs kam, wurden die MEPs manuell entfernt.

Anschließend erstellte das Programm für jede Rekrutierungskurve eine Liste mit den Amplituden der MEPs.

Mittels Excel wurde die durchschnittliche Größe der MEP-Amplituden für die Rekrutierungskurven errechnet und zur weiteren Datenanalyse herangezogen. Als Maß für die induzierte Plastizität wurde dabei die Differenz der präinterventionellen MEP-Amplitude und der größten der sechs gemittelten postinterventionellen MEP-Amplituden berechnet.

Die zentralmotorische Latenzzeit, welche in einem separaten TMS-Durchgang erhoben wurde, wurde nach manueller Bestimmung von Start und Ende der zehn induzierten MEPs als Durchschnittswert berechnet.

2.5 Statistik

Die statistischen Analysen wurden für den Vergleich der Gruppen nach demographischen und klinischen Daten mit IBM SPSS Statistics (Version 28) durchgeführt, die restlichen Analysen mit R Studio (Version 2022.12.0).

Bei der Suche nach Unterschieden zwischen den Gruppen wurden die Daten der PMS-Patient:innen jeweils mit jenen der RRMS-Patient:innen bzw. der HCs abgeglichen. Dabei festgestellte Unterschiede wurden in der Arbeit als p-Wert angegeben, wobei das Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ festgelegt wurde.

Nachfolgend wird das statistische Vorgehen zur Analyse der klinischen und demographischen Daten der Teilnehmenden beschrieben: Da es sich nicht in allen Fällen um eine Normalverteilung der Daten handelte, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt, um die kontinuierlichen Variablen der klinischen und demographischen Parameter der drei Subgruppen zu vergleichen. Aus diesem Grund wurde auch der Mann-Whitney-U-Test angewandt, um MS-bezogene Daten der Patient:innen kontinuierlicher Natur miteinander zu vergleichen.

Für den Vergleich der kategorialen Daten aller drei Subgruppen wurde der exakte Test nach Fisher genutzt. Zudem wurden die Daten mittels signifikanter Omnibus-Tests nach Unterschieden zwischen den Gruppen untersucht. Um genauer spezifizieren zu können, welche Gruppe dabei Abweichungen von den anderen

vorzuweisen hatte, erfolgte die Durchführung des Dunn's Test bzw. die paarweise Durchführung des exakten Tests nach Fisher.

Nachfolgend wird das statistische Vorgehen zur Untersuchung des Zusammenhangs von Motorik und Plastizität erläutert:

Das Verhältnis der Ergebnisse der motorischen Tests – NHPT und T25FW – zur QPS-induzierten Plastizität wurden mittels Spearman Korrelationskoeffizient untersucht. Da kein linearer Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, wurden unter Nutzung des "mgcv"-Pakets generalisierte additive Modelle eingesetzt, um mögliche nicht-lineare oder komplexere lineare Zusammenhänge sichtbar zu machen. Dabei wurde auch das Vorliegen mehrerer Arten von Splines geprüft, welche unter Nutzung der "anova"-Funktion mit linearen Modellen abgeglichen wurden.

Im Rahmen von explorativen Analysen wurden die Patient:innen anhand der MEP-Latenz in zwei Gruppen separiert – physiologische vs. pathologische Latenz - wobei Werte < 24,5 ms als „physiologisch" galten. Dieser *Cut-off*-Wert geht auf die im Universitätsklinikum Düsseldorf angewandte Norm zurück. Auch hier wurde der Zusammenhang der motorischen Tests – NHPT und T25FW – und der QPS-induzierten Plastizität für jede Gruppe mittels Spearman Rangkoeffizient berechnet. Die p-Werte werden sowohl unkorrigiert (p), wie auch nach Bonferroni-Holm-Korrektur (p') angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patient:innen und Proband:innen

Es wurden insgesamt 819 Personen kontaktiert. Davon 647 MS-Patient:innen und 172 gesunde Kontrollproband:innen. Nach Ausschluss derjenigen, die aufgrund der Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage kamen oder deren Daten aus den unten gelisteten Gründen nicht (vollständig) erhoben werden konnten, verblieben nach erfolgtem Alters-, Geschlechts- und Bildungsmatching insgesamt 90 Personen, davon 32 PMS-, 29 RRMS-Patient:innen und 29 gesunde Kontrollproband:innen, deren Daten zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit herangezogen werden konnten. Dies wird in *Abbildung 5* bildlich dargestellt.

Infolge des Matchings wiesen die genannten Subgruppen (PMS, RRMS und HC) in Hinblick auf Alter, Geschlecht und Bildung keine signifikanten Unterschiede auf. Weiterhin geht aus *Tabelle 2* hervor, dass sich auch hinsichtlich der Händigkeit und der Ergebnisse des HADS keine signifikanten Abweichungen zwischen den Subgruppen zeigten.

Mit Blick auf die restlichen erhobenen Faktoren ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:

Die Verteilung milder, moderater und schwerer motorischer ($p < 0.001$) und kognitiver ($p = 0.004$) Fatigue unterschied sich signifikant zwischen PMS-Patient:innen und gesunden Proband:innen. Moderate und schwere Ausprägungen traten häufiger in der PMS-Gruppe auf. Im Kontrast dazu konnte zwischen der RRMS- und PMS-Gruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorliegens der motorischen ($p = 0.25$) oder kognitiven ($p = 0.83$) Fatigue beobachtet werden.

Ebenso lagen für PMS-Patient:innen signifikant höhere EDSS-Werte als für RRMS-Patient:innen vor ($p < 0.001$). Die Erkrankungsdauer der PMS- und RRMS-Subgruppe wies im Gegensatz dazu keinen signifikanten Unterschied auf.

Auf die TMS-Parameter und die Ergebnisse der motorischen Tests wird in den nachfolgenden Unterkapiteln Bezug genommen.

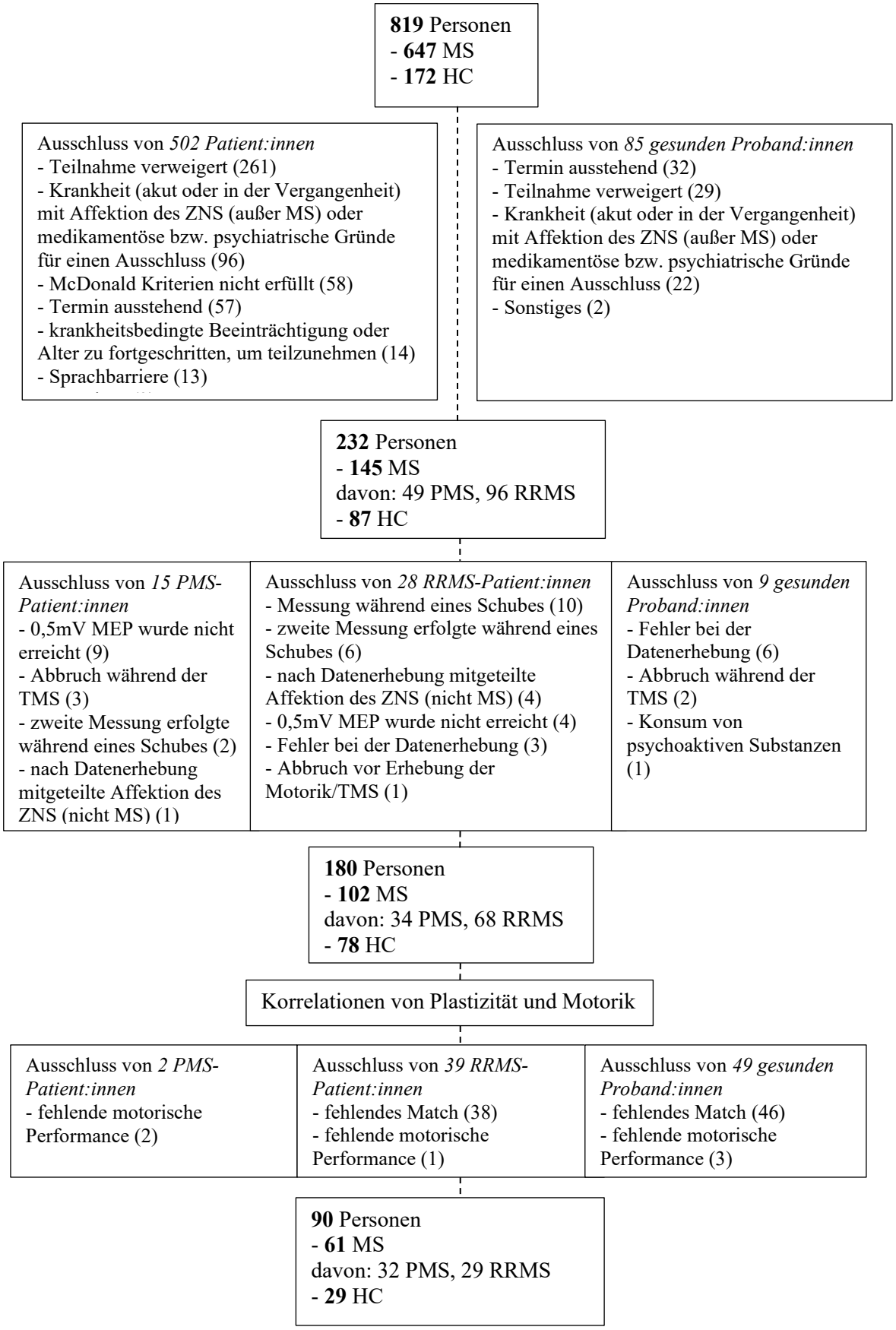


Abb. 5: Flowchart - Von der Rekrutierung zur Datenanalyse

MS = Multiple Sklerose, HC = gesunde Kontrollproband:innen, ZNS = zentrales Nervensystem, PMS = progressive Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, MEP = motorisch evoziertes Potenzial (Abbildung in Anlehnung an Balloff et al., 2023)

	PMS (N=32)	RRMS (N=29)	p-Wert	HCs (N=29)	p-Wert
Geschlecht					
weiblich No. (%)	15 (47)	15 (52)	0.71	15 (52)	0.71
männlich No. (%)	17 (53)	14 (48)		14 (48)	
Alter Jahre, Median (IQR)	52.5 (12)	49 (10)	0.15	53 (13)	0.72
Bildung Jahre, Median (IQR)	15 (5)	16 (6)	0.47	17 (6)	0.10
Händigkeit					
rechts No. (%)	31 (97)	26 (90)	0.34	27 (93)	0.60
links No. (%)	1 (3)	3 (10)		2 (7)	
Krankheitsdauer Jahre, Median (IQR)	12.2 (16)	12.1 (10)	0.94		
EDSS Median (IQR)[1]	5.0 (2.5)	2.0 (2.5)	**<0.001**		
FSMC[2]					
kognitiv No. (%), mild/moderat/schwer	4 (13)/5 (16)/14 (44)	2 (7)/7 (24)/12 (41)	0.83	4 (14)/2 (7)/3 (10)	**0.004**
motorisch No. (%), mild/moderat/schwer	1 (3)/5 (16)/23 (72)	4 (14)/4 (14)/15 (52)	0.25	6 (21)/0 (0)/3 (12)	**<0.001**
HADS[3]					
Anxiety No. (%)	1 (3)	5 (17)	0.09	1 (3)	>0.99
Depression No. (%)	4 (13)	4 (14)	>0.99	0 (0)	0.11
DMT No. (%)					
- keine	5 (16)	5 (17)			
- Ocrelizumab	21 (66)	12 (41)			
- Natalizumab	3 (9)	6 (21)			
- Fingolimod	1 (3)	1 (3)			
- Cladribin	1 (3)	2 (7)			
- Alemtuzumab	1 (3)	0 (0)			
- Glatirameracetat	0 (0)	2 (7)			
- Dimethylfumarat	0 (0)	1 (3)			

Tabelle 2: Aufstellung der demographischen und klinischen Daten

Anmerkung: Die p-Werte der ersten Spalte beziehen sich auf den Vergleich zwischen PMS- und RRMS-Patient:innen, jene der zweiten Spalte auf den Vergleich zwischen PMS-Patient:innen und HCs. p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
[1]Daten fehlen von: PMS (N=1)
[2]Einteilung (mild/moderat/schwer) anhand der Cut-off-Werte des FSMC (Penner et al., 2009)

[3]Cut-off-Wert bei ≥11 Punkten
PMS = progressive Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, HCs = gesunde Kontrollproband:innen, FSMC = Fatigue Scale for Motor and Cognition, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, DMT = *disease modifying therapy*, IQR = Interquartilabstand, % = Prozent

3.2 Die TMS-Parameter der Subgruppen

Im Rahmen der TMS zeigten PMS-Patient:innen sowohl in Bezug auf die RMT ($p < 0.001$) als auch in Bezug auf die AMT ($p < 0.001$) signifikant höhere Werte als HCs auf (siehe *Tabelle 3*). Ebenso fiel die MEP-Latenz bei PMS-Patient:innen signifikant länger aus als die der RRMS-Patient:innen ($p = 0.004$) und HCs ($p < 0.001$).

Darüber hinaus konnte bei PMS-Patient:innen ein MEP mit einer Amplitude von 0,5mV nur mithilfe deutlich höherer Stimulationsintensitäten erreicht werden als bei RRMS-Patient:innen ($p = 0.008$) und den HCs ($p < 0.001$) von Nöten war.

	PMS (N=32)	RRMS (N=29)	p-Wert	HCs (N=29)	p-Wert
RMT %MSO, Median (IQR)	56.5 (15)	51 (21)	0.06	48 (8)	**<0.001**
AMT %MSO, Median (IQR)	46 (13)	44 (12)	0.17	39 (7)	**<0.001**
MEP 0,5 mV %MSO, Median (IQR)	82.5 (33)	66 (32)	**0.008**	60 (12)	**<0.001**
MEP Latenz, ms, Median (IQR)[4]	26.0 (6.0)	23.5 (2.7)	**0.004**	22.8 (2.8)	**<0.001**
ΔMEP mV, Median (IQR)	0.2 (0.5)	0.4 (0.7)	0.28	0.4 (0.8)	0.18

Tabelle 3: Auflistung der TMS-Daten der Teilnehmenden

Anmerkung: Die p-Werte der ersten Spalte beziehen sich auf den Vergleich zwischen PMS- und RRMS-Patient:innen, jene der zweiten Spalte auf den Vergleich zwischen PMS-Patient:innen und HCs. p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
[4]Daten fehlen von: PMS (N=2), RRMS (N=1), HC (N=2)
PMS = progressive Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, HCs = gesunde Kontrollproband:innen, RMT = *resting motor threshold*, AMT = *active motor threshold*, MEP = motorisch evoziertes Potenzial, MSO = maximaler Output des Stimulators, IQR = Interquartilabstand, % = Prozent, mV = Millivolt, ms = Millisekunde

3.3 Die motorischen Tests der Subgruppen

Wie *Tabelle 4* zu entnehmen ist, benötigten PMS-Patient:innen für die Durchführung des T25FW signifikant mehr Zeit als RRMS-Patient:innen ($p < 0.001$) und HCs ($p < 0.001$).

Auch bei Betrachtung der Daten des zweiten motorischen Tests, dem NHPT, zeigt sich diese Beobachtung: PMS-Patient:innen benötigten signifikant mehr Zeit als RRMS-Patient:innen ($p = 0.02$) und HCs ($p < 0.001$).

	PMS (N=32)	RRMS (N=29)	p-Wert	HCs (N=29)	p-Wert
T25FW s, Median (IQR)[5]	6.4 (4.2)	4.5 (1.8)	**<0.001**	3.6 (1.0)	**<0.001**
9-HPT s, Median (IQR)	25.3 (9.9)	22.3 (5.4)	**0.02**	18.9 (2.8)	**<0.001**

Tabelle 4: Auflistung der motorischen Daten der Teilnehmenden

Anmerkung: Die p-Werte der ersten Spalte beziehen sich auf den Vergleich zwischen PMS- und RRMS-Patient:innen, jene der zweiten Spalte auf den Vergleich zwischen PMS-Patient:innen und HCs. p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
[5]Für Patient:innen, welche den Test aufgrund eingeschränkter Gehfähigkeit nicht durchführen konnten (4 PMS, 4 RRMS), wurden die Werte anhand der Addition der maximal zur Durchführung benötigten Zeit der gesamten MS-Kohorte + 1,645*Standardabweichungen festgelegt.
PMS = progressive Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, HCs = gesunde Kontrollproband:innen, T25FW = Timed 25-Foot Walk, IQR = Interquartilabstand, s = Sekunden

3.4 Die QPS-induzierte Plastizität in Zusammenhang mit der Motorik

Ein Blick auf *Abbildung 6* verrät, dass für die PMS-Patient:innen kein signifikanter Zusammenhang der QPS-induzierten Plastizität (ΔMEP) und den Ergebnissen des NHPT nachgewiesen werden konnte. Im Kontrast dazu liegt sowohl für die RRMS-Patient:innen (r = -0.52, p = 0.002), sowie für die HCs (r = -0.47, p = 0.005) eine Signifikanz vor.

Im Falle der HCs konnte die Signifikanz nach Korrektur für multiples Testen nicht verifiziert werden, für die RRMS-Patient:innen blieb ein signifikanter Zusammenhang bestehen. Jedoch konnte bei genauerer Betrachtung der Daten trotz vorliegender statistischer Signifikanz kein eindeutiger linearer Zusammenhang des NHPT mit ΔMEP für die RRMS-Patient:innen gefunden werden.

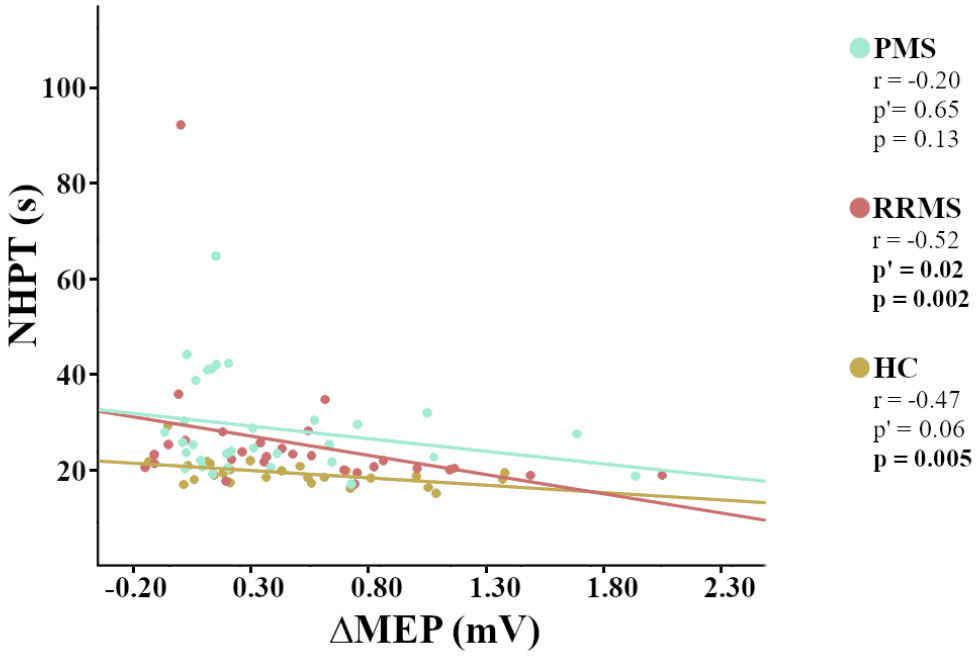


Abb. 6: Korrelation der Plastizität (ΔMEP) und den Ergebnissen des NHPT

Anmerkung: p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
r = Korrelationskoeffizient, p = unkorrigierter p-Wert, p‘ = Bonferroni-Holm-korrigierter p-Wert, NHPT = Nine-Hole Peg Test, PMS = progressive Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, HC = gesunde Kontrollproband:innen, s = Sekunden, mV = Millivolt

Im Fall des zweiten motorischen Tests, dem T25FW, konnte in keiner der drei Subgruppen ein signifikanter Zusammenhang mit der QPS-induzierten Plastizität (ΔMEP) nachgewiesen werden (*siehe Abb. 7*). Folglich zeigte sich auch hier kein linearer Zusammenhang zwischen den erhobenen Parametern.

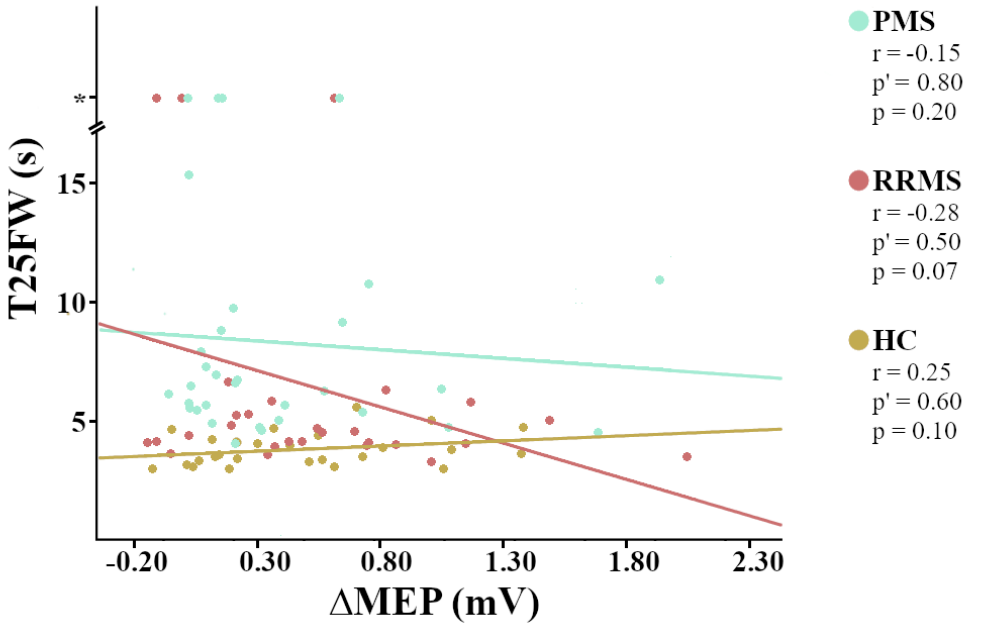


Abb. 7: Korrelation der Plastizität (ΔMEP) und den Ergebnissen des T25FW

Anmerkung: * = Werte der MS-Patient:innen im Rollstuhl, p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
r = Korrelationskoeffizient, p = unkorrigierter p-Wert, p‘ = Bonferroni-Holm-korrigierter p-Wert, T25FW = Timed 25-Foot Walk, PMS = progressive Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, HC = gesunde Kontrollproband:innen, mV = Millivolt

Um potenzielle nicht-lineare Zusammenhänge zu untersuchen, wurden sowohl für den NHPT wie auch für den T25FW Untersuchungen mittels generalisierter additiver Modelle (GAM) durchgeführt. Dabei zeigte sich, wie exemplarisch in *Abbildung 8* dargestellt, jedoch für keinen der motorischen Tests eine relevante Modellverbesserung im Vergleich zum linearen Modell.

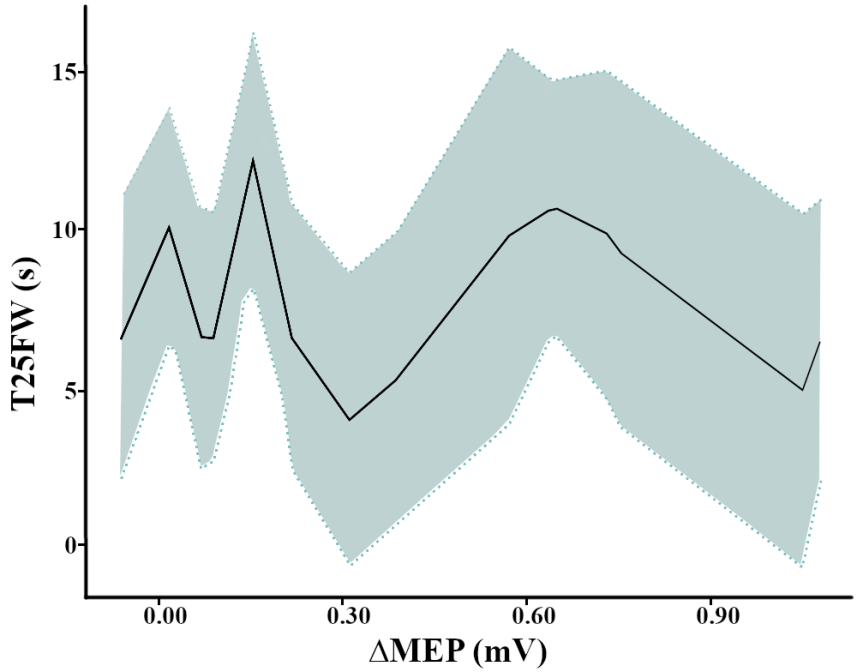


Abb. 8: Darstellung eines GAM am Beispiel des T25FW und der Plastizität (∆MEP)
T25FW = Timed 25-Foot Walk, GAM = generalisiertes additives Modell, s = Sekunden, mV = Millivolt

3.5 Die QPS-induzierte Plastizität in Zusammenhang mit der Motorik unter Einbezug der zentralmotorischen Latenz

Statt die Patient:innen anhand ihres MS-Subtyps einzuteilen, wurden sie im Rahmen explorativer Analysen anhand ihrer zentralmotorischen Latenz in zwei Gruppen separiert: jene mit einer physiologischen (< 24,5 ms) und einer pathologischen (≥ 24,5 ms) Latenzzeit, wobei die zentralmotorische Latenz als Maß für die Integrität der Pyramidenbahn herangezogen wurde.

Diese Unterteilung wurde vorgenommen, um festzustellen, ob die Integrität der Pyramidenbahn den Zusammenhang der Motorik mit der QPS-induzierten Plastizität beeinflusst. Wie aus *Abbildung 9* ersichtlich, zeigte sich beim NHPT für MS-Patient:innen mit einer physiologischen Latenz eine signifikante Korrelation, während diese bei Patient:innen mit pathologischer Latenz nicht bestand. Dieser Nachweis für eine Signifikanz bei Patient:innen mit physiologischer Latenz blieb auch nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Korrektur bestehen.

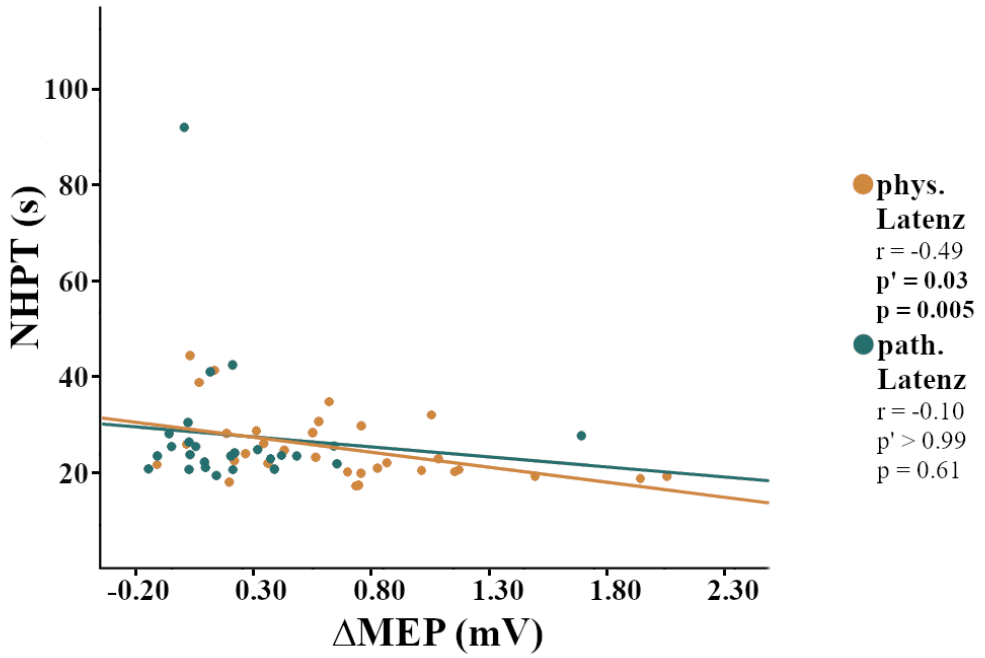


Abb. 9: Korrelation der Plastizität (ΔMEP) und den Ergebnissen des NHPT unter Beachtung der zentralmotorischen Latenz

Anmerkung: p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
r = Korrelationskoeffizient, p = unkorrigierter p-Wert, p‘ = Bonferroni-Holm-korrigierter p-Wert, NHPT = Nine-Hole Peg Test, s = Sekunden, mV = Millivolt

Im Falle des T25FW zeigte sich weder für Patient:innen mit physiologischer, noch für Patient:innen mit pathologischer Latenz ein klarer Zusammenhang der Testergebnisse und der induzierten Plastizität (*siehe Abb. 10*).

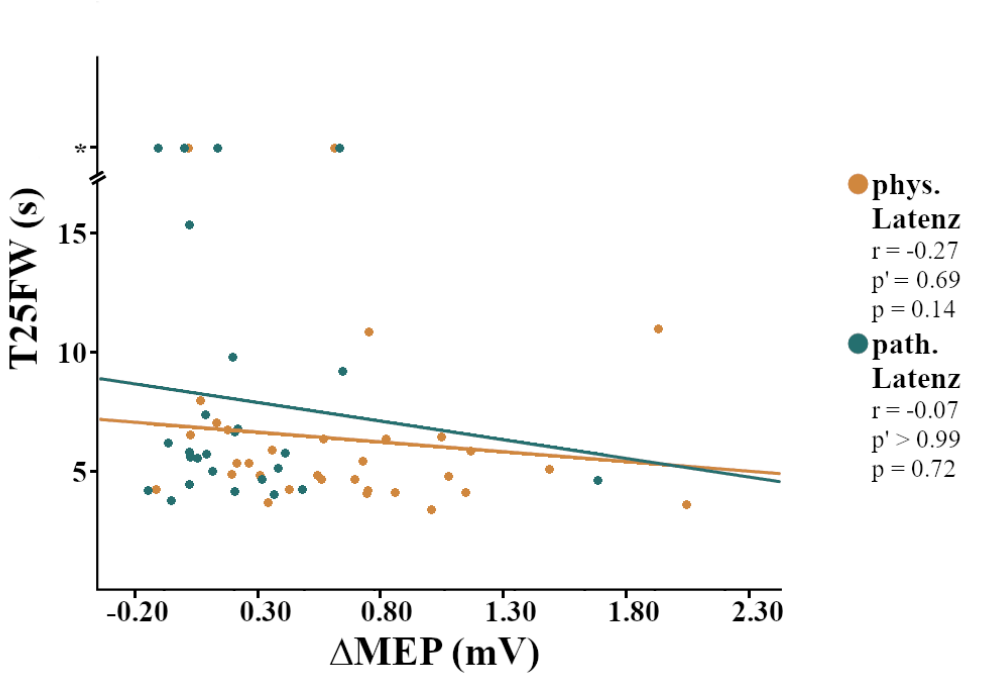


Abb. 10: Korrelation der Plastizität (∆MEP) und den Ergebnissen des T25FW unter Beachtung der zentralmotorischen Latenz

Anmerkung: * = Werte der MS-Patient:innen im Rollstuhl, p-Werte < 0.05 gelten als statistisch signifikant.
r = Korrelationskoeffizient, p = unkorrigierter p-Wert, p‘ = Bonferroni-Holm-korrigierter p-Wert, T25FW = Timed 25-Foot Walk, s = Sekunden, mV = Millivolt

4 Diskussion

Um den Zusammenhang der kortikalen Plastizität und Motorik bei MS-Patient:innen und gesunden Proband:innen zu untersuchen, wurde die Plastizität mittels QPS, einem rTMS-Protokoll, induziert. Die Ergebnisse wurden den Resultaten zweier motorischer Tests, dem T25FW und NHPT, gegenübergestellt. Dabei konnte in keiner der Subgruppen PMS, RRMS und HCs ein eindeutiger Zusammenhang für die Plastizität und Motorik gefunden werden. Als Patient:innen anhand ihrer zentralmotorischen Latenz in zwei Gruppen eingeteilt wurden – physiologische vs. pathologische Latenz – konnte bei den Teilnehmenden mit physiologischer zentralmotorischer Latenz für den NHPT ein Zusammenhang der Plastizität und Motorik nachgewiesen werden, jedoch nicht für den T25FW.

In der nachfolgenden Diskussion werden die Ergebnisse dieser Studie unter Berücksichtigung bereits publizierter Studien betrachtet und eingeordnet. Darüber hinaus wird der Aufbau der Studie und die Wahl der motorischen Tests bzw. des angewandten Plastizität-induzierenden TMS-Protokolls diskutiert.

4.1 Zusammenhang der kortikalen Plastizität und Motorik

Ein Blick in die bisher veröffentlichten Studien, welche sich mit der Induktion von kortikaler Plastizität beschäftigen, zeigt unter anderem, wie diese im Rahmen der MS durch motorische Tätigkeiten wie Fingerbewegungen beeinflusst werden kann (Baione et al., 2020), ihren potenziellen therapeutischen Effekt (Agüera et al., 2020, Houdayer et al., 2015) oder ihren Einfluss auf die Handfunktion bei vorliegender Dysmetrie bei MS-Patient:innen (Koch et al., 2008). Jedoch untersuchte keine der bisher publizierten Studien den Zusammenhang der induzierten Plastizität und den motorischen Fähigkeiten von MS-Patient:innen.

Für Morbus Parkinson liegen im Gegensatz dazu Studien vor, welche die Relation motorischer Symptome und kortikaler Plastizität untersuchen. Moriyasu et al. (2022) konnte hierbei eine negative Korrelation für die QPS-induzierte Plastizität mit u.a. motorischen Symptomen der M. Parkinson-Patient:innen nachweisen, insbesondere für Bradykinesie und Rigor der oberen Extremität. Allerdings ließ

sich die Plastizität im Falle des M. Parkinson aufgrund seiner Pathophysiologie unter Einnahme der dopaminergen medikamentösen Therapie normalisieren (Bagnato et al., 2006). Eine dopaminerge Therapie ist im Fall der MS nicht indiziert, sodass die Erkenntnisse der Studie von Moriyasu et al. (2022) nur begrenzt auf die vorliegende übertragen werden können.

Im Rahmen dieser Untersuchung konnte unter der Voraussetzung einer physiologischen zentralmotorischen Latenz ein Zusammenhang für die Ergebnisse des NHPT nachgewiesen werden, nicht aber für den T25FW.

Im Gegensatz zum T25FW basieren die Ergebnisse des NHPT auf einer linkshemisphärischen Aktivierung, sowie auf der Ausführung der Aufgabe mit der rechten Hand. Die Induktion der Plastizität anhand des QPS-Protokolls erfolgte ebenfalls durch Applikation der Impulse über der linken Hemisphäre und Ableitung der MEPs über die rechte Hand, während zur Durchführung des T25FW möglicherweise auch Regionen wie u.a. das Kleinhirn notwendig sind, deren Lokalisation im Rahmen der Messung nicht mit einbezogen wurden. (Balloff et al., 2023) Das könnte erklären, weshalb für den T25FW keine Korrelation nachgewiesen werden konnte.

Die Tatsache, dass sich die gefundene Assoziation von Plastizität und den Ergebnissen des NHPT nur für Patient:innen zeigte, die eine physiologische zentralmotorische Latenz aufwiesen, d.h. bei Patient:innen mit erhaltener Integrität der kortikospinalen Bahn, wirft die Frage auf, welche Bedeutung diesem Parameter zukommt.

Eine dieser Arbeit übergeordnete Studie zeigte einen Zusammenhang von Plastizität und zentralmotorischer Latenz: Bei MS-Patient:innen mit einer physiologischen Latenz konnten höhere Grade an Plastizität induziert werden (Balloff et al., 2023). Auch List et al. (2013) wies diesen Zusammenhang nach: In seiner Untersuchung bestimmte neben der Dicke des Kortex auch die Integrität der kortikospinalen Bahn, und somit die zentralmotorische Latenz, die kortikale Plastizität.

Folglich scheint die zentralmotorische Latenz im Zusammenhang mit der neuronalen Plastizität ein bedeutender Faktor zu sein, dessen Unversehrtheit in Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als Voraussetzung für einen

Zusammenhang von Motorik und kortikaler Plastizität gewertet werden kann. Da Beeinträchtigungen der Latenz schon in frühen Stadien der Krankheit auftreten können (Pawlitzki et al., 2017), ist eine Einteilung nach physiologischer und pathologischer zentralmotorischer Latenz in TMS-Studien möglicherweise sinnvoller als eine alleinige Einteilung anhand der Verlaufsformen der MS. Denn in frühen Stadien der Krankheit liegt beim Großteil der Betroffenen eine RRMS vor (Confavreux et al., 2000). Dieser Verlaufsform wird im Vergleich zu progredienten Verlaufsformen in Hinblick auf klinische Parameter wie den EDSS oder die Resultate der motorischen Tests, eine geringere Beeinträchtigung zugeschrieben (siehe *Tabelle 2* und *4*). Wird außer Acht gelassen, dass auch in diesem Stadium schon Schädigungen der kortikospinalen Bahn vorliegen, und wird die Einteilung nur anhand der Verlaufsform ohne Beachtung der zentralmotorischen Latenz vorgenommen, könnte das durch die Gruppierung von Patient:innen mit unterschiedlicher Integrität der Pyramidenbahn und somit unterschiedlichem Potenzial induzierbarer Plastizität zum Übersehen möglicher Zusammenhänge führen, wie diese Arbeit zeigt.

Daher scheint es wichtig zu sein, die zentralmotorische Latenz in zukünftigen Studien als Parameter miteinzubeziehen. Denn Einbußen in der Motorik spielen für MS-Patient:innen schon ab dem ersten Jahr der Krankheit eine große Rolle (Kister et al., 2013) und ihr Zusammenhang mit der Plastizität ist nach wie vor ein kaum untersuchtes Feld der Forschung.

4.2 Studie und Patient:innen-/Proband:innenkollektiv

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Daten einer prospektiven Studie. Da es sich hierbei um die erste Studie handelt, welche einen Vergleich zwischen HCs und MS-Patient:innen unterschiedlicher MS-Subtypen in Bezug auf QPS-induzierte Plastizität und Motorik aufstellt, liegen keine Vergleichsdaten hinsichtlich der Größe des zu untersuchenden Kollektivs vor.

Um eine separate Betrachtung unterschiedlicher MS-Subtypen zu gewährleisten, erfolgte eine Unterteilung in RRMS- und PMS-Patient:innen. Von einer weiteren Differenzierung der PMS-Patient:innen in PPMS- und SPMS-Patient:innen wurde abgesehen, um eine aussagekräftige statistische Power bei Analyse der Daten gewährleisten zu können.

Die Entscheidung für dieses Vorgehen lässt sich einerseits mit der erschwerten Rekrutierung von PMS-Patient:innen für die Teilnahme an Studien aufgrund des niedrigen Anteils dieses Subtyps mit 15% (Confavreux et al., 2000), andererseits mit dem vergleichsweise stark beeinträchtigten Gesundheitszustandes dieser Patientengruppe (Lublin et al., 2022, Engelhard et al., 2022) begründen. Dementsprechend richtete sich die Größe der RRMS- und HC-Gruppe aufgrund des durchgeführten Matchings nach Alter, Geschlecht und Bildungsstatus in erster Linie nach der der Größe des PMS-Patientenkollektivs.

Eine spätere Untersuchung, welche die PMS-Patient:innen in eine SPMS- und PPMS-Gruppe teilte, und die Analysen erneut durchführte, konnte zeigen, dass die Zusammenführung zu einer PMS-Gruppe bei den Resultaten zu keinen Abweichungen geführt hat (Balloff et al., 2023).

Die Daten der Arbeit wurden im Rahmen einer Querschnittstudie erhoben und entspringen folglich einer einzelnen Messung. Ein Vergleich von Daten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben worden sind, ist daher nicht möglich. Zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung ist das aber auch nicht notwendig.

Zudem wurden im Rahmen der Studie explorative Analysen durchgeführt, in Rahmen derer Patient:innen entsprechend ihrer zentralmotorischen Latenz eingeteilt wurden. Dadurch konnte eine Korrelation von Motorik und kortikaler Plastizität nachgewiesen werden. Da dieses Ergebnis jedoch auf Analysen explorativer Natur basiert, sollte das Resultat als Hypothese in weiteren Studien überprüft werden.

4.3 Der NHPT und T25FW als Instrument zur Erfassung der Motorik

Der NHPT wird im Review von Feys et al. (2017) als „Goldstandard“ für die Erfassung der Geschicklichkeit und Funktion der oberen Extremität bezeichnet. Weshalb im Rahmen dieser Studie der NHPT und T25FW als Maß für die motorischen Fähigkeiten der Patient- und Proband:innen herangezogen wurde, wird nachgehend erläutert:

Im Falle des NHPT wird die Interrater-Reliabilität mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0.93 (Solari et al., 2005) – 0.98 (Rosti-Otajärvi et al., 2008), seine Intrarater-Reliabilität mit einem ICC von 0.96-0.98 (Solari et al., 2005) bzw. 0.98 (Rosti-Otajärvi et al., 2008) angegeben.

Hervault et al. (2017) gibt hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität des NHPT für den Zeitraum von einer Woche einen ICC von 0.902-0.972 an. Daraus ergibt sich insgesamt eine hohe Reliabilität für den NHPT.

In einigen Studien (Solari et al., 2005, Rosti-Otajärvi et al., 2008) wurden für den NHPT mögliche Übungseffekte, welche bei wiederholter Durchführung zu einer Abweichung vom wahren Ergebnis führen könnten, festgestellt. Solari et al. (2005) zufolge konnte in diesem Zusammenhang beobachtet werden, dass jener Effekt des Lernens nach der vierten Durchführung nachlassen würde, sodass stellenweise vier Durchgänge des NHPT vor der Baseline-Messung empfohlen werden. Dieser Lerneffekt konnte in anderen Studien nicht nachgewiesen werden (Ozakbas et al., 2004, Herren und Radlinger, 2008), sodass im Rahmen der vorliegenden Studie auf Durchläufe vor der Erhebung der Messung verzichtet wurde.

Alternativ zum NHPT werden in Studien andere Tests herangezogen, um die Funktion der oberen Extremität zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür ist der Box-and-Block-Test (BBT), welcher je nach Quelle eine Interrater-Reliabilität mit einem ICC von 0.92-0.97 (Ranjan et al., 2016) bzw. 0.993 (Platz et al., 2005) und eine Intrarater-Reliabilität mit einem ICC von 0.91-0.95 (Ranjan et al., 2016) aufweist. Die Test-Retest-Reliabilität wird von Platz et al. (2005) mit einem ICC von 0.963 angegeben, von Ekstrand et al. (2016) mit einem ICC von 0.85-0.98.

Darüber hinaus gibt es beispielsweise den Fugl-Meyer-Test, bei welchem unter anderem auch die Sensibilität in die Wertung einfließt (Fugl-Meyer et al., 1975) – ein Aspekt, der für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung, welche den Fokus auf die Motorik legt, nicht unmittelbar relevant ist. Der Action Research Arm Test scheint dem BBT hinsichtlich der Reliabilität nicht nachzustehen (Platz et al., 2005), scheint in Bezug auf die Aufgaben im Vergleich zum NHPT jedoch wesentlich mehr und zum Teil komplexere Anforderungen an seine Erfüllung zu stellen (Lyle, 1981).

Ekstrand et al. (2016) untersuchte in Zusammenschau mit dem BBT und dem NHPT auch den sogenannten modifizierten Sollermann Handfunktionstest, welcher im Gegensatz zum BBT, der eher die Grobmotorik testet, wie der NHPT insbesondere das feinmotorische Geschick bewertet. Die Ergebnisse des modifizierten Sollermann Handfunktionstests korrelierten mit jenen des NHPT, sodass dieser am ehesten als Alternative für den NHPT angewandt werden könnte (Ekstrand et al., 2016). Dabei scheint der modifizierte Sollermann Handfunktionstest, welcher sich aus verschiedenen Aufgaben zusammensetzt, die im Alltag eine Rolle spielen, die Funktion der oberen Extremität im alltäglichen Leben besser abzubilden als der NHPT (Ekstrand et al., 2016), allerdings könnten die verschiedenen Aufgaben mit ihren unterschiedlichen Anforderungen an das feinmotorische Geschick der Teilnehmenden auch zu abweichenden Ergebnissen führen, da das Ergebnis des NHPT auf der Durchführung ein und derselben Aufgabe beruht und somit weniger variablen feinmotorischen Einsatz zur Absolvierung fordert. Insgesamt scheint durch die nachgewiesene Korrelation der beiden Tests ein ähnliches Resultat annehmbar zu sein. Von Ekstrand et al. (2016) abgesehen hat zum aktuellen Zeitpunkt keine weitere Arbeitsgruppe den Vergleich der beiden Tests untersucht.

Zusammenfassend zeigen alle der genannten Tests gute Werte in Hinblick auf ihre Zuverlässigkeit zwischen gesunden Proband:innen und Patient:innen zu diskriminieren, sowie hinsichtlich ihrer Test-Retest-Reliabilität und Intra- bzw. Interraterreliabilität. Jedoch zeigt ein Blick in die Forschung, dass vor allem der NHPT häufig in Studien mit MS-Patient:innen angewandt wird. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass er Teil des MSFC ist, welcher international als standardisiertes Mittel eingesetzt wird, um den Grad der körperlichen Beeinträchtigung bei MS-Patient:innen zu bestimmen (Fischer et al., 2001). Durch den häufigen Einsatz in anderen Studien mit MS-Patient:innen liegen für die Ergebnisse des NHPT viele Daten vor, welche zum Vergleich herangezogen werden können.

Im Falle des T25FW liegt die Test-Retest-Reliabilität mit einem ICC von 0.98 ebenfalls im höheren Bereich (Kalinowski et al., 2022). Solari et al. (2005) berichtet für diesen motorischen Test von einer Interrater-Reliabilität mit einem ICC von 0.99 und einer Intrarater-Reliabilität mit einem ICC von 0.98.

Neben dem T25FW gibt es noch weitere Tests, welche die Funktion der unteren Extremität und in erster Linie Gehgeschwindigkeit und -ausdauer testen (Skjerbaek et al., 2023). Bethoux und Bennett (2011) nennen unter anderem den Timed 10-Meter Walk, den 6-Minute Walk Test (6MWT), den 2-Minute Walk Test, sowie den Timed Up and Go Test. All diese Tests weisen laut Chan et al. (2021) eine gute Test-Retest-Reliabilität mit einem ICC ≥ 0.76 auf. Doch insbesondere der sogenannte Six Spot Step Test (SSST) wird in mehreren Studien wiederholt als potenzieller Vorreiter zur Erhebung der Gehfunktion genannt:

Im Gegensatz zu den oben genannten Tests – einschließlich des T25FW – erhebt der SSST im Rahmen von eigenen Kategorien weitere Aspekte, die mit der Gehfunktion zusammenhängen, wie etwa Balance und Koordination (Nieuwenhuis et al., 2006). Darüber hinaus soll der Bodeneffekt des SSST im Vergleich zum T25FW geringer ausgeprägt sein (Nieuwenhuis et al., 2006), ebenso soll der SSST auch eine hohe Test-Retest-Reliabilität aufweisen (Callesen et al., 2019). Skjerbaek et al. (2023) stellte in einer Untersuchung mit MS-Patient:innen den SSST dem T25FW und 6MWT gegenüber und beschrieb, dass der SSST im Vergleich besser geeignet sein könnte, um die Gehfunktion bei MS-Patient:innen zu testen. Auch Studien an Patient:innen mit anderen Krankheiten testeten in den letzten Jahren vermehrt den SSST als Maß für die Gehfunktion (Reguera-Garcia et al., 2021, Brincks et al., 2023), Kreutzfeld et al. (2017) kam zum Entschluss, dass dieser bei Patient:innen mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyneuropathie gegebenenfalls sogar geeigneter als der T25FW sei. Auch für MS-Patient:innen liegen vereinzelt ähnliche Ergebnisse vor, so soll der SSST beispielsweise besser zwischen den verschiedenen Subtypen der MS diskriminieren und Daten zur Verfügung stellen können, die durch den T25FW nicht erhoben werden können – beispielsweise das Risiko der Patient:innen zu stürzen (Sandroff et al., 2015). Nieuwenhuis et al. (2006) bezeichnete den SSST sogar als mögliche Alternative zum T25FW im MSFC. Dennoch bleibt der T25FW bis heute Bestandteil des MSFC und findet sich häufig als Test der Wahl in Studien mit MS-Patient:innen wieder. Motl et al. (2017) zufolge könnte es sich im Rahmen groß angelegter Studien beim T25FW sogar um den besten Test zur Erfassung der Gehfunktion bei MS-Patient:innen handeln.

Insgesamt erweckt die Entwicklung der letzten Jahre den Eindruck, dass der T25FW möglicherweise zukünftig vom SSST abgelöst werden könnte, sobald Faktoren wie z.B. die Responsivität (Pommerich et al., 2022) und die Validität des Tests weiter untersucht wurden (Kreutzfeld et al., 2017). Bis dahin scheint der T25FW der Test der Wahl zu sein, um die Funktion der unteren Extremität zu erheben. Allerdings haben die aufgeführten Tests alle gemeinsam, von Patient:innen im Rollstuhl nicht durchgeführt werden zu können. Die Problematik dahinter wird nachfolgend näher erläutert.

Für Patient:innen, die im Rollstuhl saßen, wurde für die Datenanalyse des T25FW ein Wert mathematisch bestimmt, da die Patient:innen den Tests nicht durchführen konnten. Dieser angenommene Wert setzte sich aus dem erhobenen Maximum innerhalb der MS-Kohorte + 1,645 Standardabweichungen zusammen, sodass der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% abgebildet werden konnte. Es konnten zum aktuellen Zeitpunkt keine vergleichbaren Studien gefunden werden, welche in Hinblick auf dieses Vorgehen als Orientierung herangezogen hätten werden können. MS-Patient:innen im Rollstuhl nicht in der Auswertung von Tests zur Gehfunktion miteinzubeziehen scheint einerseits nachvollziehbar zu sein, da diese Patient:innen nicht in der Lage sind, den Test durchzuführen, andererseits wird so nicht das gesamte Spektrum an Patient:innen abgebildet, was zur Folge hat, dass Daten von tendenziell schwer betroffenen Patient:innen in den Analysen der Studien fehlen. Das Resultat ist, dass zu diesen Patient:innen keine Aussagen getroffen werden können, wenn keine Daten vorliegen oder angenommen werden. Um das zu vermeiden und auch die Stichprobengröße und folglich die statistische Aussagekraft nicht zu verringern, wurde das beschriebene Vorgehen gewählt.

Eine alternative Möglichkeit und, soweit ersichtlich, in der Literatur bisher noch nicht aufgegriffene Idee, um die Funktion der unteren Extremität von Patient:innen im Rollstuhl zu erheben, wäre eine Ergänzung der Tests zur Gehfunktion um Faktoren, welche nicht voraussetzen, dass Patient:innen in der Lage sind, zu gehen, sondern auch mögliche Restfunktionen wie Muskelaktivität, Kraftgrade, etc. berücksichtigen.

Die Ergebnisse der Subgruppen in beiden motorischen Tests entsprechen jenen aus bereits vorausgegangenen Untersuchungen: Wie auch in dieser Studie

berichtet Kalinowski et al. (2022) von einer schnelleren Durchführung des T25FW der RRMS-Patient:innen im Vergleich zu PMS-Patient:innen. Einarsson et al. (2006) zeigte ebenso, dass der NHPT von RRMS-Patient:innen schneller durchgeführt wird als von PMS-Patient:innen.

Auch im Vergleich der MS-Patient:innen mit HCs konnte ein signifikanter Unterschied bei der Durchführung des T25FW (Helmlinger et al., 2024) und des NHPT (Lamers et al., 2013, Benedict et al., 2016) zugunsten der HCs nachgewiesen werden. Für den Vergleich mit den Daten der vorliegenden Studie siehe *Tabelle 4*. Zusammenfassend treffen die Beobachtungen aus den oben genannten Studien mit jenen der vorliegenden Studie überein.

4.4 Die QPS als TMS-Protokoll zur Induktion von kortikaler Plastizität

Die Beobachtung, dass neben der Frequenz weitere Faktoren, wie die Anzahl der Stimuli pro Burst, einen Einfluss auf das Resultat der Stimulation haben (Nakao et al., 2004), führte zur Entwicklung von verschiedenen TMS-Protokollen.

Zu ihnen zählen unter anderem die TBS (Huang et al., 2005) und QPS (Hamada et al., 2007). Die TBS kennzeichnet sich durch die Abgabe von 3 TMS-Pulsen in einer Frequenz von 50 Hz und einer Wiederholung alle 200 ms (Huang et al., 2005). Sie weist eine Ansprechrate von 43 (López-Alonso et al., 2014) – 73 (Hinder et al., 2014) % auf. Im Gegensatz zur TBS fällt die Ansprechrate der QPS-5 mit 60 (Simeoni et al., 2016) – 80 (Nakamura et al., 2016) % höher aus. Des Weiteren konnte Tiksnadi et al. (2020) zeigen, dass die QPS im direkten Vergleich mit der TBS ein höheres Maß, sowie eine stabilere kortikale Plastizität im Bereich des primärmotorischen Kortex induziert, und wies ebenfalls nach, dass die Ansprechrate der QPS-5 höher ausfällt als die der intermittierenden TBS.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Studien, welche die QPS favorisieren, auf eine einzelne Arbeitsgruppe zurückzuführen sind.

Ein weiteres TMS-Protokoll, welches eine Induktion von Plastizität erlaubt, ist die sogenannte *paired pulse stimulation* (PPS) (Thickbroom et al., 2006). Sie bewirkte in einer Untersuchung von Hamada et al. (2007) ähnlich wie die QPS

Veränderungen der nervalen Erregbarkeit, jedoch blieben die Effekte der QPS länger bestehen als jene der PPS. Wiratmann et al. (2022) konnte nachweisen, dass die Kombination eines weiteren Protokolls, der *paired associative stimulation*, und QPS bei der Induktion von LTD-ähnlicher Plastizität zu besseren Ergebnissen führen kann als die Anwendung der QPS allein. Für die LTP-ähnliche Plastizität wurde, nach aktuellem Wissensstand, keine derartige Untersuchung durchgeführt.

Insgesamt zeigt sich, dass eine Vielzahl an TMS-Protokollen zur Induktion von Plastizität vorliegt. In vielen Fällen wurden jedoch keine Untersuchungen, welche einen Vergleich der verschiedenen Protokolle ziehen, durchgeführt. Obwohl die QPS eine eher neuere Methode ist, scheint diese nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft den anderen, sofern untersucht, überlegen zu sein (Tiksnadi et al., 2020). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die QPS zur Induktion kortikaler Plastizität herangezogen. Dennoch sind weitere Untersuchungen wichtig, insbesondere auch von voneinander unabhängigen Arbeitsgruppen, um die potenzielle Überlegenheit der QPS mit weiteren Daten festigen zu können.

4.5 Die TMS-Parameter der untersuchten Subgruppen im Vergleich

Die im Rahmen der TMS erhobenen motorischen Schwellenwerte RMT und AMT fallen bei dem untersuchten Kollektiv im Falle der MS-Patient:innen signifikant höher aus als die der HCs. Dazu zeigen vorausgegangene Studien unterschiedliche Ergebnisse: Während Neva et al. (2016) bei der Untersuchung von u.a. motorischen Schwellenwerten bei RRMS-Patient:innen und HCs signifikant höhere Werte für die RMT und AMT bei RRMS-Patient:innen berichtete, stellte Vucic et al. (2012) die Daten von SPMS-Patient:innen jenen von RRMS-Patient:innen und HCs gegenüber und konnte dabei zwar eine signifikant höhere RMT für die SPMS-Patient:innen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen HCs und RRMS-Patient:innen beobachten.

Das Review von Snow et al. (2019) bietet diesbezüglich einen guten Überblick: Snow et al. (2019) zufolge wurde die RMT in 15 Studien erhoben, wovon fünf Studien zeigten, dass der motorische Schwellenwert bei HCs niedriger ausfällt als

bei MS-Patient:innen. In Hinblick auf die Ergebnisse der AMT legt Snow et al. (2019) drei Studien dar, von denen eine Studie niedrigere Werte für HCs im Vergleich zu MS-Patient:innen aufzeigt.

Eine ähnliche Divergenz ergibt sich bei Betrachtung der MEP Latenz: Aus dem vorliegenden Kollektiv ergibt sich eine signifikant höhere MEP Latenz für PMS-Patient:innen im Vergleich zu RRMS-Patient:innen und HCs. Snow et al. (2019) nennt neun Studien, die beim Vergleich von MS-Patient:innen und HCs zum selben Fazit gelangen, jedoch konnten auch sieben Studien keine erhöhte MEP-Latenzzeit für MS-Patient:innen nachweisen.

Ursächlich für diese verschiedenen Ergebnisse könnten unterschiedliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien sein, ebenso wichtig ist die Anzahl der betrachteten Teilnehmenden. Angesichts der kontinuierlichen Anpassung der Kriterien der Verlaufsformen sind Studien aus verschiedenen Jahren ggfs. nicht zwangsläufig vergleichbar, da unterschiedliche Versionen der McDonald-Kriterien herangezogen wurden, um Patient:innen gewissen MS-Subtypen zuzuordnen. Hinzu kommt die bereits oben erwähnte Vielzahl möglicher Plastizität-induzierender Protokolle, welche ggfs. ebenso Einfluss auf das Ausmaß der induzierten Plastizität hat. Aus den genannten Gründen ist die Vergleichbarkeit teilweise eingeschränkt. Umso wichtiger scheinen weiterreichende Untersuchungen hinsichtlich der unterschiedlichen TMS-Protokolle, sowie Ein- bzw. Ausschlusskriterien zu sein, um durch ein möglichst einheitliches Vorgehen ein besseres Maß an Vergleichbarkeit zu erreichen.

4.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Relevanz der zentralmotorischen Latenz für die QPS-induzierte Plastizität und deren Zusammenhang mit klinischen Fertigkeiten der MS-Patient:innen wie der Motorik. Eine physiologische Latenz als Voraussetzung für diesen Zusammenhang scheint anhand der vorliegenden Daten von höherer Relevanz zu sein als die Differenzierung der Patient:innen in ihre Subgruppen. Dass eine physiologische Latenz und damit eine intakte Pyramidenbahn Voraussetzung für den Zusammenhang der Plastizität und Motorik bei MS-Patient:innen ist, spiegelt sich

auch für den Vergleich von Plastizität und Kognition bei MS-Patient:innen wider (Balloff et al., 2023).

Es sind weitere Studien notwendig, um die Relevanz der zentralmotorischen Latenz als Voraussetzung für die Korrelation von TMS und klinischen Outcomes zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

Agüera, E., Caballero-Villarraso, J., Feijóo, M., Escribano, B.M., Bahamonde, M.C., Conde, C., Galván, A., Túnez, I., 2020. Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Neurocognition and Oxidative Stress in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Case Report. Front. Neurol. 11, 817. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00817

Ahmadpanah, M., Amini, S., Mazdeh, M., Haghighi, M., Soltanian, A., Jahangard, L., Keshavarzi, A., Brand, S., 2023. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Add-On Therapy to a Standard Treatment in Individuals with Multiple Sclerosis and Concomitant Symptoms of Depression—Results from a Randomized Clinical Trial and Pilot Study. JCM 12, 2525. https://doi.org/10.3390/jcm12072525

Bagnato, S., Agostino, R., Modugno, N., Quartarone, A., Berardelli, A., 2006. Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. Mov Disord. 21, 639–645. https://doi.org/10.1002/mds.20778

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, 101494. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101494

Balloff, C., Albrecht, P., Stucke, A.-S., Scala, L., Novello, S., Hartmann, C.J., Meuth, S.G., Schnitzler, A., Penner, I.-K., Groiss, S.J., 2023. The importance of pyramidal tract integrity for cortical plasticity and related functionality in patients with multiple sclerosis. Front. Neurol. 14, 1266225. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1266225

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. https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.007

Barkhof, F., 2002. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited: Current Opinion in Neurology 15, 239–245. https://doi.org/10.1097/00019052-200206000-00003

Battaglia, M.A., Bezzini, D., Cecchini, I., Cordioli, C., Fiorentino, F., Manacorda, T., Nica, M., Ponzio, M., Ritrovato, D., Vassallo, C., Patti, F., 2022. Patients with multiple sclerosis: a burden and cost of illness study. J Neurol 269, 5127–5135. https://doi.org/10.1007/s00415-022-11169-w

Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P.A., Tzoulaki, I., 2015. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of

systematic reviews and meta-analyses. The Lancet Neurology 14, 263–273. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4

Benedict, R.H., Drake, A.S., Irwin, L.N., Frndak, S.E., Kunker, K.A., Khan, A.L., Kordovski, V.M., Motl, R.W., Weinstock-Guttman, B., 2016. Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. Mult Scler 22, 1874–1882. https://doi.org/10.1177/1352458516633517

Bethoux, F., Bennett, S., 2011. Evaluating Walking in Patients with Multiple Sclerosis. International Journal of MS Care 13, 4–14. https://doi.org/10.7224/1537-2073-13.1.4

Brincks, J., Johnsen, E.L., Callesen, J., 2023. A study of the reliability and validity of the Six-Spot Step Test Cognitive in ambulatory persons with Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders 111, 105412. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105412

Brochet, B., Deloire, M., Germain, C., Ouallet, J., Wittkop, L., Dulau, C., Perez, P., Thevenot, F., De Sèze, J., Zéphir, H., Vermersch, P., Pittion, S., Debouverie, M., Laplaud, D., Clavelou, P., Ruet, A., 2020. Double blind, randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis. J of Clinical Apheresis 35, 281–289. https://doi.org/10.1002/jca.21788

Brownlee, W.J., Hardy, T.A., Fazekas, F., Miller, D.H., 2017. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet 389, 1336–1346. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X

Brys, M., Fox, M.D., Agarwal, S., Biagioni, M., Dacpano, G., Kumar, P., Pirraglia, E., Chen, R., Wu, A., Fernandez, H., Shukla, A.W., Lou, J.-S., Gray, Z., Simon, D.K., Di Rocco, A., Pascual-Leone, A., 2016. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: A randomized trial. Neurology 87, 1907–1915. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003279

Bsteh, G., Ehling, R., Lutterotti, A., Hegen, H., Di Pauli, F., Auer, M., Deisenhammer, F., Reindl, M., Berger, T., 2016. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. PLoS ONE 11, e0158978. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158978

Callesen, J., Richter, C., Kristensen, C., Sunesen, I., Næsby, M., Dalgas, U., Skjerbæk, A.G., 2019. Test–retest agreement and reliability of the Six Spot Step Test in persons with multiple sclerosis. Mult Scler 25, 286–294. https://doi.org/10.1177/1352458517745725

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, 1045–1050. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62

Centonze, D., Muzio, L., Rossi, S., Cavasinni, F., De Chiara, V., Bergami, A., Musella, A., D'Amelio, M., Cavallucci, V., Martorana, A., Bergamaschi, A., Cencioni, M.T., Diamantini, A., Butti, E., Comi, G., Bernardi, G., Cecconi, F., Battistini, L., Furlan, R., Martino, G., 2009. Inflammation Triggers Synaptic Alteration and Degeneration in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J. Neurosci. 29, 3442–3452. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5804-08.2009

Chail, A., Saini, R., Bhat, P., Srivastava, K., Chauhan, V., 2018. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. Ind Psychiatry J 27, 172. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18

Chalmer, T.A., Baggesen, L.M., Nørgaard, M., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sorensen, P.S., the Danish Multiple Sclerosis Group, 2018. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. Euro J of Neurology 25, 1262. https://doi.org/10.1111/ene.13692

Chan, W.L., Chan, H.L., Chen, K.M., Fan, H.L., Lai, W.C., Yu, S.W., 2021. Reliability and validity of walk tests for older adults with dementia: A systematic review. Alzheimer's & Dementia 17, e050371. https://doi.org/10.1002/alz.050371

Chung, K.K., Altmann, D., Barkhof, F., Miszkiel, K., Brex, P.A., O'Riordan, J., Ebner, M., Prados, F., Cardoso, M.J., Vercauteren, T., Ourselin, S., Thompson, A., Ciccarelli, O., Chard, D.T., 2020. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. Annals of Neurology 87, 63–74. https://doi.org/10.1002/ana.25637

Confavreux, C., Aimard, G., Devic, M., 1980. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 103, 281–300. https://doi.org/10.1093/brain/103.2.281

Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., Adeleine, P., 2000. Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 343, 1430–1438. https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001

Cree, B.A.C., Gourraud, P.-A., Oksenberg, J.R., Bevan, C., Crabtree-Hartman, E., Gelfand, J.M., Goodin, D.S., Graves, J., Green, A.J., Mowry, E., Okuda, D.T., Pelletier, D., Von Büdingen, H. -Christian, Zamvil, S.S., Agrawal, A., Caillier, S., Ciocca, C., Gomez, R., Kanner, R., Lincoln, R., Lizee, A., Qualley, P., Santaniello, A., Suleiman, L., Bucci, M., Panara, V., Papinutto, N., Stern, W.A., Zhu, A.H., Cutter, G.R., Baranzini, S., Henry, R.G., Hauser, S.L., 2016. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Annals of Neurology 80, 499–510. https://doi.org/10.1002/ana.24747

Cutter, G.R., 1999. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 122, 871–882. https://doi.org/10.1093/brain/122.5.871

De Benedittis, G., Lorenzetti, A., Sina, C., Bernasconi, V., 1995. Magnetic Resonance Imaging in Migraine and Tension-Type Headache. Headache 35, 264–268. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3505264.x

Dorst, J., Fangerau, T., Taranu, D., Eichele, P., Dreyhaupt, J., Michels, S., Schuster, J., Ludolph, A.C., Senel, M., Tumani, H., 2019. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. EClinicalMedicine 16, 98–106. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.017

Durelli, L., Cocito, D., Riccio, A., Barile, C., Bergamasco, B., Baggio, G.F., Perla, F., Delsedime, M., Gusmaroli, G., Bergamini, L., 1986. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: Clinical-immunologic correlations. Neurology 36, 238–238. https://doi.org/10.1212/WNL.36.2.238

Einarsson, U., Gottberg, K., Von Koch, L., Fredrikson, S., Ytterberg, C., Jin, Y.P., Andersson, M., Holmqvist, L.W., 2006. Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. Mult Scler 12, 340–353. https://doi.org/10.1191/135248506ms1259oa

Ekstrand, E., Lexell, J., Brogårdh, C., 2016. Test−Retest Reliability and Convergent Validity of Three Manual Dexterity Measures in Persons With Chronic Stroke. PM&R 8, 935–943. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.02.014

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 Neurol Belg 116, 145–150. https://doi.org/10.1007/s13760-015-0540-y

Engelhard, J., Oleske, D.M., Schmitting, S., Wells, K.E., Talapala, S., Barbato, L.M., 2022. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. Multiple Sclerosis and Related Disorders 57, 103326. https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103326

Faissner, S., Nikolayczik, J., Chan, A., Hellwig, K., Gold, R., Yoon, M.-S., Haghikia, A., 2016. Plasmapheresis and immunoadsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. J Neurol 263, 1092–1098. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8105-4

Feys, P., Lamers, I., Francis, G., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L.D., Rudick, R., Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium, 2017. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. Mult Scler 23, 711–720. https://doi.org/10.1177/1352458517690824

Fischer, J.S., Jak, A.J., Kniker, J.E., Rudick, R.A., Cutter, G., (2001) The Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Administration and scoring manual. National Multiple Sclerosis Society. Online: http://main.nationalmssociety.org/docs/HOM/MSFC_Manual_and_Forms.pdf (abgerufen am 05.09.2025)

Fuchs, E., Flügge, G., 2014. Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. Neural Plasticity 2014, 1–10. https://doi.org/10.1155/2014/541870

Fugl-Meyer, A.R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., Steglind, S., 1975. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med 7, 13–31.

Grzegorski, T., Losy, J., 2019. Multiple sclerosis – the remarkable story of a baffling disease. Reviews in the Neurosciences 30, 511–526. https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0074

Hamada, M., Hanajima, R., Terao, 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. Clinical Neurophysiology 118, 2672–2682. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.062

Hamada, M., Terao, 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. The Journal of Physiology 586, 3927–3947. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152793

Hauser, S.L., Cree, B.A.C., 2020. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. The American Journal of Medicine 133, 1380-1390.e2. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049

Helmlinger, B., Pinter, D., Hechenberger, S., Bachmaier, G., Khalil, M., Heschl, B., Damulina, A., Pichler, A., Enzinger, C., 2024. Evaluation of the T25FW in minimally disabled people with multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 462, 123073. https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.123073

Hemmer B., Gehring K. et al., 2024. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 07.08.2025)

Herren, K., Radlinger, L., 2008. Aussagekraft zweier Versionen des Nine-hole-peg-Tests bei Patienten nach Schlaganfall. physioscience 4, 60–64. https://doi.org/10.1055/s-2008-1027161

Hervault, M., Balto, J.M., Hubbard, E.A., Motl, R.W., 2017. Reliability, precision, and clinically important change of the Nine-Hole Peg Test in individuals with multiple sclerosis. International Journal of Rehabilitation Research 40, 91–93. https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000209

Hinder, M.R., Goss, E.L., Fujiyama, H., Canty, A.J., Garry, M.I., Rodger, J., Summers, J.J., 2014. Inter- and Intra-individual Variability Following Intermittent Theta Burst Stimulation: Implications for Rehabilitation and Recovery. Brain Stimulation 7, 365–371. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.004

Houdayer, E., Comi, G., Leocani, L., 2015. The Neurophysiologist Perspective into MS Plasticity. Front. Neurol. 6. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00193

Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. Neuron 45, 201–206. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033

Janicak, P., Dokucu, M.E., 2015. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. NDT 11, 1549-1560. https://doi.org/10.2147/NDT.S67477

Jiang, Y., Guo, Z., McClure, M.A., He, L., Mu, Q., 2020. Effect of rTMS on Parkinson's cognitive function: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 20, 377. https://doi.org/10.1186/s12883-020-01953-4

Julian, L.J., Vella, L., Vollmer, T., Hadjimichael, O., Mohr, D.C., 2008. Employment in multiple sclerosis: Exiting and re-entering the work force. J Neurol 255, 1354–1360. https://doi.org/10.1007/s00415-008-0910-y

Kalinowski, A., Cutter, G., Bozinov, N., Hinman, J.A., Hittle, M., Motl, R., Odden, M., Nelson, L.M., 2022. The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. Mult Scler 28, 289–299. https://doi.org/10.1177/13524585211017013

Kavaliunas, A., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Ramanujam, R., Agholme, J., Hedström, A.K., Beiki, O., Glaser, A., Hillert, J., 2017. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Mult Scler 23, 1233–1240. https://doi.org/10.1177/1352458516675039

Kim, S.S., Richman, D.P., Johnson, W.O., Hald, J.K., Agius, M.A., 2014. Limited utility of current MRI criteria for distinguishing multiple sclerosis from common mimickers: primary and secondary CNS vasculitis, lupus and Sjogren's syndrome. Mult Scler 20, 57–63. https://doi.org/10.1177/1352458513491329

Kingwell, E., Van Der Kop, M., Zhao, Y., Shirani, A., Zhu, F., Oger, J., Tremlett, H., 2012. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83, 61–66. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300616

Kister, I., Bacon, T.E., Chamot, E., Salter, A.R., Cutter, G.R., Kalina, J.T., Herbert, J., 2013. Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. International Journal of MS Care 15, 146–156. https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-053

Klomjai, W., Katz, R., Lackmy-Vallée, A., 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 58, 208–213. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005

Koch, G., Rossi, S., Prosperetti, C., Codecà, C., Monteleone, F., Petrosini, L., Bernardi, G., Centonze, D., 2008. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. Mult Scler 14, 995–998. https://doi.org/10.1177/1352458508088710

Köhler, W., Hoffmann, F.A., 2022. Klinik, in: Schmidt, R.M., Hoffmann, F.A., Faiss, J.H., Köhler, W., Zettl, U.K. (Eds.), Multiple Sklerose. Elsevier, München, pp. 56–63.

Kreutzfeldt, M., Jensen, H.B., Ravnborg, M., Markvardsen, L.H., Andersen, H., Sindrup, S.H., 2017. The six-spot-step test – a new method for monitoring walking ability in patients with chronic inflammatory polyneuropathy. J Peripheral Nervous Sys 22, 131–138. https://doi.org/10.1111/jns.12210

Ksiazek-Winiarek, D.J., Szpakowski, P., Glabinski, A., 2015. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. Neural Plasticity 2015, 1–11. https://doi.org/10.1155/2015/307175

Lamers, I., Kerkhofs, L., Raats, J., Kos, D., Van Wijmeersch, B., Feys, P., 2013. Perceived and actual arm performance in multiple sclerosis: relationship with clinical tests according to hand dominance. Mult Scler 19, 1341–1348. https://doi.org/10.1177/1352458513475832

Lang, N., Siebner, H.R., 2007. Repetitive transkranielle Magnetstimulation, in: Siebner, H.R., Ziemann, U. (Eds.), Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Springer, Heidelberg, pp. 499–511.

LaRocca, N.G., 2011. Impact of Walking Impairment in Multiple Sclerosis: Perspectives of Patients and Care Partners. The Patient: Patient-Centered Outcomes Research 4, 189–201. https://doi.org/10.2165/11591150-000000000-00000

Le Page, E., Veillard, D., Laplaud, D.A., Hamonic, S., Wardi, R., Lebrun, C., Zagnoli, F., Wiertlewski, S., Deburghgraeve, V., Coustans, M., Edan, G., 2015. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet 386, 974–981. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0

Lehmann, A.I., Rodgers, S., Kamm, C.P., Mettler, M., Steinemann, N., Ajdacic-Gross, V., Kaufmann, M., Kesselring, J., Calabrese, P., Salmen, A., Gobbi, C., Zecca, C., Bauer, G.F., Von Wyl, V., 2020. Factors associated with employment and expected work retention among persons with multiple sclerosis: findings of a cross-sectional citizen science study. J Neurol 267, 3069–3082. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09973-3

Leibowitz, U., Kahana, E., Alter, M., 1969. Survival and death in multiple sclerosis. Brain 92, 115–130. https://doi.org/10.1093/brain/92.1.115

León-Ruiz, M., Sospedra, M., Arce Arce, S., Tejeiro-Martínez, J., Benito-León, J., 2022. Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. Neurología (English Edition) 37, 199–215. https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.05.004

List, J., Kübke, J.C., Lindenberg, R., Külzow, N., Kerti, L., Witte, V., Flöel, A., 2013. Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. NeuroImage 83, 809–816. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.033

López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., Fernández-del-Olmo, M., 2014. Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. Brain Stimulation 7, 372–380. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004

Lublin, F.D., Häring, D.A., Ganjgahi, H., Ocampo, A., Hatami, F., Čuklina, J., Aarden, P., Dahlke, F., Arnold, D.L., Wiendl, H., Chitnis, T., Nichols, T.E., Kieseier, B.C., Bermel, R.A., 2022. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain 145, 3147–3161. https://doi.org/10.1093/brain/awac016

Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., Cutter, G.R., Sørensen, P.S., Thompson, A.J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban, X., O'Connor, P.W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stüve, O., Waubant, E., Polman, C.H., 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 83, 278–286. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560

Lublin, F.D., Reingold, S.C., National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*, 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology 46, 907–911. https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907

Lunde, H.M.B., Assmus, J., Myhr, K.-M., Bø, L., Grytten, N., 2017. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 88, 621–625. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238

Lyle, R.C., 1981. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research: International Journal of Rehabilitation Research 4, 483–492. https://doi.org/10.1097/00004356-198112000-00001

Mandolesi, G., Musella, A., Gentile, A., Grasselli, G., Haji, N., Sepman, H., Fresegna, D., Bullitta, S., De Vito, F., Musumeci, G., Di Sanza, C., Strata, P., Centonze, D., 2013. Interleukin-1 Alters Glutamate Transmission at Purkinje Cell Synapses in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. Journal of Neuroscience 33, 12105–12121. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5369-12.2013

Mateos-Aparicio, P., Rodríguez-Moreno, A., 2019. The Impact of Studying Brain Plasticity. Front. Cell. Neurosci. 13, 66. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., Van Den Noort, S., Weinshenker, B.Y., Wolinsky,

J.S., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Annals of Neurology 50, 121–127. https://doi.org/10.1002/ana.1032

Midaglia, L., Sastre-Garriga, J., Pappolla, A., Quibus, L., Carvajal, R., Vidal-Jordana, A., Arrambide, G., Río, J., Comabella, M., Nos, C., Castilló, J., Galan, I., Rodríguez-Acevedo, B., Auger, C., Tintoré, M., Montalban, X., Rovira, À., 2021. The frequency and characteristics of MS misdiagnosis in patients referred to the multiple sclerosis centre of Catalonia. Mult Scler 27, 913–921. https://doi.org/10.1177/1352458520988148

Miller, D., Weinshenker, B., Filippi, M., Banwell, B., Cohen, J., Freedman, M., Galetta, S., Hutchinson, M., Johnson, R., Kappos, L., Kira, J., Lublin, F., McFarland, H., Montalban, X., Panitch, H., Richert, J., Reingold, S., Polman, C., 2008. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler 14, 1157–1174. https://doi.org/10.1177/1352458508096878

Milligan, N.M., Newcombe, R., Compston, D.A., 1987. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 50, 511–516. https://doi.org/10.1136/jnnp.50.5.511

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, 451–457. https://doi.org/10.1177/1352458513512541

Moriyasu, S., Shimizu, T., Honda, M., Ugawa, Y., Hanajima, R., 2022. Motor cortical plasticity and its correlation with motor symptoms in Parkinson's disease. eNeurologicalSci 29, 100422. https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100422

Motl, R.W., Cohen, J.A., Benedict, R., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L.D., Rudick, R., Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium, 2017. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler 23, 704–710. https://doi.org/10.1177/1352458517690823

Nakamura, K., Groiss, S.J., Hamada, M., Enomoto, H., Kadowaki, S., Abe, M., Murakami, T., Wiratman, W., Chang, F., Kobayashi, S., Hanajima, R., Terao, Y., Ugawa, Y., 2016. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. Brain Stimulation 9, 859–866. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.008

Nakao, K., Matsuyama, K., Matsuki, N., Ikegaya, Y., 2004. Amygdala stimulation modulates hippocampal synaptic plasticity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 14270–14275. https://doi.org/10.1073/pnas.0405709101

Neva, J.L., Lakhani, B., Brown, K.E., Wadden, K.P., Mang, C.S., Ledwell, N.H.M., 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. Behavioural Brain Research 297, 187–195. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.015

Nieuwenhuis, M.M., Van Tongeren, H., Sørensen, P.S., Ravnborg, M., 2006. The Six Spot Step Test: a new measurement for walking ability in multiple sclerosis. Mult Scler 12, 495–500. https://doi.org/10.1191/1352458506ms1293oa

Okuda, D.T., Mowry, E.M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S.E., Goodin, D.S., Hauser, S.L., Pelletier, D., 2009. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. Neurology 72, 800–805. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a

Ozakbas, S., Cagiran, I., Ormeci, B., Idiman, E., 2004. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 218, 3–7. https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.09.015

Pantano, P., Mainero, C., Caramia, F., 2006. Functional Brain Reorganization in Multiple Sclerosis: Evidence from fMRI Studies. Journal of Neuroimaging 16, 104–114. https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00029.x

Patti, F., Vila, C., 2014. Symptoms, Prevalence and Impact of Multiple Sclerosis in Younger Patients: A Multinational Survey. Neuroepidemiology 42, 211–218. https://doi.org/10.1159/000360423

Pawlitzki, M., Neumann, J., Kaufmann, J., Heidel, J., Stadler, E., Sweeney-Reed, C., Sailer, M., Schreiber, S., 2017. Loss of corticospinal tract integrity in early MS disease stages. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 4, e399. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000399

Penner, I., 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, 1509–1517. https://doi.org/10.1177/1352458509348519

Platz, T., Pinkowski, C., Van Wijck, F., Kim, I.-H., Di Bella, P., Johnson, G., 2005. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. Clin Rehabil 19, 404–411. https://doi.org/10.1191/0269215505cr832oa

Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology 69, 292–302. https://doi.org/10.1002/ana.22366

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." Annals of Neurology 58, 840–846. https://doi.org/10.1002/ana.20703

Pommerich, U.M., Brincks, J., Skjerbæk, A.G., Dalgas, U., 2022. The subjective minimal important change for the Six Spot Step Test in people with multiple sclerosis - The Danish MS Hospitals Rehabilitation study. Acta Neurol Belg 122, 893–901. https://doi.org/10.1007/s13760-022-01991-4

Portaccio, E., Betti, M., De Meo, E., Addazio, I., Pastò, L., Razzolini, L., Totaro, R., Spitaleri, D., Lugaresi, A., Cocco, E., Onofrj, M., Di Palma, F., Patti, F., Maimone, D., Valentino, P., Torri Clerici, V., Protti, A., Ferraro, D., Lus, G., Maniscalco, G.T., Brescia Morra, V., Salemi, G., Granella, F., Pesci, I., Bergamaschi, R., Aguglia, U., Vianello, M., Simone, M., Lepore, V., Iaffaldano, P., Comi, G., Filippi, M., Trojano, M., Amato, M.P., the Italian Multiple Sclerosis Register, 2024. Progression independent of relapse activity in relapsing multiple sclerosis: impact and relationship with secondary progression. J Neurol 271, 5074–5082. https://doi.org/10.1007/s00415-024-12448-4

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtellotte, W.W., 1983. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Annals of Neurology 13, 227–231. https://doi.org/10.1002/ana.410130302

Ramo-Tello, C., Grau-López, L., Tintoré, M., Rovira, A., Ramió I Torrenta, L., Brieva, L., Cano, A., Carmona, O., Saiz, A., Torres, F., Giner, P., Nos, C., Massuet, A., Montalbán, X., Martínez-Cáceres, E., Costa, J., 2014. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler 20, 717–725. https://doi.org/10.1177/1352458513508835

Ranjan, A., Raj, L.E., Kumar, D., Sandhya, P., Danda, D., 2016. Reliability of Box and Block Test for manual dexterity in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. Int J of Rheum Dis 19, 1272–1277. https://doi.org/10.1111/1756-185X.12655

Reguera-García, M.M., Leirós-Rodríguez, R., Fernández-Baro, E., Álvarez-Barrio, L., 2021. Reliability and Validity of the Six Spot Step Test in People with Intellectual Disability. Brain Sciences 11, 201. https://doi.org/10.3390/brainsci11020201

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. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70171-X

Rommer, P.S., Ellenberger, D., Hellwig, K., Haas, J., Pöhlau, D., Stahmann, A., Zettl, U.K., on behalf of the Scientific Advisory Group of the German MS-Register by the German MS Society, 2020. Relapsing and progressive MS: the sex-specific perspective. Ther Adv Neurol Disord 13, 1756286420956495. https://doi.org/10.1177/1756286420956495

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A., 2011. Screening questionnaire before TMS: An update. Clinical Neurophysiology 122, 1686. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037

Rosti-Otajärvi, E., Hämäläinen, P., Koivisto, K., Hokkanen, L., 2008. The reliability of the MSFC and its components: The MSFC in the repeated measures. Acta Neurologica Scandinavica 117, 421–427. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00972.x

Sandroff, B.M., Motl, R.W., Sosnoff, J.J., Pula, J.H., 2015. Further validation of the Six-Spot Step Test as a measure of ambulation in multiple sclerosis. Gait & Posture 41, 222–227. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.10.011

Schumacher, G.A., Beebe, G., Kibler, R.F., Kurland, L.T., Kurtzke, J.F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W.A., Tourtellotte, W.W., Willmon, T.L., 1965. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences 122, 552–568. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x

Siebner, H.R., Funke, K., Aberra, A.S., Antal, A., Bestmann, S., Chen, R., Classen, J., Davare, M., Di Lazzaro, V., Fox, P.T., Hallett, M., Karabanov, A.N., Kesselheim, J., Beck, M.M., Koch, G., Liebetanz, D., Meunier, S., Miniussi, C., Paulus, W., Peterchev, A.V., Popa, T., Ridding, M.C., Thielscher, A., Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ugawa, Y., 2022. Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? – A consensus and critical position paper. Clinical Neurophysiology 140, 59–97. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.04.022

Simeoni, S., Hannah, R., Sato, D., Kawakami, M., Rothwell, J., Simeoni, S., Gigli, G.L., Sato, D., Kawakami, M., 2016. Effects of Quadripulse Stimulation on Human Motor Cortex Excitability: A Replication Study. Brain Stimulation 9, 148–150. https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.007

Skjerbæk, A.G., Dalgas, U., Stenager, E., Boesen, F., Hvid, L.G., 2023. The six spot step test is superior in detecting walking capacity impairments compared to short- and long-distance walk tests in persons with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical 9, 20552173231218127. https://doi.org/10.1177/20552173231218127

Snow, N.J., Wadden, K.P., Chaves, A.R., Ploughman, M., 2019. Transcranial Magnetic Stimulation as a Potential Biomarker in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Recommendations for Future Research. Neural Plasticity 2019, 1–22. https://doi.org/10.1155/2019/6430596

Solari, A., Radice, D., Manneschi, L., Motti, L., Montanari, E., 2005. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. Journal of the Neurological Sciences 228, 71–74. https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.033

Solomon, A.J., Bourdette, D.N., Cross, A.H., Applebee, A., Skidd, P.M., Howard, D.B., Spain, R.I., Cameron, M.H., Kim, E., Mass, M.K., Yadav, V., Whitham, R.H., Longbrake, E.E., Naismith, R.T., Wu, G.F., Parks, B.J., Wingerchuk, D.M., Rabin, B.L., Toledano, M., Tobin, W.O., Kantarci, O.H., Carter, J.L., Keegan, B.M., Weinshenker, B.G., 2016. The contemporary spectrum of multiple sclerosis

misdiagnosis: A multicenter study. Neurology 87, 1393–1399. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003152

Solomon, A.J., Corboy, J.R., 2017. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 13, 567–572. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.106

Stadelmann-Nessler, C., van der Meer, F., Brück, W., 2022. Pathologie und Pathophysiologie, in: Schmidt, R.M., Hoffmann, F.A., Faiss, J.H., Köhler, W., Zettl, U.K. (Eds.), Multiple Sklerose. Elsevier, München, pp. 36–42.

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 43, 655–655. https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.655

The MS International Federation, 2020. Altas Of MS, 3rd edition. Online: https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/ (abgerufen am 07.08.2025)

Thickbroom, G., Byrnes, M., Edwards, D., Mastaglia, F., 2006. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: A new technique for modulating synaptic plasticity. Clinical Neurophysiology 117, 61–66. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.010

Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology 17, 162–173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2

Tiksnadi, A., Murakami, T., Wiratman, W., Matsumoto, H., Ugawa, Y., 2020. Direct comparison of efficacy of the motor cortical plasticity induction and the interindividual variability between TBS and QPS. Brain Stimulation 13, 1824–1833. https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.10.014

Toledano, M., Weinshenker, B.G., Solomon, A.J., 2015. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 15, 57. https://doi.org/10.1007/s11910-015-0576-7

Vucic, S., Burke, T., Lenton, K., Ramanathan, S., Gomes, L., Yannikas, C., Kiernan, M.C., 2012. Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis. Mult Scler 18, 425–432. https://doi.org/10.1177/1352458511424308

Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R.A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van Der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., Baneke, P., 2020. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler 26, 1816–1821. https://doi.org/10.1177/1352458520970841

Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P.A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C., 1989. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: 2. Predictive value of the early clinical course. Brain 112, 1419–1428. https://doi.org/10.1093/brain/112.6.1419

Weinshenker, B.G., O'Brien, P.C., Petterson, T.M., Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C.F., Dodick, D.W., Pineda, A.A., Stevens, L.N., Rodriguez, M., 1999. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 46, 878–886. https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q

Weyh, T., Siebner, H.R., 2007. Hirnstimulation - Technische Grundlagen, in: Siebner, H.R., Ziemann, U. (Eds.), Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Springer, Heidelberg, pp. 17-26.

Wiendl, H., Kieseier, B.C., Korsukewitz, C.R., 2021. Multiple Sklerose: Klinik, Diagnostik und Therapie, 2. erweiterte und überarbeitete Auflage. Klinische Neurologie. W. Kohlhammer, Stuttgart.

Wiratman, W., Murakami, T., Tiksnadi, A., Kobayashi, S., Hanajima, R., Ugawa, Y., 2022. Enhancement of LTD-like plasticity by associative pairing of quadripulse magnetic stimulation with peripheral nerve stimulation. Clinical Neurophysiology 138, 9–17. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.03.009

Zhang, W., Deng, B., Xie, F., Zhou, H., Guo, J.-F., Jiang, H., Sim, A., Tang, B., Wang, Q., 2022. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. eClinicalMedicine 52, 101589. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101589

Zhou, X., Li, K., Chen, S., Zhou, W., Li, J., Huang, Q., Xu, T., Gao, Z., Wang, D., Zhao, S., Dong, H., 2022. Clinical application of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis. Front. Immunol. 13, 902658. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.902658

Ziemann, U., 2007. Gepaarte assoziative Stimulation, in: Siebner, H.R., Ziemann, U. (Eds.), Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Springer, Heidelberg, pp. 513–522.

Ziemssen, T., Tolley, C., Bennett, B., Kilgariff, S., Jones, E., Pike, J., Tomic, D., Piani-Meier, D., Lahoz, R., 2020. A mixed methods approach towards understanding key disease characteristics associated with the progression from RRMS to SPMS: Physicians' and patients' views. Multiple Sclerosis and Related Disorders 38, 101861. https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101861

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Entstehungsprozesses dieser Dissertation begleitet und motiviert haben.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Philipp Albrecht, für die sorgfältige Betreuung und wertvolle Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Doktorarbeit. Ich möchte mich auch bei Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Schroeder für die wertschätzende und zuverlässige Co-Betreuung bedanken.

Darüber hinaus möchte ich Dr. med. Stefan Jun Groiß großen Dank für die weitere Betreuung und das Beantworten offener Fragen aussprechen.

Ebenso bin ich Dr. rer. nat. Carolin Balloff für die angenehme Zusammenarbeit, das jederzeit offene Ohr und die Unterstützung in allen Belangen sehr dankbar.

Mein Dank gebührt auch allen darüber hinaus an der Studie Beteiligten, sowie den Proband:innen und Patient:innen, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Zuletzt möchte ich an dieser Stelle auch meine Familie und Freunde erwähnen, die mir eine große Stütze waren: Danke!