

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Fatigue bei Multipler Sklerose:
Veränderungen der Resting-State-Funktionellen-Konnektivität des ventralen
Striatums und dorsolateralen Präfrontalkortex**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sven Florian Jäger

aus Hamburg

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abstract (Deutsch)	4
II.	Abstract (English).....	5
III.	Manteltext.....	6
	1 Einleitung	6
	1.1 Definition und Klassifikation von MS-assoziiertes Fatigue	6
	1.2 Epidemiologie sowie klinische und sozioökonomische Relevanz von MS-assoziiertes Fatigue	7
	1.3 Klinische Einschätzung von MS-assoziiertes Fatigue	8
	1.4 Behandlung von MS-assoziiertes Fatigue.....	10
	1.5 Ätiopathogenese von MS-assoziiertes Fatigue	10
	1.5.1 Ursachen primärer Fatigue	11
	1.5.2 Motivation und Aufmerksamkeit bei MS-assoziiertes Fatigue.....	12
	1.5.3 Die Rolle des Striatums in der Pathogenese von MS-assoziiertes Fatigue	12
	1.5.4 Die Rolle des dorsolateralen Präfrontalkortex in der Pathogenese von MS-assoziiertes Fatigue	13
	1.6 Fragestellung	14
	2 Methoden.....	15
	2.1 Das Studienkollektiv	15
	2.2 Allgemeines zur funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns.....	17
	2.3 MRT-Datenerhebung	18
	2.4 Vorverarbeitung der Resting-State-fMRT-Daten	19
	2.5 ROI-Definition	20
	2.6 Hirnvolumetrische Bestimmung	20
	2.7 Statistische Auswertung	21
	3 Wesentliche Ergebnisse	23
	4 Diskussion der wesentlichen Ergebnisse.....	24
	4.1 Interpretation von funktioneller Konnektivität.....	24
	4.2 Verminderte kortiko-striatale funktionelle Konnektivität.....	25
	4.2.1 Kortiko-striatale funktionelle Konnektivität und das sensomotorische Netzwerk.....	26
	4.2.2 Kortiko-striatale funktionelle Konnektivität und Aufmerksamkeit	27
	4.2.3 Kortiko-striatale funktionelle Konnektivität und das Belohnungssystem.....	27
	4.3 Das ventrale Striatum superior als zentraler Verbindungsknotenpunkt in der Pathophysiologie von MS-assoziiertes Fatigue	28
	4.4 Fronto-parietale Hyperkonnektivität.....	28
	4.5 Limitationen	29
	5 Fazit	32
	6 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen.....	33
	7 Literaturverzeichnis	34
IV.	Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	44
V.	Eidesstattliche Versicherung.....	46
VI.	Auszug aus der Journal Summary List	47
VII.	Publikation.....	48

VIII.	Lebenslauf.....	59
IX.	Publikationsliste	61
X.	Danksagung	62

I. Abstract (Deutsch)

Der Abstract wurde aus der Originalarbeit übernommen.

Hintergrund und Zielsetzung: Da kürzlich erschienene Studien eine Rolle des Striatums und des präfrontalen Kortex in der Pathogenese der Multiplen-Sklerose-(MS)-assoziierten Fatigue nahelegten, wurde bei MS-Patienten mit und ohne Fatigue sowie gesunden Kontrollen die funktionelle Konnektivität striataler Subregionen und des dorso-lateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) untersucht.

Methoden: Von 77 schubförmig-remittierenden MS-Patienten (38 MS-Patienten mit Fatigue (F-MS), 39 MS-Patienten ohne Fatigue (NF-MS)) und 41 im Alter und Geschlecht angeglichenen gesunden Kontrollen wurden funktionelle Magnetresonanztomographie-Bilder im Ruhezustand des Gehirns (Resting-State-fMRT) erhoben. Der Fatigue-Schweregrad wurde durch die „Fatigue Severity Scale“ erfasst. Es wurden Seed-basierte Konnektivitätsanalysen („seed-based connectivity analyses“) durchgeführt, wobei als Referenzpunkte („regions of interest“) Subregionen des Striatums und der dlPFC ausgewählt wurden. Für die statistische Auswertung wurden nichtparametrische Permutationstests angewendet.

Ergebnisse: F-MS-Patienten zeigten eine reduzierte funktionelle Konnektivität des Nucleus caudatus und des ventralen Striatums mit dem sensomotorischen Kortex sowie mit frontalen, parietalen und temporalen kortikalen Regionen verglichen mit gesunden Kontrollen und NF-MS-Patienten. Der Schweregrad der Fatigue korrelierte negativ mit der funktionellen Konnektivität des Nucleus caudatus und des ventralen Striatums mit dem sensomotorischen Kortex und positiv mit der funktionellen Konnektivität des dlPFC mit dem rostralen Lobulus parietalis inferior und dem sensomotorischen Kortex.

Schlussfolgerungen: MS-assoziierte Fatigue ist mit einer reduzierten funktionellen Konnektivität zwischen dem Striatum und sensomotorischen wie auch Aufmerksamkeits- und Belohnungsnetzwerken assoziiert, wobei das ventrale Striatum einen zentralen integrativeren Knotenpunkt darstellen könnte. Zusammen mit einer erhöhten Konnektivität zwischen dem dlPFC und sensorischen kortikalen Regionen tragen diese Konnektivitätsveränderungen zur Erklärung der Pathogenese von MS-assoziiierter Fatigue bei.

II. Abstract (English)

The abstract corresponds to the abstract of the original work.

Background and Objective: Since recent studies suggested a role of the striatum and prefrontal cortex for multiple sclerosis (MS)-related fatigue, we investigated resting-state functional connectivity alterations of striatal subdivisions and the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC).

Methods: Resting-state functional magnetic resonance imaging was acquired in 77 relapsing-remitting MS patients (38 fatigued (F-MS), 39 non-fatigued (NF-MS)) and 41 matched healthy controls. Fatigue severity was assessed using the fatigue severity scale. Seed-based connectivity analyses were performed using subregions of the striatum and the dlPFC as regions of interest applying non-parametric permutation testing.

Results: Compared to healthy controls and NF-MS patients, F-MS patients showed reduced caudate nucleus and ventral striatum functional connectivity with the sensorimotor cortex and frontal, parietal, and temporal cortex regions. Fatigue severity correlated negatively with functional connectivity of the caudate nucleus and ventral striatum with the sensorimotor cortex and positively with functional connectivity of the dlPFC with the rostral inferior parietal gyrus and sensorimotor cortex.

Conclusion: MS-related fatigue is associated with reduced functional connectivity between the striatum and sensorimotor as well as attention and reward networks, in which the ventral striatum might be a key integration hub. Together with increased connectivity between the dlPFC and sensory cortical areas, these connectivity alterations shed light on the mechanisms of MS-related fatigue.

III. Manteltext

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation von MS-assoziiertes Fatigue

Die allgemeine Definition und Klassifikation von MS-assoziiertes Fatigue stellt eine Herausforderung dar, weil Fatigue in erster Linie ein subjektives Gefühl ist und deshalb von Betroffenen unterschiedlich beschrieben wird. Zudem lässt sich Fatigue oft nicht einfach von normaler Müdigkeit, exzessiver Tagesmüdigkeit, Muskelschwäche und -ermüdbarkeit, kognitiver Ermüdbarkeit oder Depression unterscheiden.¹ Bis heute werden in der Literatur unterschiedliche Definitionen und Klassifikationen verwendet. Eindeutige Diagnosekriterien existieren ebenfalls nicht. In den letzten Jahren gehen die Bestrebungen der Fatigue-Forschung allerdings in Richtung einer einheitlichen Terminologie.¹⁻³

Im allgemeinen Sinne ist Fatigue eine extreme und anhaltende mentale und/oder physische Müdigkeit, Schwäche oder Erschöpfung.¹ Es existieren mehrere Definitionen von MS-assoziiertes Fatigue, die jeweils ihren Fokus auf unterschiedliche Teilaspekte des Symptomkomplexes legen: Eine nordamerikanische Expertengruppe („Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice“) definierte MS-assoziiertes Fatigue als eine „über das übliche Funktionsniveau im Alltag hinausgehende, anhaltende und subjektive Empfindung von physischer und/oder mentaler Erschöpfung und Mangel an Energie in Zusammenhang mit MS“.⁴ Mills et al. definierten MS-assoziiertes Fatigue als „eine reversible motorische und kognitive Behinderung mit reduzierter Motivation und einem Verlangen nach Ruhe.“ Nach Mills et al. treten MS-assoziiertes Fatigue spontan oder nach geistiger oder physischer Aktivität auf, bei akuten Infektionen oder nach der Nahrungsaufnahme und bessern sich durch Schlaf- und Ruhephasen.⁵

Entsprechend der bestehenden Definitionen versuchen die existierenden Klassifikationen die verschiedenen Dimensionen von MS-assoziiertes Fatigue abzubilden. Dabei wird das subjektive Gefühl von Fatigue (subjektive Fatigue) zunehmend von einer objektiven Leistungseinschränkung (Ermüdbarkeit, „fatigability“) unterschieden. Dies erscheint sinnvoll, da das subjektiv wahrgenommene Gefühl und die messbare Leistungsbeeinträchtigung bei motorischen und kognitiven Aufgaben nicht zwangsläufig assoziiert sind.³ Subjektive Fatigue lässt sich dabei weiter unterteilen in ein längerfristiges Gefühl oder eine Eigenschaft („trait fatigue“) und einen kurzfristigen Zustand („state fatigue“).^{6,7}

Bezüglich der beeinflussten Funktionsbereiche kann in motorische, kognitive und psychosoziale Fatigue unterteilt werden.¹ Im Hinblick auf die Ätiopathogenese kann zwischen primärer, sekundärer und komorbider Fatigue unterschieden werden. Dabei entwickelt sich primäre Fatigue unabhängig von anderen Komorbiditäten und kann als Teil der MS-Erkrankung angesehen werden. Sekundäre Fatigue hingegen entwickelt sich durch das Vorhandensein von begleitenden Umständen oder Erkrankungen, wie z.B. Anämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Schlafstörungen oder Depression (siehe 1.5).^{1,8}

Die von einigen Autoren verwendete Einteilung in periphere und zentrale Fatigue erscheint aktuell weniger geeignet, da sie nicht standardisiert ist und in der bisherigen Literatur für unterschiedliche Phänomene verwendet wird. So wird beispielsweise zentrale Fatigue sowohl für die subjektive Beschreibung von Fatigue, die Abnahme von Leistung in kognitiven Aufgaben, eine Änderung in der Motivation, die Effekte von Fatigue auf die Funktion des zentralen Nervensystems (ZNS) als auch für ZNS-Ursachen für Ermüdbarkeit verwendet.³

1.2 Epidemiologie sowie klinische und sozioökonomische Relevanz von MS-assoziiierter Fatigue

MS-assoziierte Fatigue wird von MS-Patienten als eines der am meisten beeinträchtigenden Symptome wahrgenommen.⁹ Die klinische Relevanz zeigt sich insbesondere durch die negative Korrelation von Schweregrad der Fatigue zu Lebensqualität.¹⁰ Die Prävalenz von MS-assoziiierter Fatigue liegt zwischen 50 % - 90 %.¹¹⁻¹³ Davon leiden ca. 65 % an moderater oder ausgeprägter Fatigue.¹² Sowohl die Prävalenz als auch der Schweregrad der Fatigue nehmen im Verlauf der MS-Erkrankung zu.¹⁴ Häufig ist Fatigue ein Frühsymptom von MS.^{14,15}

Durch MS-assoziierte Fatigue wird ein beträchtlicher sozioökonomischer Schaden verursacht. So wurde in einer breiten europäischen Kohortenstudie bei denjenigen MS-Patienten, die einer regelmäßigen Arbeit nachgehen, neben kognitiven Schwierigkeiten Fatigue als Hauptursache für eine verminderte Arbeitsproduktivität identifiziert.¹⁶ In der deutschen Subkohorte dieser Studie waren 80% dieser Gruppe durch die MS in ihrer

Produktivität beeinträchtigt, wobei Fatigue als das am meisten störende Symptom empfunden wurde.¹⁷ Allgemein sind in Deutschland ca. 49% aller MS-Patienten im berufsfähigen Alter erwerbslos.¹⁷ Verschiedene andere europäische Studien zeigen Frühberentungsraten bei MS-Patienten von ca. 40 - 45%,¹⁸⁻²⁰ wobei die Frühberentung mit einer durchschnittlichen Latenz von ca. 3 Jahren nach Diagnosestellung eintritt.²⁰ Fatigue ist dabei neben der neurologischen Beeinträchtigung und dem Alter ein unabhängiger Prädiktor für Frühberentung.²⁰ Insgesamt zeigt die aktuelle Studienlage also, dass durch MS-assoziierte Fatigue ein enormer Produktionsverlust mit einer erhöhten Rate von Frühberentung verursacht wird, was deutlich zu den volkswirtschaftlichen Kosten, die durch MS verursacht werden, beiträgt.

1.3 Klinische Einschätzung von MS-assoziiertes Fatigue

Die meisten klinischen Studien zu MS-assoziiertes Fatigue verwenden Selbsteinschätzungsskalen in Form von standardisierten Fragebögen, die die subjektive Wahrnehmung von Fatigue messen.¹ Nachteile dieser Fragebögen sind die Abhängigkeit von den Probanden bezüglich Compliance, Introspektion, Aufmerksamkeit und der Bereitschaft, offene Fragen zu beantworten.²¹ Die uneinheitliche Klassifikation von MS-assoziiertes Fatigue (siehe 1.1) spiegelt sich in der Heterogenität der Skalen wider, die das Symptom erfassen sollen. So unterscheiden sich die zur Verfügung stehenden Skalen erheblich bezüglich der Messung von Fatigue, inklusive Fragen zur momentanen Wahrnehmung („state fatigue“), chronischen Eigenschaften („trait fatigue“), dem Einfluss von Fatigue auf die Funktion, assoziierten Konzepten wie Müdigkeit, unterschiedlichen Dimensionen von Fatigue (z.B. mentale versus physische Fatigue) und dem Schweregrad.³ Dennoch sind Fragebögen bis heute die einzige Möglichkeit, die subjektive Dimension von Fatigue annähernd abzubilden, und werden als Goldstandard angesehen.²¹ Zu den etablierten Fragebögen gehören, neben zahlreichen anderen, die Fatigue Severity Scale (FSS),²² die Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)⁴ sowie die Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC).²¹ Die FSS ist die älteste und bis heute eine sehr häufig verwendete Fatigue-Skala.²³ Sie wurde an MS-Patienten und an Patienten mit Lupus erythematodes entwickelt und erfragt Fatigue-Aspekte der vorangegangenen Woche. Die FSS ist ein unidimensionales Messinstrument und legt den Fokus auf die Einschätzung des Schweregrades von Fatigue und den Einfluss von Fatigue auf die tägliche individuelle Funktionsfähig-

keit.²² Die MFIS ist ein Fragebogen, der anhand von Interviews mit MS-Patienten zum Einfluss von Fatigue auf das tägliche Leben entwickelt wurde. Die MFIS ist ein multidimensionales Messinstrument, dessen Subskalen sich auf physische, kognitive und psychosoziale Aspekte von Fatigue beziehen.²⁴ Sie erfragt Fatigue-Aspekte der vorangegangenen vier Wochen. Penner et al. entwickelten die FSMC, um vor allem MS-assoziierte kognitive und motorische Fatigue beurteilen zu können.²¹ Die konzeptionellen Vorteile der FSMC sind, dass ihre hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte eine zuverlässige Bewertung von Fatigue zulassen und die statistisch identifizierten Grenzwerte eine detaillierte Quantifizierung von Fatigue in der klinischen Routine ermöglichen. Um die chronischen Eigenschaften von Fatigue besser beurteilen zu können, fragt diese Skala nach Fatigue-Aspekten im Allgemeinen und nicht für einen bestimmten Zeitraum.²¹

Ergänzend zu Fragebögen werden Fatigue-Tagebücher eingesetzt, um genauere Informationen über den individuellen Verlauf von Fatigue-Symptomen zu erheben.¹

Da Fragebögen und Tagebücher rein subjektiv sind, gehen die Bestrebungen der Forschung dahin, Parameter zu finden, die eine objektive Darstellung von Fatigue erlauben. In den letzten Jahren wurde deshalb der Fokus der klinischen Einschätzung zunehmend auf das Konzept der Ermüdbarkeit gelegt.²⁵ Dies kann durch die Abnahme von Leistung in einer gegebenen Aufgabe gemessen werden (z.B. als die Abnahme von Maximalkraft nach einer Übung für motorische Ermüdbarkeit oder die Abnahme der Reaktionszeit oder Genauigkeit während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben).²⁶ Dazu existieren einige Studien, die eine Assoziation zwischen dem subjektiven Gefühl von Fatigue und der Ermüdbarkeit belegen – wobei nach Hanken et al. Vigilanz- und Achtsamkeitsaufgaben am geeignetsten sind, bei denen die Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum abverlangt wird.^{27,28} Dem gegenüber stehen andere Studien, die nahelegen, dass subjektive Fatigue und Ermüdbarkeit nicht identisch sind oder nicht notwendigerweise in enger Relation stehen.^{1,3,7,29} In der Summe ist deshalb bei der Interpretation von Ermüdbarkeit Vorsicht geboten. Deshalb kann zur Erfassung des Symptomenkomplexes Fatigue die objektive Messung von Ermüdbarkeit nicht die subjektive Befragung ersetzen, sondern lediglich ergänzen.

1.4 Behandlung von MS-assoziiierter Fatigue

Die Behandlung von MS-assoziiierter Fatigue erweist sich als schwierig. Entweder gibt es für die bestehenden Therapieansätze nur geringe Evidenz oder die bestehenden Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse.^{1,8} Letzteres liegt vor allem an methodischen Problemen wie kleinen Gruppengrößen, fehlenden Kontrollgruppen oder Heterogenität der Interventionen.¹

Auch der Einfluss von krankheitsmodifizierenden Therapien („disease modifying therapies“, DMTs) auf MS-assoziierte Fatigue ist bis heute nicht ausreichend untersucht. Ein Grund hierfür ist, dass die überwiegende Zahl der Phase-III-Studien zu DMTs den sehr patientenrelevanten Endpunkt Fatigue nicht in ihr Studiendesign aufnehmen.³⁰ In der Literatur existieren jedoch Hinweise, dass Natalizumab,^{31–34} Glatirameracetat³⁵ und Teriflunomid³⁶ einen positiven Effekt auf Fatigue haben. Aufgrund der mangelnden Qualität dieser Studien – zumeist sind sie nicht randomisiert und nicht kontrolliert^{31,33,35} – besteht hierfür allerdings nur ein sehr geringer Evidenzgrad.

In jüngster Zeit wird der Fokus zunehmend auf personalisierte Therapiekonzepte gelegt. Dazu wurden Therapiealgorithmen entwickelt, die versuchen einen Leitfaden für das klinische Management zu geben.^{8,37} Wichtig ist hierbei die Identifikation sekundärer Ursachen, die spezifisch therapiert werden können. Beispielsweise kann bei depressiver Komorbidität ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer gegeben werden.⁸ Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie³⁸ empfiehlt ein multimodales Therapiekonzept mit bewegungstherapeutischen (z.B. aerobes Training), physikalischen (z.B. Kryotherapie) und psychologischen (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) Ansätzen. Zur Entwicklung neuer und effektiverer Behandlungsmethoden ist ein umfassenderes Verständnis der Pathogenese der MS-assoziierten Fatigue notwendig.

1.5 Ätiopathogenese von MS-assoziiierter Fatigue

Die genaue Ätiopathogenese von MS-assoziiierter Fatigue ist bis heute unklar. Es wird angenommen, dass in den meisten Fällen nicht eine einzelne Ursache für ihre Entstehung verantwortlich ist, sondern dass vielmehr von einer multifaktoriellen Genese des Symptomenkomplexes Fatigue auszugehen ist.¹

Insbesondere wird auch im Hinblick auf klinische Gesichtspunkte zwischen einer primären und sekundären Fatigue sowie einer Fatigue als unabhängige Komorbidität unterschieden.^{1,8} Die primäre Fatigue wird durch die MS-assoziierte Pathophysiologie selbst ausgelöst und kann als Bestandteil der MS-Erkrankung angesehen werden. Sekundäre Fatigue wird einerseits durch andere MS-assoziierte Symptome wie Depression, Schlafstörung, Blasenstörung, Schmerzen, Spastik, physikalische Dekonditionierung oder Hypovolämie verursacht. Außerdem kann sekundäre Fatigue iatrogen durch krankheitsbeeinflussende Medikamente wie Interferone oder symptomatische Therapien wie Baclofen oder Gabapentin hervorgerufen werden. Auch ist die Komorbidität mit psychiatrischen Erkrankungen ein Risikofaktor für die Entstehung von Fatigue bei Patienten mit MS.¹

1.5.1 Ursachen primärer Fatigue

Bisherige Studien legen nahe, dass primäre Fatigue durch eine kontinuierliche fokale und diffuse Gewebedestruktion verursacht wird,^{39,40} die zu einer strukturellen und funktionellen Störung kortiko-subkortikaler Verbindungen führt.^{1,41–43} Es bleibt jedoch unklar, welche dieser Verbindungen genau an der Entstehung von Fatigue beteiligt sind. Interessanterweise korreliert nicht die Gesamtläsionslast mit dem Schweregrad der Fatigue,⁴⁴ vielmehr scheint die Läsionslokalisation, insbesondere in der frontalen und parieto-temporalen weißen Substanz, für die Entstehung von MS-assoziiierter Fatigue entscheidend.⁴⁵

Neben der Gewebedestruktion wird angenommen, dass proinflammatorische Zytokine, die im Rahmen des chronischen Entzündungsprozesses bei MS produziert werden, Fatigue beeinflussen.^{46–48} Konkret wird vermutet, dass peripher- und zentralwirksame Zytokine wie INF-gamma, TNF-alpha oder IL-1 zu einer Art abgeschwächter „Sickness Behavior“ führen – einer normalerweise physiologischen, immunvermittelten Reaktion auf einen Krankheits- oder Unfallprozess, die Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber und Unwohlsein hervorruft.⁴⁹ Zu dieser Annahme passt, dass Patienten über stärkere Fatigue während eines akuten MS-Schubs klagen, der mit einer Zunahme proinflammatorischer Zytokine einhergeht.⁴⁷

1.5.2 Motivation und Aufmerksamkeit bei MS-assoziiierter Fatigue

Chaudhuri und Behan postulierten, dass dem Symptomkomplex Fatigue ein Motivationsproblem zugrunde liegt, da Probanden mit Fatigue Schwierigkeiten in der Ausführung von inkrementellen und seriellen Aufgaben haben, bei denen die Aufrechterhaltung von Selbstmotivation verlangt wird (im Gegensatz zu Aufgaben, die durch externe Reize getriggert werden).⁴² Ein Aufwand-Belohnungs-Ungleichgewicht („effort-reward imbalance“), also die Wahrnehmung von hohen Ausführungskosten und niedrigem Nutzen, wird deshalb als eine zentrale Eigenschaft von MS-assoziiierter Fatigue angenommen.^{42,50}

Neben einem Aufwand-Belohnungs-Ungleichgewicht wird eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit als Eigenschaft von MS-assoziiierter Fatigue angesehen.^{27,42} Insbesondere bei der Aufrechterhaltung von fokussierter Aufmerksamkeit („sustained attention“), die durch Wachsamkeitsaufgaben („alertness tasks“) gemessen wird, zeigen MS-Patienten mit Fatigue Schwierigkeiten.^{27,51}

1.5.3 Die Rolle des Striatums in der Pathogenese von MS-assoziiierter Fatigue

Seit einigen Jahren wird dem Corpus striatum („Streifenkörper“, Striatum) eine zentrale Rolle in der Pathogenese von MS-assoziiierter Fatigue zugesprochen.^{41,42,52–54} Dabei wird die Hypothese vertreten, dass Fatigue das Versagen bestimmter Basalganglienfunktionen mit einer Unterbrechung der kortiko-striatalen Kreisläufe ist.⁴²

Das Striatum besteht aus subkortikaler grauer Substanz und setzt sich aus Nucleus caudatus („Schweifkern“) und Putamen („Schale“) zusammen. Der motorische Anteil der kortiko-striatalen Kreisläufe, der in der Pathogenese von Bewegungsstörungen eine zentrale Rolle spielt, ist seit langem bekannt. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass darüber hinaus das gesamte Frontalhirn und das limbische System anatomische sowie funktionelle Verbindungen zum Striatum aufweisen, wobei sämtliche kortiko-striatalen Kreisläufe in einer topischen Projektion vom Kortex zum Striatum von rostroventral nach dorso-caudal in einem limbischen, assoziativen, motorischen Gradienten organisiert sind.^{42,55,56} Diese Kreisläufe modulieren unter anderem Motivation, Belohnungsregulation, kognitive Funktionen und Motorik.⁵⁵ Interessanterweise ergab eine Untersuchung an Affen, dass die Entfernung des Nucleus caudatus zu schwerer Fatigue und einer ausgeprägten Antriebsstörung führt.⁴²

Bei MS-Patienten mit Fatigue beschreiben zahlreiche Studien Veränderungen des Striatums. So weisen in dieser subkortikalen Hirnstruktur MS-Patienten mit Fatigue eine Atrophie⁵³, einen erniedrigten Ruhe-Glukosemetabolismus und^{39,41} eine verminderte BOLD-Aktivität („blood-oxygenation-level dependent“) nach motorischer Anstrengung auf.⁵⁴ Auch zeigen MS-Patienten mit Fatigue eine veränderte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns zwischen dem Striatum und dem Kortex.⁴³ Dabei gehen die bisherigen Studien nicht oder nur unzureichend auf die komplexe anatomische und funktionelle Organisation des Striatums ein, sodass dessen genaue Rolle an der Entstehung von MS-assoziiertes Fatigue, insbesondere die Frage, welche Teilregionen des Striatums bei MS-assoziiertes Fatigue beteiligt sind, unklar bleibt.

1.5.4 Die Rolle des dorsolateralen Präfrontalkortex in der Pathogenese von MS-assoziiertes Fatigue

In jüngst erschienenen Studien wurde neben dem Striatum der dorsolaterale Präfrontalkortex (dlPFC) in der Pathogenese der MS-assoziiertes Fatigue diskutiert. Vor allem, weil der dlPFC an der Steuerung von Motivation und Aufmerksamkeit beteiligt ist,^{55,57} scheint diese Hirnregion eine wichtige Rolle bei der Entstehung von MS-assoziiertes Fatigue zu spielen.⁵⁴ Unter anderem zeigten mehrere Studien, dass der dlPFC bei MS-Patienten mit Fatigue im Vergleich zu MS-Patienten ohne Fatigue volumengemindert ist^{44,45} und einen erniedrigten Glukosemetabolismus im Ruhezustand des Gehirns aufweist.⁴¹ Außerdem wiesen MS-Patienten mit Fatigue eine erhöhte BOLD-Aktivität des dlPFC nach motorischer⁵⁴ und kognitiver Anstrengung auf.⁵⁸ Darüber hinaus zeigten MS-Patienten mit Fatigue eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns zwischen dem dlPFC und frontalen, parietalen und temporalen Hirnregionen nach kognitiver Anstrengung.⁵⁹ Die spontane funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns – d.h. ohne eine vorangegangene müdigkeitsauslösende Aufgabe – wurde bis heute nicht bei MS-Patienten mit Fatigue untersucht. Die genaue Rolle des dlPFC in der Pathogenese von MS-assoziiertes Fatigue bleibt derzeit noch ungeklärt.

1.6 Fragestellung

Der aktuelle Forschungsstand zeigt, dass sowohl das Striatum als auch der dIPFC an der Pathogenese von MS-assoziiertes Fatigue beteiligt sind. Vor allem mittels Magnetresonanztomographie konnten sowohl für das Striatum als auch für den dIPFC zahlreiche Auffälligkeiten gesehen werden. Ein umfangreiches Verständnis über deren genauere funktionellen Zusammenhänge existiert bisher nicht. Insbesondere die Analyse der funktionellen Konnektivität ermöglicht die Beschreibung der korrelierten Aktivität von Hirnregionen und verspricht damit jene komplexen funktionellen Mechanismen aufzudecken, die zur Entstehung von Fatigue bei MS-Patienten beitragen. Bis heute existieren nur wenige Studien zur funktionellen Konnektivität des Striatums und dIPFC bei MS-Patienten mit Fatigue, wobei keine Studien zu Subregionen des Striatums vorliegen und auch die funktionelle Konnektivität des dIPFC unzureichend untersucht ist.

Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit zur Identifikation pathophysiologischer Korrelate von MS-assoziiertes Fatigue die spontane funktionelle Konnektivität des Striatums und des dIPFC mittels Seed-basierter Korrelationsanalysen in einer großen, gut charakterisierten Kohorte von schubförmig-remittierenden MS-Patienten und gesunden Kontrollen untersucht werden. Durch eine Subregionsanalyse des Striatums soll vertiefend untersucht werden, welche striatalen Anteile bei MS-assoziiertes Fatigue funktionelle Veränderungen aufweisen.

2 Methoden

2.1 Das Studienkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 39 Patienten mit Fatigue (F-MS) und 38 Patienten ohne Fatigue (NF-MS) mit der Diagnose einer schubförmig-remittierenden MS gemäß der 2010 überarbeiteten McDonald-Diagnosekriterien⁶⁰ sowie 41 gesunde Kontrollen (GK) untersucht. Die Studiengruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht angeglichen (siehe Tabelle 1). Das Studienkollektiv wurde aus fünf prospektiven Studien der AG Neuroimmunologie des NeuroCure Clinical Research Center an der Charité – Universitätsmedizin Berlin zusammengetragen und retrospektiv analysiert.

Tabelle 1. Demographische Charakteristika der MS-Patienten mit Fatigue (F-MS), der MS-Patienten ohne Fatigue (NF-MS) und der gesunden Kontrollen (GK).

	F-MS	NF-MS	GK	<i>p</i> Werte alle Gruppen	<i>p</i> Werte MS vs. HC	<i>p</i> Werte F-MS vs. NF-MS
N	39	38	41			
Weiblich/männlich	32/7	24/14	26/15	0,11 ^a	0,4 ^a	0,11 ^a
Händigkeit (rechts/links)	36/3	30/4	32/7	0,39 ^a	0,33 ^a	0,85 ^a
Alter (Jahren) Median (IQR)	40(18)	34,5(18)	36(21)	0,49 ^b	0,76 ^c	0,23 ^c

IQR: Interquartilsabstand

^a Pearson Chi-Quadrat-Test, ^b Kruskal-Wallis-Test, ^c Mann-Whitney-U-Test

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet: (1) keine Veränderung der immunmodulierenden Therapie in den letzten 3 Monaten, (2) kein akuter MS-Schub, (3) keine Kortison-Stoßtherapie in den letzten 30 Tagen sowie (4) eine „Extended Disability Status Scale“ (EDSS) von 0-6.

Wie in anderen an unserem Institut durchgeführten Studien zu MS-assoziiertes Fatigue^{43,61–63} wurde in der vorliegenden Studie Fatigue anhand der FSS erhoben. Die FSS besteht aus neun Fragen, die sich auf Fatigue-Aspekte in der vorangegangenen Woche beziehen. Sie verwendet 7-Punkte-Likert-Skalen, die jeweils zwischen starker Ablehnung mit 1 und starker Zustimmung mit 7 bewerten. Der Gesamt-FSS-Score ist der Durchschnittswert für die neun Fragen.²² Im Einklang mit früheren Studien wurden MS-Patienten mit einem FSS-Wert ≥ 4 der F-MS-Gruppe zugeordnet, MS-Patienten mit einem FSS-

Wert < 4 wurden der NF-MS-Gruppe zugeordnet.^{23,64–67} Dieser Cut-Off wurde ausgewählt, da dieser in etwa die Prävalenz von MS-assoziiertes Fatigue bei MS widerspiegelt.^{22,23}

Die FSS ist ein unidimensionales Messinstrument, das den Fokus auf die Einschätzung des Schweregrades von Fatigue und den Einfluss von Fatigue auf die tägliche individuelle Funktionsfähigkeit legt.²² Es existieren Hinweise, dass dabei insbesondere die physische Dimension von Fatigue erfasst wird.^{21,23,68} Die FSS wurde in der vorliegenden Studie aus folgenden Gründen verwendet: Zum einen ist sie eine etablierte Skala zur Einschätzung von MS-assoziiertes Fatigue, welche bis heute häufig in Fatigue-Studien verwendet wird.²³ Zum anderen wurde sie trotz einiger konzeptioneller Einschränkungen^{21,69} mehrfach als valides und reliables Messinstrument eingeschätzt. So zeigte die FSS eine moderat bis hohe Korrelation mit anderen etablierten Fatigue-Skalen wie der MFIS und der FSMC,^{21,68,70} eine hohe interne Konsistenz (Cronbachsches Alpha),^{23,65,66,70} und eine hohe Wiederholpräzision („test-retest reliability“).^{22,71} Auch konnte eine Faktorenanalyse die Unidimensionalität der FSS bestätigen.²³ Schließlich legt sie den Fokus auf die Beeinträchtigung durch die Fatigue im täglichen Leben, womit potenzielle Störgrößen durch primäre motorische oder kognitive Symptome reduziert werden.⁴³

Alle Patienten wurden klinisch-neurologisch untersucht. Um die motorische Funktion der Arme und der Hände einzuschätzen, wurde der „9-Hole Peg Test“ durchgeführt. Um die motorische Funktion der Beine und die Gehfähigkeit einzuschätzen, wurde der „Timed-25 Foot Walk Test“ durchgeführt. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde anhand des „Symbol Digit Modalities Test“ (SDMT) getestet. Probanden mit einem „Beck Depression Inventory II“ (BDI-II) ≥ 20 , welcher ein mittelschweres beziehungsweise schweres depressives Syndrom anzeigt, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien wurden von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt und im Einklang mit der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki unter Berücksichtigung deutscher Gesetze durchgeführt. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis nach einer ausführlichen Aufklärung.

2.2 Allgemeines zur funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns

Die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns („resting-state functional connectivity“) ist ein Maß für die Synchronizität verschiedener Hirnareale, die auf der Auswertung von Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) beruht. Die Methode soll in den folgenden Abschnitten kurz erklärt werden:

Die fMRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches den BOLD-Kontrast nutzt, um indirekt Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität des Gehirns zu ziehen. Der BOLD-Kontrast beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut. Ein erhöhter Sauerstoffverbrauch durch verstärkte neuronale Aktivität führt dabei zu einem kurzfristigen lokalen Anstieg der Konzentration von desoxygeniertem Blut. Dies wird wiederum unmittelbar durch eine Gefäßweitstellung ausgeglichen, was mit einem Überangebot an oxygeniertem Blut einhergeht. So steigt bei vermehrtem Sauerstoffverbrauch durch neuronale Aktivität die lokale Konzentration an oxygeniertem Blut und somit auch das BOLD-Signal.⁷²

Das gesamte BOLD-Signal setzt sich aus intrinsischem und ereignisbezogenem BOLD-Signal zusammen. Das intrinsische BOLD-Signal kann durch die fMRT während des Ruhezustands des Gehirns (Resting-State-fMRT) ermittelt werden; das ereignisbezogene BOLD-Signal kann durch ereigniskorrelierte fMRT-Studien (Task-based-fMRT) ermittelt werden.^{73,74} Eine Stärke der Resting-State-fMRT gegenüber der Task-based-fMRT ist, dass das intrinsische BOLD-Signal in der Resting-State-fMRT bei einem Anteil von ca. 95 % an dem gesamten BOLD-Signal deutlich zuverlässiger gemessen werden kann.⁷⁵ Für die Resting-State-fMRT wird der Patient angehalten, während der Messung ruhig zu liegen und sich zu entspannen. Für einen definierten Zeitraum werden in kurzen Intervallen (in der vorliegenden Studie alle 2.25 Sekunden für die Dauer von 10 Minuten) 3D-fMRT-Bilder aufgenommen, wodurch eine Zeitreihe an fMRT-Bildern entsteht.⁷³

Die funktionelle Konnektivität kann auf Basis dieser so generierten Resting-State-fMRT-Daten errechnet werden. Die Idee dabei ist, dass zwei Hirnareale in direkter oder indirekter funktioneller Verbindung eine erhöhte Synchronizität ihrer neuronalen Aktivitätsmuster aufweisen. Das heißt, dass die BOLD-Signal-Zeitverläufe beider Regionen im Resting-State-fMRT verwendet werden, um Rückschlüsse auf die funktionelle Konnektivität zwischen den Regionen zu ziehen.⁷⁶ Eine geringe Korrelation des intrinsischen BOLD-Signals weist dabei auf eine geringe funktionelle Konnektivität hin, während eine

hohe Korrelation des intrinsischen BOLD-Signals mit einer hohen funktionellen Konnektivität assoziiert ist.⁷⁷

Für die Analyse der funktionellen Konnektivität auf Basis der Resting-State-fMRT-Daten existieren zahlreiche Auswertungsmethoden. Neben der unabhängigen Komponentenanalyse („independent component analysis“)⁷⁸ ist die Seed-basierte Korrelationsanalyse („seed-based correlation analysis“) eine etablierte Methode. Bei der Seed-basierten Korrelationsanalyse wird eine Korrelationsanalyse zwischen dem BOLD-Signal der mittleren Zeitreihe einer Referenzregion („seed“, „region of interest“, ROI) und dem BOLD-Signal der Zeitreihe jedes einzelnen Voxels (dreidimensionaler Bildpunkt) innerhalb des gesamten Gehirns durchgeführt.⁷³ Für jeden Probanden wird dabei eine z-transformierte Konnektivitätskarte generiert, in der alle Voxel abgebildet werden, deren BOLD-Signal-Zeitreihe signifikant mit der BOLD-Signal-Zeitreihe der Referenzregion korrelieren ($p < 0,05$) und mit einem Maß von -1 bis 1 angezeigt. Die ROI repräsentiert eine funktionelle oder anatomische Region, die vor der Analyse definiert werden muss. Die ROI-Auswahl kann anhand anatomischer (z.B. Wahrscheinlichkeitsatlanten, individuelle Makroanatomie) oder funktioneller Gesichtspunkte (z.B. BOLD-Aktivitätsmaxima aus Task-based-fMRT-Studien) erfolgen.^{74,79} Insbesondere wenn, wie in der vorliegenden Studie, a priori Hypothesen bestehen, die die Lokalisation der ROI eingrenzen, ist die Seed-basierte Korrelationsanalyse sinnvoll einzusetzen und ein geeignetes Verfahren zur Analyse der funktionellen Konnektivität.⁷⁶

2.3 MRT-Datenerhebung

In der vorliegenden Studie wurden alle MRT-Daten an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (MAGNETOM Trio, Siemens) am „Berlin Center of Advanced Neuroimaging“ (BCAN) der Charité-Universitätsmedizin Berlin erhoben. Resting-State-fMRT-Daten wurden mit einer T2*-gewichteten EPI-Sequenz akquiriert („single-shot echo planar sequence“, Akquisitionszeit = 9 Minuten 45 Sekunden, 260 konsekutive Aufnahmen, Impulswiederholzeit („repetition time“, TR) = 2250 ms, Echozeit („echo time“, TE) = 30 ms, Voxelgröße = 3,4 mm³, Akquisitionsmatrix = 64 x 64, Messfeld („field of view“, FOV) = 218 mm). Als hochauflösende strukturelle MRT-Daten wurden eine T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz („magnetization prepared rapid acquisition gradient echo“, 176 sagittale Schichten, TR = 1900 ms, TE = 2,55 ms, „voxel size“ = 1 mm³, „acquisition

matrix“ = 256 x 256, FOV = 256 mm) sowie eine T2-gewichtete FLAIR-Sequenz erhoben („fluid attenuated inversion recovery“, 176 sagittale Schichten, TR = 6000 ms, TE = 388 ms, Voxelgröße = 1 mm³, Akquisitionsmatrix = 256 x 256, FOV = 256 mm).

2.4 Vorverarbeitung der Resting-State-fMRT-Daten

In der vorliegenden Studie wurde die Daten-Vorverarbeitung mit DPARSFA⁸⁰ durchgeführt. Dies ist eine halbautomatisierte Pipeline, welche auf der fMRT-Standardsoftware SPM12⁸¹ beruht. Folgende Schritte wurden in der vorliegenden Studie mit jedem Resting-State-fMRT-Datensatz durchgeführt: (1) Verwerfen der ersten 10 Resting-State-fMRT-Bilder, wodurch nur Resting-State-fMRT-Bilder mit einem stabileren Magnetfeld ausgewertet werden; (2) Korrektur der geringfügig unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte („slice-time correction“) durch Interpolation der Schichten in einem 3D-Datensatz; (3) Neuausrichtung aller 3D-fMRT-Sätze zueinander („realignment“) zur Korrektur von Kopfbewegungsartefakten; (4) räumliche Normalisierung („spatial normalization“) der Resting-State-fMRT-Bilder auf das MNI-Standardgehirn („Montreal Neurological Institute“) unter Koregistrierung und Segmentierung der hochauflösenden T1-gewichteten MRT-Bilder; (5) räumliche Glättung („spatial smoothing“) unter Anwendung eines Gauß-Filters mit einer Halbwertsbreite von 4 mm zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses; (6) Regression der Störsignale des Liquors cerebrospinalis, der weißen Substanz sowie des Gesamtsignals („global signal“) und (7) Anwendung eines zeitlichen Bandbreitenfilters von 0,01-0,1 Hz.

Da Kopfbewegungen eine bedeutende Störgröße in der Auswertung von Resting-State-fMRT-Daten darstellen,⁸² wurden zusätzliche Vorverarbeitungsschritte durchgeführt, um diese zu eliminieren: (1) Es wurden alle Probanden mit einer absoluten Kopfbewegung von über 2,5 mm während der fMRT-Datenerhebung aus der Studie ausgeschlossen. Dies führte zu einem Ausschluss von 3 Probanden. (2) Es wurde eine multiple Regressionsanalyse mit 24 Bewegungsparametern auf alle Resting-State-fMRT-Daten angewendet. (3) Es wurde die mittlere rahmenweise Bewegung („mean framewise displacement“) für jeden Probanden errechnet und zwischen den Gruppen F-MS, NF-MS und GK verglichen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Außerdem wurde (4) ein „scrubbing“ durchgeführt. Hierbei wurden alle Resting-State-fMRT-

Einzelbilder entfernt, deren „framewise displacement“ 0,5 mm überschritt, sowie das vorangegangene und die zwei darauffolgenden Einzelaufnahmen.

2.5 ROI-Definition

Um die funktionelle Konnektivität des Striatums und des dlPFC zu untersuchen, wurden folgende bilaterale ROIs definiert:

(1) Es wurden anatomische ROIs des Nucleus caudatus und Putamen aus Masken des Harvard-Oxford Wahrscheinlichkeitsatlases für subkortikale Strukturen in FSL („FMRIB Software Library“) generiert.⁴³ (2) Es wurden sechs striatale Subregionen als sphärische ROIs mit einem Radius von 4 mm verwendet, deren Lokalisation in einer Metaanalyse von BOLD-Signalmaxima ermittelt⁸³ und bereits angewendet wurde:⁸⁴ Ventrales Striatum inferior (MNI-Koordinaten x,y,z: $\pm 9,9,-8$) und superior ($\pm 10,15,0$), dorsaler Nucleus caudatus ($\pm 13,15,9$) sowie dorsocaudales ($\pm 28,1,3$), dorsorostrales ($\pm 25,8,6$), und ventrorostrales Putamen ($\pm 20,12,-3$). (3) Es wurde ein sphärischer dlPFC-ROI mit einem Radius von 10 mm verwendet, dessen Lokalisation anhand einer Metaanalyse kognitiver Testungen (BOLD-Signalmaximum bei $\pm 40,31,34$) ermittelt⁸⁵ und ebenfalls bereits angewendet wurde.⁸⁶ Alle ROIs wurden visuell untersucht, um eine präzise anatomische Lokalisation zu gewährleisten und Überlappungen zu vermeiden (siehe dazu „Figure 1“ auf Seite 3 in der Originalarbeit).

2.6 Hirnvolumetrische Bestimmung

Die MS-Läsionslast wurde mittels des Lesion Segmentation Tools⁸⁷ anhand von FLAIR- und T1-gewichteten MRT-Bildern errechnet und anschließend manuell korrigiert. Die Volumina der grauen und weißen Substanz sowie das Gesamthirnvolumen wurden in FSL,⁸⁸ die Volumina des Nucleus caudatus und des Putamen wurden in FSL FIRST⁸⁹ errechnet. Alle Volumenwerte wurden mit dem „V-scaling factor“ bezüglich der Kopfgröße normalisiert.

2.7 Statistische Auswertung

Die Errechnung der funktionellen Konnektivität erfolgte pro Proband und für jede ROI in DPARSFA mittels „Seed-based correlation analysis“ (wie in Abschnitt 2.2 beschrieben).

Gruppenanalysen der funktionellen Konnektivität wurden für jede ROI in FSL Randomise⁹⁰ durchgeführt. FSL Randomise wendet nicht-parametrische Monte-Carlo-Permutationstests an (5000 Permutationen). Statistisch signifikante Cluster wurden durch eine schwellenwertfreie Verstärkungsmethode („threshold-free cluster enhancement“) bestimmt. Es wurde eine familien-fehlerwahrscheinlichkeits-korrigierte („family-wise error corrected“) Cluster-Signifikanz-Schwelle von $p < 0,05$ angewendet, um für falsch-positive Ergebnisse durch multiples Testen auf Voxel-Ebene zu korrigieren. Die Auswahl der hier angewendeten nicht-parametrischen Testverfahren berücksichtigt kürzlich veröffentlichte Kritik an fMRT-Studien, die erhöhte Raten falsch-positiver Ergebnisse bei der Anwendung von parametrischen Testverfahren gezeigt hat.⁹¹

Um Unterschiede der funktionellen Konnektivität zwischen allen MS-Patienten, GK sowie zwischen F-MS, NF-MS und GK zu untersuchen, wurden Zweistichproben-t-Tests durchgeführt. Zusätzlich wurden Korrelationsanalysen mit den Variablen funktionelle Konnektivität und FSS für alle MS-Patienten und alle GK durchgeführt, wobei für Geschlecht, Alter, EDSS und das normalisierte Volumen der grauen Substanz kontrolliert wurde (nicht interessierende Kovariaten, „covariates of no interest“). Korrelationsanalysen wurden ebenfalls zwischen der funktionellen Konnektivität und BDI-Werten durchgeführt. Um Lateralisierungseffekte zu korrigieren, wurde zusätzlich für Händigkeit kontrolliert. Die lokalen Maxima der signifikanten Cluster sowie deren Lokalisation in x, y, z Koordinaten im MNI-Raum wurden bestimmt. Signifikante Cluster wurden anhand des Harvard-Oxford-Wahrscheinlichkeitsatlases lokalisiert.

Die statistische Auswertung der demographischen, klinischen sowie hirnvolumetrischen Parameter zwischen F-MS, NF-MS, und GK wurde in „R“ durchgeführt.⁹² Alle Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Spannweite angegeben. Post-hoc wurde der Zweistichproben-t-Test für unabhängige Variablen oder der Nemenyi-Test angewandt. Alle Post-hoc-Tests wurden mithilfe der Bonferroni-Methode korrigiert. Die Normalverteilung wurde mit dem Lilliefors-Test untersucht. Varianzhomogenität zwischen den Gruppen wurde mit dem Levene-Test untersucht. Die Signifikanzschwelle

wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die Korrelation zwischen FSS-Werten und demographischen, klinischen sowie hirnvolumetrischen Parametern wurde anhand des Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt.

3 Wesentliche Ergebnisse

Verglichen mit GK und NF-MS-Patienten wiesen F-MS-Patienten im nichtparametrischen Monte-Carlo-Permutationstest eine signifikant reduzierte funktionelle Konnektivität des bilateralen Nucleus caudatus und des linken ventralen Striatum superior mit dem sensorischen Kortex auf (siehe dazu „Figure 2“ auf Seite 6 der Originalarbeit). Zusätzlich zeigten F-MS-Patienten verglichen mit NF-MS-Patienten eine statistisch signifikante (i) reduzierte funktionelle Konnektivität des rechten Nucleus caudatus mit dem Gyrus frontalis medialis, dem Parietallappen und dem Precuneus; (ii) eine reduzierte funktionelle Konnektivität des linken Nucleus caudatus mit dem Parietallappen und (iii) eine reduzierte funktionelle Konnektivität des linken ventralen Striatum superior mit dem Gyrus frontalis medialis und dem Parietallappen (siehe dazu „Figure 2“ auf Seite 6 der Originalarbeit). Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der funktionellen Konnektivität für den Nucleus caudatus und das ventrale Striatum superior im Vergleich von NF-MS-Patienten und GK. Für die anderen Subregionen des Striatums zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der funktionellen Konnektivität in den Gruppenvergleichen.

In den Korrelationsanalysen für alle MS-Patienten zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen FSS-Werten und der funktionellen Konnektivität des linken Nucleus caudatus sowie des bilateralen ventralen Striatums superior mit dem supplementär motorischen Areal und dem Gyrus precentralis (siehe „Figure 3“ auf Seite 9 der Originalarbeit). Höhere FSS-Werte waren statistisch signifikant mit einer stärkeren funktionellen Konnektivität des dlPFC mit dem rostralen Lobulus parietalis inferior assoziiert (siehe „Figure 3“ auf Seite 9 der Originalarbeit).

Die Ergebnisse der demographischen, klinischen und hirnvolumetrischen Parameter, der Korrelationsanalyse zwischen funktioneller Konnektivität und BDI sowie die Gruppenvergleiche der funktionellen Konnektivität zwischen MS-Patienten und GK werden in der Originalarbeit dargestellt und diskutiert.

4 Diskussion der wesentlichen Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Identifikation pathophysiologischer Korrelate von MS-assoziiertes Fatigue in einer großen, gut charakterisierten Kohorte mittels Seed-basierter Korrelationsanalyse. Wir identifizierten bei MS-Patienten mit Fatigue eine reduzierte funktionelle Konnektivität des Nucleus caudatus mit sensomotorischen, frontalen, parietalen und temporalen Kortexregionen im Vergleich zu MS-Patienten ohne Fatigue und eine reduzierte funktionelle Konnektivität des Nucleus caudatus mit dem sensomotorischen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine detaillierte Subregionsanalyse des Striatums zeigte, dass nur das ventrale Striatum superior eine reduzierte funktionelle Konnektivität bei MS-Patienten mit Fatigue aufweist. Der dlPFC zeigte eine erhöhte funktionelle Konnektivität mit dem rostralen Lobulus parietalis inferior bei MS-Patienten mit Fatigue.

4.1 Interpretation von funktioneller Konnektivität

Die Interpretation von funktioneller Konnektivität stellt eine Herausforderung dar, weil die zugrunde liegenden neuronalen Strukturen nicht ausreichend bekannt sind und deshalb aus den Ergebnissen nur Hypothesen entwickelt werden können.⁹³

Zur Interpretation der funktionellen Konnektivität bei MS-assoziiertes Fatigue lohnt sich die Betrachtung von anderen neuropsychologischen MS-Symptomen. So existieren beispielsweise zahlreiche Resting-State-fMRT-Studien zu kognitiver Beeinträchtigung („cognitive impairment“) bei MS, die eine Interpretation von funktioneller Konnektivität versuchen.⁹⁴ Eine erhöhte funktionelle Konnektivität bei MS-Patienten im frühen Stadium der Erkrankung ging mit einem besseren Abschneiden bei kognitiv anspruchsvollen Aufgaben einher,⁹⁵ weshalb vermutet wurde, dass eine erhöhte Konnektivität einen Kompensationsmechanismus für strukturelle Schäden darstellt.⁹⁶ Der Kompensationsmechanismus war allerdings mit dem Fortschreiten der MS-Erkrankung und der damit einhergehenden Zunahme von strukturellen Schäden erschöpflich.^{77,94} Bezüglich der Lokalisation zeigten insbesondere frontale Hirnregionen bei kognitiver Beeinträchtigung bei MS Konnektivitätsveränderungen.^{97,98} Es wurde darauf hingewiesen, dass allgemein eine erhöhte funktionelle Konnektivität eine adaptive Plastizität darstellen kann, welche die Leistungsfähigkeit verbessert und welche von einer übermäßigen Plastizität getrennt werden

muss, die zu maladaptiven, nicht funktionsfähigen Hirnkreisläufen führt.⁹⁹ Rocca et al. stellten die Hypothese auf, dass MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung eine verminderte Fähigkeit besitzen, kognitionsassoziierte Netzwerke zu aktivieren oder zu inaktivieren.¹⁰⁰

Bei MS-assoziiertes Fatigue kann nun – ganz so wie bei MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung – eine erhöhte funktionelle Konnektivität sowohl einen Kompensationsmechanismus als auch einen maladaptiven Prozess darstellen. Eine genaue Festlegung ist dabei letztendlich ebenfalls nicht eindeutig möglich.⁵⁹ Eine verminderte funktionelle Konnektivität wird hingegen als ein maladaptiver Prozess angesehen.⁴³

4.2 Verminderte kortiko-striatale funktionelle Konnektivität

In der vorliegenden Studie identifizierten wir eine reduzierte funktionelle Konnektivität des Striatums mit sensomotorischen, frontalen, parietalen und temporalen Kortexregionen bei MS-Patienten mit Fatigue. Da eine verminderte funktionelle Konnektivität als ein maladaptiver Prozess interpretiert wird, könnte die kortiko-striatale Hypokonnektivität ein Korrelat für die funktionelle Beeinträchtigung bestimmter kortiko-striataler Kreisläufe sein.⁴²

In der Literatur existieren bereits einige Task-based-fMRT-Studien, die eine funktionelle Beeinträchtigung der Basalganglien bei Fatigue belegen. So wurde in den Basalganglien bei gesunden Probanden eine erhöhte BOLD-Aktivität nach einer müdigkeitsauslösenden motorischen Aufgabe in der Erholungsphase als ein natürlicher Kompensationsmechanismus für „ermüdete“ kortikale Hirnregionen zur Aufrechterhaltung von Leistungsfähigkeit interpretiert.¹⁰¹ Ein ähnliches Phänomen konnte bei MS-Patienten mit Fatigue nicht gesehen werden, im Gegenteil: Hier waren die Basalganglien bereits vor der Aufgabe aktiviert, was die Autoren als mögliches Korrelat für einen Fatigue-Zustand werten.⁵² Die Autoren schlossen weiter daraus, dass eine Hyperaktivität der Basalganglien bei MS-assoziiertes Fatigue eine erhöhte Anstrengungsleistung abbildet, die die Folge einer funktionellen Reorganisation zum Ausgleich struktureller Unterbrechungen kortiko-subkortikaler Kreisläufe darstellt. In diesem Zusammenhang können die vorliegenden Ergebnisse zur funktionellen Konnektivität nun Hinweise geben, welche der kortiko-striatalen Kreisläufe genau betroffen sind.

4.2.1 Kortiko-striatale funktionelle Konnektivität und das sensomotorische Netzwerk

In der vorliegenden Studie ergaben sowohl die Gruppenvergleiche als auch die Korrelationsanalysen eine reduzierte funktionelle Konnektivität bei MS-Patienten mit Fatigue zwischen dem Nucleus caudatus und dem sensomotorischen Kortex. Da MS-Patienten mit Fatigue innerhalb des sensomotorischen Kortex eine veränderte BOLD-Aktivität nach ermüdenden motorischen Aufgaben aufweisen,^{52,54} könnte eine verminderte Synchronizität der kortiko-striatalen Verbindung dementsprechend ein Korrelat für eine gestörte subkortikale Modulation des sensomotorischen Netzwerkes darstellen. Da durch die FSS insbesondere die physische Dimension von Fatigue erfasst wird, könnten die hier gezeigten Konnektivitätsveränderungen mit dem sensomotorischen Kortex ein Korrelat für physische Fatigue sein. Die in der vorliegenden Studie gesehenen Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen dem Nucleus caudatus und dem sensomotorischen Kortex ist mit zahlreichen Studien vereinbar, die Atrophie,⁵³ reduzierten Glukosemetabolismus⁴¹ und verminderte aufgabenassoziierte BOLD-Aktivität⁵⁴ sowohl im sensomotorischen Kortex als auch im Nucleus caudatus bei Patienten mit MS-assoziiierter Fatigue zeigten.

Entgegen dem vorliegenden Ergebnis zeigte eine an unserem Institut zuvor durchgeführte Resting-State-fMRT-Studie eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem Nucleus caudatus und dem sensomotorischen Kortex bei MS-Patienten mit Fatigue.⁴³ In dieser Vorstudie bestanden allerdings die Konnektivitätsveränderungen zu lateraleren Regionen des sensomotorischen Kortex. Ein möglicher Grund für die sich widersprechenden Konnektivitätsergebnisse könnte darin liegen, dass die aktuelle Studie restriktivere Auswertungsmethoden angewendet hat. Eine weitere Erklärung wäre, dass bei MS-assoziiierter Fatigue sowohl erhöhte als auch erniedrigte kortiko-striatale Konnektivitäten nebeneinander vorliegen, was zu einer Dysbalance unterschiedlicher kortiko-striataler Kreisläufe führt. Ein systematische Übersichtsarbeit kommt jüngst passend dazu zu dem Schluss, dass die Pathogenese von MS-assoziiierter Fatigue kein fokales Ereignis ist, sondern dass sich Fatigue als Folge unterschiedlicher struktureller und funktioneller, kortikaler und subkortikaler Veränderungen entwickelt.¹⁰²

4.2.2 Kortiko-striatale funktionelle Konnektivität und Aufmerksamkeit

Neben den Konnektivitätsveränderungen des Nucleus caudatus mit dem sensomotorischen Kortex zeigte sich eine verminderte funktionelle Konnektivität des Nucleus caudatus und des ventralen Striatums mit Teilen des Sulcus intraparietalis (Lobulus parietalis superior), des frontalen Augenfeldes (Gyrus frontalis superior) sowie des dIPFC (Gyrus frontalis medialis) bei Patienten mit MS-assoziiierter Fatigue. Die drei letztgenannten Hirnregionen stellen zentrale Knotenpunkte des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes dar und sind an der Initiierung und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit beteiligt.⁵⁷ Es lässt sich daher vermuten, dass die kortiko-striatale Integration des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes bei MS-assoziiierter Fatigue pathologisch verändert ist. Passend hierzu hat neuere Forschung an gesunden Probanden ergeben, dass die funktionelle Konnektivität des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes nach einer ermüdenden fMRT-Aufgabe abnimmt.¹⁰³ Interessanterweise zeigten MS-Patienten mit Fatigue Schwierigkeiten bei einer sakkadischen Ermüdungsaufgabe, die eine andauernde Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit erfordert, was ebenfalls als Hinweis auf eine gestörte Funktion des fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes gewertet werden kann.⁵¹

4.2.3 Kortiko-striatale funktionelle Konnektivität und das Belohnungssystem

Die in der vorliegenden Studie gesehene verminderte funktionelle Konnektivität des ventralen Striatums, insbesondere zum dIPFC (Gyrus frontalis medialis), könnte ein Korrelat für das bei MS-assoziiierter Fatigue beschriebene Aufwand-Belohnungs-Ungleichgewicht darstellen – beide Hirnregionen sind Teil des Belohnungssystems.⁵⁶ In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigte eine jüngst publizierte Studie, dass die Präsentation von Belohnungsreizen MS-assoziierte Fatigue verbessert und zu einer erhöhten BOLD-Aktivität im ventralen Striatum führt.¹⁰⁴

Interessanterweise führten in einer weiteren Interventionsstudie an gesunden Probanden Injektionen von Endotoxin zu „Sickness Behavior“ mit Fatigue und in diesem Zustand zu einer reduzierten BOLD-Aktivität des ventralen Striatums nach Belohnungspräsentation.¹⁰⁵ Obwohl in dieser Studie Fatigue durch Medikamente verursacht wurde und damit eher sekundäre Fatigue darstellt, ist sie ein Beleg dafür, dass subjektiv empfundene Fatigue-Zustände mit einer funktionellen Veränderung im Belohnungssystem einhergehen.

4.3 Das ventrale Striatum superior als zentraler Verbindungsknotenpunkt in der Pathophysiologie von MS-assoziiertes Fatigue

Zahlreiche jüngere Studien sehen das Striatum als wichtiges Korrelat in der Pathophysiologie von MS-assoziiertes Fatigue.^{41,42,52-54} Allerdings unterscheiden diese Studien nicht zwischen den striatalen Subregionen und lassen somit deren komplexe Architektur mit ihren zahlreichen Funktionen außer Acht.⁵⁵

Die hier vorliegende systematische Subregionsanalyse des Striatums ergab nun, dass nur das ventrale Striatum superior eine veränderte funktionelle Konnektivität bei MS-Patienten mit Fatigue aufweist. Interessanterweise zeigte eine vor kurzem erschienene Studie zur funktionellen Konnektivität die Existenz verschiedener Verbindungsknotenpunkte innerhalb des Striatums, die mit zahlreichen unterschiedlichen funktionellen Interaktionen einhergehen.¹⁰⁶ Dies legt die Hypothese nahe, dass das ventrale Striatum superior ein Verbindungsknotenpunkt ist, welcher in der Pathophysiologie von MS-assoziiertes Fatigue eine zentrale Rolle spielt. Da das ventrale Striatum superior funktionell eng mit kortikalen Regionen verknüpft ist, die mit motorischen Funktionen, Aufmerksamkeitsgenerierung und Belohnungsregulation assoziiert sind,^{55,107} könnte die veränderte Konnektivität mit dieser striatalen Subregion zugleich mehrere Teilsymptome von MS-assoziiertes Fatigue erklären, wie die Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung,^{27,62,108} das Aufwand-Belohnungs-Ungleichgewicht^{42,109} sowie die Beteiligung des sensomotorischen Netzwerkes.¹¹⁰

4.4 Fronto-parietale Hyperkonnektivität

In der vorliegenden Studie zeigten MS-Patienten mit Fatigue eine fronto-parietale Hyperkonnektivität zwischen dem dIPFC und dem rostralen Lobulus parietalis inferior. Das vorliegende Ergebnis bestätigt die Hypothese, dass der dIPFC an der Pathogenese von MS-assoziiertes Fatigue beteiligt ist. Insbesondere passt es zu einigen Vorstudien, die belegen konnten, dass bei MS-Patienten mit Fatigue eine erhöhte Ruhe-BOLD-Aktivität im dIPFC nach motorischen⁵⁴ sowie kognitiven Anstrengungen⁵⁸ besteht, was hier als mögliches Korrelat für eine vermehrte Anstrengungsleistung bei Fatigue interpretiert wurde. Eine ähnliche Interpretation findet sich auch bei MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, wo angenommen wird, dass eine erhöhte BOLD-Aktivität eine vermehrte Anstren-

gung abbildet, kognitive Leistung zu erbringen.⁷⁷ Warum jedoch MS-Patienten mit Fatigue eine erniedrigte BOLD-Aktivität des dlPFC ohne eine müdigkeitsinduzierende Aufgabe aufwiesen,⁴¹ lässt sich in diesem Zusammenhang nicht erklären und scheint der hier gefundenen funktionellen Hyperkonnektivität zu widersprechen, die ebenfalls ohne vorangegangene müdigkeitsinduzierende Aufgabe gesehen wurde.

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit der in der vorliegenden Studie gefundenen frontoparietalen Hyperkonnektivität ist, dass bei MS-assoziiertes Fatigue eine Netzwerkregulationsstörung besteht – ähnlich wie bei MS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, bei denen die Fähigkeit abhandengekommen scheint, kognitionsassoziierte Netzwerke zu inaktivieren.¹⁰⁰ Interessanterweise zeigte eine 2016 veröffentlichte Studie, dass auch direkt nach einer müdigkeitsauslösenden kognitiven Aufgabe MS-Patienten mit Fatigue eine kortiko-kortikale Hyperkonnektivität aufweisen.⁵⁹

Der dlPFC verarbeitet sensorische Informationen, repräsentiert wahrgenommene Anstrengung, kodiert Belohnungsmenge und ist bei der Belohnungsantizipation aktiv.^{54,55} Der rostrale Lobulus parietalis inferior ist Teil des sekundär sensorischen Kortex und bei der Aufrechterhaltung und Richtungszuweisung von Aufmerksamkeit beteiligt. Beide Hirnareale sind über den Fasciculus longitudinalis superior anatomisch verbunden.⁵⁷ Es lässt sich daher vermuten, dass die fronto-parietale Hyperkonnektivität möglicherweise die Aufwand-Belohnungs-Berechnung beeinflusst und so zur Pathophysiologie der MS-assoziierten Fatigue beiträgt.

Das vorliegende Ergebnis passt auch zu zwei vor kurzem veröffentlichten Interventionsstudien, die zeigen konnten, dass die transkranielle direkte Hirnstimulation („transcranial direct current stimulation“) des dlPFC MS-assoziiertes Fatigue verbessert – mutmaßlich durch eine zumindest zeitweilige Normalisierung der funktionellen Konnektivität.^{63,111}

4.5 Limitationen

Die vorliegende Studie hat einige Limitationen, die im Folgenden dargelegt werden sollen: (1) Die Studie hat ein Querschnittsdesign. Longitudinale Studien sollten die hier gefundenen Ergebnisse verifizieren. (2) Zur Einschätzung von Fatigue wurde nur die eindimensionale FSS verwendet, wodurch mögliche unterschiedliche Teilbereiche von Fatigue (z.B. physisch versus kognitiv) nicht berücksichtigt wurden. Da Hinweise existieren,

dass die FSS vor allem die physische Dimension von Fatigue abbildet,^{21,23} sind die vorliegenden Ergebnisse insbesondere bezüglich der kognitiven Dimension von Fatigue nur begrenzt beurteilbar. Zukünftige Studien sollten deshalb zusätzlich multidimensionale Fatigue-Skalen anwenden. So könnte beispielsweise durch die Verwendung der FSMC beurteilt werden, inwieweit die in dieser Studie identifizierten Konnektivitätsveränderungen bestimmten Dimensionen von Fatigue zuzuordnen sind.²¹ (3) Da die FSS und der BDI stark miteinander korrelieren, kann der Einfluss von depressiven Symptomen auf die vorliegenden Ergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden. Um Depression als Störgröße zu minimieren, wurden Probanden mit BDI-Werten, die eine mittelschwere oder schwere Depression anzeigen, aus der Studie ausgeschlossen (siehe Manteltext Methodenteil 2.1; Originalarbeit „Discussion“, Absatz 7). (4) Weitere sekundäre Fatigue-Ursachen wie Schlafstörungen¹¹² oder komorbide Erkrankungen, die Fatigue hervorrufen, wurden in der vorliegenden Studie außer Acht gelassen. Zukünftige Studien sollten diese konsequent berücksichtigen. (5) Die Studie untersucht nur Patienten mit schubförmig-remittierender MS, sodass keine Aussage über Fatigue bei Patienten mit primär- und sekundär-progredienten Verlaufsformen sowie mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) möglich ist. (6) Für die aktuelle Studie wurde keine Poweranalyse durchgeführt. Da nach unserem Wissen bis heute keine etablierten Methoden zur Durchführung einer solchen Analyse für die Resting-State-Funktionelle-Konnektivität existieren, orientiert sich die Größe des vorliegenden Studienkollektivs an Fallzahlen aus vorherigen Studien zur fMRT-Bildgebung bei MS-assoziiertes Fatigue. Eine kürzlich erschienene systematische Übersichtsarbeit zur Magnetresonanztomographie bei MS-assoziiertes Fatigue ergab, dass die durchschnittliche Gruppengröße bei 59 MS-Patienten lag,¹⁰² wobei hier sämtliche Auswertungsmethoden aus strukturellen, funktionellen sowie magnetspektroskopischen Studien einbezogen wurden. In der zuvor an unserem Institut durchgeführten Resting-State-fMRT-Studie wurden 44 MS-Patienten eingeschlossen.⁴³ Aktuelle Resting-State-fMRT-Studien aus anderen Arbeitsgruppen zur funktionellen Konnektivität bei MS-assoziiertes Fatigue verwenden sehr unterschiedliche Gruppengrößen, von 22⁵⁹ bis zu 144¹¹³ MS-Patienten. Da bei einem Studienkollektiv von 22 MS-Patienten bereits statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden konnten, gingen wir davon aus, dass bei einer Fallzahl von 77 MS-Patienten, wie in der aktuellen Studie, eine ausreichende Power vorliegt. (7) Die in der vorliegenden Studie durchgeführte Seed-basierte Korrelationsanalyse hat die methodische Limitation, dass eine a priori durchgeführte Wahl von

Hirnregionen vorgenommen werden muss, was die Ergebnisse der funktionellen Konnektivität z.B. durch Partialvolumeneffekte beeinflussen kann.¹¹⁴

5 Fazit

In der vorliegenden Studie wurde die funktionelle Konnektivität des Striatums und dIPFC bei MS-assoziiierter Fatigue im Ruhezustand des Gehirns mittels Seed-basierter Korrelationsanalyse untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass MS-assoziierte Fatigue mit einer reduzierten funktionellen Konnektivität des Striatums mit dem sensomotorischen Netzwerk wie auch dem Aufmerksamkeits- und Belohnungsnetzwerk assoziiert ist. Insbesondere scheint dabei das ventrale Striatum derjenige Verbindungsknotenpunkt zu sein, der in der Pathophysiologie von MS-assoziiierter Fatigue eine zentrale Rolle spielt. Zusammen mit einer erhöhten Konnektivität zwischen dem dIPFC und sensorischen kortikalen Regionen könnten diese Konnektivitätsveränderungen Korrelate für Teilsymptome vom MS-assoziiierter Fatigue darstellen wie die Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung, das Aufwand-Belohnungs-Ungleichgewicht sowie die Affektion des sensomotorischen Netzwerkes.

6 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit untersucht deskriptiv funktionelle Veränderungen, die bei MS-assoziiierter Fatigue zu beobachten sind. Sie lässt keine Aussagen über die zugrundeliegenden Ursachen zu. Um ätiologische Zusammenhänge weitergehend zu analysieren, muss die funktionelle Konnektivität mit potentiell ätiologischen Parametern korreliert werden. Insbesondere die Kombination mit Neurodegenerationsparametern wie lokalen Läsionsmustern oder proinflammatorischen Zytokinparametern wie z.B. TNF-alpha und Interferon-gamma könnte neue Erkenntnisse über die primären Ursachen von MS-assoziierten Fatigue liefern.

Da die kortiko-subkortikalen Kreisläufe nicht nur über das Striatum, sondern auch über den Globus pallidus und den Thalamus ziehen (Kortex→Striatum→Globus pallidus→Thalamus→Kortex),⁴² sollte zukünftige Forschung versuchen die Mechanismen der kortiko-subkortikalen Verschaltungsketten genauer zu verstehen. Zwar existiert bereits eine separate Analyse der funktionellen Konnektivität des Thalamus bei MS-assoziiierter Fatigue,¹¹³ allerdings fehlen gemeinsame Analysen von Basalganglien und Thalamus, was zu einem umfassenderen Verständnis der komplexen kortiko-subkortikalen Schaltkreise nötig wäre.

Eine weitere Fragestellung ist, ob die funktionelle Konnektivität zwischen dem Striatum und dessen dopaminerge Afferenzen (Substantia nigra und Area tegmentalis ventralis) bei MS-assoziiierter Fatigue verändert ist. Hierdurch könnte festgestellt werden, ob eine verminderte Dopamin-Ausschüttung als Ursache für die in dieser Arbeit gezeigte kortiko-striatale funktionelle Entkoppelung infrage kommt.

Der Einsatz der funktionellen Konnektivität des ventralen Striatums und dIPFC eignet sich – wie im vorliegenden Fall – auf Gruppenebene in der experimentellen Forschung als Korrelat für MS-assoziierte Fatigue. Somit kann die funktionelle Konnektivität als objektiver Parameter für die Quantifizierung von Fatigue dienen und die subjektive Selbsteinschätzung durch Fragebögen um einen pathophysiologischen Erklärungsansatz ergänzen. Nicht nur in Beobachtungsstudien, sondern auch in Interventionsstudien könnte die funktionelle Konnektivität eingesetzt werden, um z.B. den Nutzen von Therapiestrategien zu überprüfen. Darüber hinaus könnten longitudinale Studien durchgeführt werden, um den Fatigue-Schweregrad und damit assoziierte Konnektivitätsänderungen im Verlauf zu untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

1. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:662-675.
2. Rudroff T, Kindred JH, Ketelhut NB. Fatigue in multiple sclerosis: Misconceptions and future research directions. *Front Neurol*. 2016;7:122.
3. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. *Neurology*. 2013;80:409-416.
4. Guidelines MSCP. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence- Based Management Strategies For Fatigue in Multiple Sclerosis*. Washington D.C.: Paralyzed Veterans of America; 1998.
5. Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. 2010;17:604-612.
6. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:1437-1447.
7. Sandry J, Genova HM, Dobryakova E, DeLuca J, Wylie G. Subjective cognitive fatigue in multiple sclerosis depends on task length. *Front Neurol*. 2014;5:214.
8. Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm : recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis- related fatigue. *EPMA J*. 2016;7:25.
9. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21:9-14.
10. Miletic S, Toncev G, Jevdjic J, Jovanovic B, Canovic D. Fatigue and depression in multiple sclerosis: Correlation with quality of life. *Arch Biol Sci*. 2011;63:617-622.
11. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*. 1995;92:353-355.
12. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45:435-437.
13. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65:135-138.
14. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15:146-158.
15. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue

- in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248:174-179.
16. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J*. 2017;23:1123-1136.
 17. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler J*. 2017;23:78-90.
 18. Koziarska D, Król J, Nocoń D, Kubaszewski P, Rzepa T, Nowacki P. Prevalence and factors leading to unemployment in MS (multiple sclerosis) patients undergoing immunomodulatory treatment in Poland. *PLoS One*. 2018;13:e0194117.
 19. Messmer Uccelli M, Specchia C, Battaglia MA, Miller DM. Factors that influence the employment status of people with multiple sclerosis: A multi-national study. *J Neurol*. 2009;256:1989-1996.
 20. Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: Impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Mult Scler J*. 2013;19:1792-1799.
 21. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): Validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*. 2009;15:1509-1517.
 22. Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-1123.
 23. Rosti-Otajärvi E, Hämäläinen P, Wiksten A, Hakkarainen T, Ruutiainen J. Validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Finnish multiple sclerosis patients. *Brain Behav*. 2017;7:e00743.
 24. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe BD, Duquet W, Duportail M, Ketelaer P. Assessing fatigue in multiple sclerosis: Dutch Modified Fatigue Impact Scale. *Acta Neurol Belg*. 2003;103:185-191.
 25. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363:978-988.
 26. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;55:934-939.
 27. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Mult Scler J*. 2015;21:376-381.
 28. Cehelyk EK, Harvey DY, Grubb ML, Jaleel R, El-Sibai MS, Markowitz CE, Berger

- JR, Hamilton RH, Chahin S. Uncovering the association between fatigue and fatigability in multiple sclerosis using cognitive control. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:269-275.
29. Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:73-80.
 30. Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig WD, Paul F. Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis—results of a systematic analysis of completed phase III trials. *EPMA J*. 2019;10:425-436.
 31. Svenningsson A, Falk E, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, Sun J, Penner IK. Natalizumab Treatment Reduces Fatigue in Multiple Sclerosis. Results from the TYNERGY Trial; A Study in the Real Life Setting. *PLoS One*. 2013;8:e58643.
 32. Yildiz M, Tettenborn B, Putzki N. Multiple sclerosis-associated fatigue during disease-modifying treatment with natalizumab, interferon-beta and glatiramer acetate. *Eur Neurol*. 2011;65:231-232.
 33. Putzki N, Yaldizli Ö, Tettenborn B, Diener HC. Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. *J Neurol Sci*. 2009;285:109-113.
 34. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, Drenzo V, D'Onghia M, Zoccolella S, Amato MP, Trojano M. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One*. 2012;7:e35843.
 35. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, Kern S. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:67.
 36. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:247-256.
 37. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose - Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2015;83:211-220.
 38. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (zuletzt besucht am 08.07.2020 unter: <https://www.dgn.org/>).
 39. Derache N, Grassiot B, Mézence F, Emmanuelle Dugué A, Desgranges B, Constans JM, Defer GL. Fatigue is associated with metabolic and density

- alterations of cortical and deep gray matter in Relapsing-Remitting-Multiple Sclerosis patients at the earlier stage of the disease: A PET/MR study. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2:362-369.
40. Rocca M, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, Comi G, Falini A, Filippi M. Regional but Not Global Brain Damage Contributes to Fatigue in Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2014;273:511-520.
 41. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohm A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997;48:1566-1571.
 42. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179:34-42.
 43. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, Pech L, Pajkert A, Pfüller C, Wuerfel J, Ploner C, Paul F, Brandt A. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler*. 2015;21:925-934.
 44. Riccitelli G, Rocca MA, Forn C, Colombo B, Comi G, Filippi M. Voxelwise assessment of the regional distribution of damage in the brains of patients with multiple sclerosis and fatigue. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:874-879.
 45. Sepulcre J, Masdeu J, Goñi J, Arrondo G, Vélez De Mendizábal N, Bejarano B, Villoslada P. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler J*. 2009;15:337-344.
 46. Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. The representation of inflammatory signals in the brain - a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2014;5:264.
 47. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev*. 2016;15:210-220.
 48. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46-56.
 49. Clark IA, Budd AC, Alleva LM. Sickness behaviour pushed too far - The basis of the syndrome seen in severe protozoal, bacterial and viral diseases and post-trauma. *Malar J*. 2008;7:208.

50. Dobryakova E, Deluca J, Genova HM, Wylie GR. Neural Correlates of Cognitive Fatigue: Cortico-Striatal Circuitry and Effort–Reward Imbalance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013;19:849-853.
51. Finke C, Pech LM, Sömmer C, Schlichting J, Stricker S, Endres M, Ostendorf F, Ploner CJ, Brandt AU, Paul F. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol.* 2012;259:2656-2663.
52. Bonzano L, Pardini M, Roccatagliata L, Mancardi GL, Bove M. How people with multiple sclerosis cope with a sustained finger motor task: a behavioural and fMRI study. *Behav Brain Res.* 2017;325:63-71.
53. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, Gallo P. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:1220-1228.
54. Rocca MA, Meani A, Riccitelli GC, Colombo B, Rodegher M, Falini A, Comi G, Filippi M. Abnormal adaptation over time of motor network recruitment in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler.* 2016;22:1144-1153.
55. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18:7-21.
56. Haber SN, Knutson B. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2009;35:4-26.
57. Ptak R. The Frontoparietal Attention Network of the Human Brain. *Neurosci.* 2012;18:502-515.
58. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci.* 2008;270:28-39.
59. Pravata E, Zecca C, Sestieri C, Caulo M, Riccitelli GC, Rocca MA, Filippi M, Cianfoni A, Gobbi C. Hyperconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex following mental effort in multiple sclerosis patients with cognitive fatigue. *Mult Scler J.* 2016;22:1665-1675.
60. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.
61. Bellmann-Strobl J, Pach D, Chang Y, Pasura L, Liu B, Jäger SF, Loerch R, Jin L, Blödt S, Brinkhaus B, Ortiz M, Reinhold T, Roll S, Binting S, Paul F, Witt CM, Shi X. The effectiveness of acupuncture and mindfulness-based stress reduction

- (MBSR) for patients with multiple sclerosis associated fatigue – A study protocol and its rationale for a randomized controlled trial. *Eur J Integr Med.* 2018;20:6-15.
62. Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C, Boers C, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:1134-1140.
 63. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Piper SK, Roth Y, Zangen A, Schippling S, Paul F. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2018;5:e423.
 64. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995;45:1956-1961.
 65. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep.* 2008;31:1601-1607.
 66. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, Karabudak R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res.* 2007;30:81-85.
 67. Herlofson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease - the Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol.* 2002;9:595-600.
 68. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka K V. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler.* 2002;8:523-526.
 69. Mills RJ, Young CA, Nicholas RS, Pallant JF, Tennant A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:81-87.
 70. Amtmann D, Bamer AM, Noonan V, Lang N, Kim J, Cook KF. Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol.* 2012;57:159-166.
 71. Rietberg MB, Van Wegen EEH, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: Reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil Rehabil.* 2010;32:1870-1876.
 72. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

- 1990;87:9868-9872.
73. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34:537-541.
 74. Cole D, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Front Syst Neurosci.* 2010;4:8.
 75. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: Implications for neuroimaging. *Trends Neurosci.* 2004;27:489-495.
 76. Schneider F, Fink GR. *Funktionelle MRT in Psychiatrie Und Neurologie.* Berlin: Springer-Verlag; 2013.
 77. Schoonheim MM, Geurts JJG, Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74:1246-1247.
 78. Beckmann C. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc.* 2005;360:1001-1013.
 79. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2007;2:67-70.
 80. Yan CG, Wang X Di, Zuo XN, Zang YF. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics.* 2016;14:339-351.
 81. Penny W, Friston K, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images 1st Edition.* Cambridge, MA: Academic Press; 2006.
 82. Murphy K, Birn RM, Bandettini PA. Resting-state fMRI confounds and cleanup. *Neuroimage.* 2013;80:349-359.
 83. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Shehzad Z, Biswal B, Walters JR, Castellanos FX, Milham MP. Functional Connectivity of Human Striatum: A Resting State fMRI Study. *Cereb Cortex.* 2008;18:2735-2747.
 84. Cui F, Zhou L, Wang Z, Lang C, Park J, Tan Z, Yu Y, Sun C, Gao Y, Kong J. Altered functional connectivity of striatal subregions in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2017;8:129.
 85. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2005;25:46-59.
 86. Tong Y, Chen Q, Nichols TE, Rasetti R, Callicott JH, Berman KF, Weinberger DR, Mattay VS. Seeking optimal region-of-interest (ROI) single-value summary

- measures for fMRI studies in imaging genetics. *PLoS One*. 2016;11:e0151391.
87. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, Hoshi M, Ilg R, Schmid VJ, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*. 2012;59:3774-3783.
 88. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *Neuroimage*. 2002;17:479-489.
 89. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011;56:907-922.
 90. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014;92:381-397.
 91. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113:7900-7905.
 92. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2008.
 93. Stephan KE, Friston KJ. Functional Connectivity. *Encycl Neurosci*. January 2009:391-397.
 94. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14:302-317.
 95. Loitfelder M, Filippi M, Rocca M, Valsasina P, Ropele S, Jehna M, Fuchs S, Schmidt R, Neuper C, Fazekas F, Enzinger C. Abnormalities of resting state functional connectivity are related to sustained attention deficits in MS. *PLoS One*. 2012;7:e42862.
 96. Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, Sanz-Arigita EJ, Smith SM, Geurts JJG, Barkhof F. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain*. 2010;133:1612-1621.
 97. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Riccitelli G, Rodegher ME, Misci P, Rossi P, Falini A, Comi G, Filippi M. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*. 2010;74:1252-1259.
 98. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Corte M Della, Bisecco A, Docimo R, Lavorgna L, Corbo D, Costanzo A Di, Tortora F, Cirillo M, Esposito F, Tedeschi G. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler*.

- 2011;17:411-422.
99. Tona F, Petsas N, Sbardella E, Prosperini L, Carmellini M, Pozzilli C, Pantano P. Multiple sclerosis: Altered thalamic resting-state functional connectivity and its effect on cognitive function. *Radiology*. 2014;271:814-821.
 100. Rocca MA, Valsasina P, Riccitelli G, Filippi M, Hulst HE, Barkhof F, Abdel-Aziz K, Muhlert N, Ciccarelli O, Enzinger C, Fazekas F, Gallo A, Tedeschi G, Pareto D, Arévalo MJ, Rovira A, Montalban X, Pichler A, Khalil M et al. Functional correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A multicenter fMRI Study. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:5799-5814.
 101. Bonzano L, Tacchino A, Saitta L, Roccatagliata L, Avanzino L, Mancardi GL, Bove M. Basal ganglia are active during motor performance recovery after a demanding motor task. *Neuroimage*. 2013;65:257-266.
 102. Arm J, Ribbons K, Lechner-Scott J, Ramadan S. Evaluation of MS related central fatigue using MR neuroimaging methods: Scoping review. *J Neurol Sci*. 2019;400:52-71.
 103. Esposito F, Otto T, Zijlstra FRH, Goebel R. Spatially distributed effects of mental exhaustion on resting-state FMRI networks. *PLoS One*. 2014;9:e94222.
 104. Dobryakova E, Hulst HE, Spirou A, Chiaravalloti ND, Genova HM, Wylie GR, DeLuca J. Fronto-striatal network activation leads to less fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;8:153 –156.
 105. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward. *BPS*. 2010;68:748-754.
 106. Choi EY, Tanimura Y, Vage PR, Yates EH, Haber SN. Convergence of prefrontal and parietal anatomical projections in a connectional hub in the striatum. *Neuroimage*. 2017;146:821-832.
 107. Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook P a, Alexander DC, Parker GJ, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RS. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci*. 2008;28:7143-7152.
 108. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Thi Minh Tam T, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Dwernecke K, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:93-99.

109. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol.* 2015;6:52.
110. Cruz Gómez ÁJ, Ventura Campos N, Belenguer A, Ávila C, Forn C. Regional Brain Atrophy and Functional Connectivity Changes Related to Fatigue in Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2013;8:e77914.
111. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci.* 2017;372:131-137.
112. Veauthier C, Radbru H, Gaede G, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Wernecke KD, Zipp F, Paul F, Sieb JP. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: A polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler J.* 2011;17:613-622.
113. Hidalgo de la Cruz M, d'Ambrosio A, Valsasina P, Pagani E, Colombo B, Rodegher M, Falini A, Comi G, Filippi M, Rocca MA. Abnormal functional connectivity of thalamic sub-regions contributes to fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2018;24:1183-1195.
114. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:700-711.

IV. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Jaeger, S., Paul, F., Scheel, M., Brandt, A., Heine, J., Witt, C.M., Pach, D., Bellmann-Strobl, J., Finke, C. Multiple sclerosis – related fatigue : Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. Multiple Sclerosis Journal, 2019;25:554-564.

Impact Factor: 5,280

Vorbereitend auf diese Arbeit führte der Promovend eine umfassende Literaturrecherche über den aktuellen Forschungsstand zur Pathogenese der MS-assoziierten Fatigue durch. Die Ausarbeitung des Designs der vorliegenden Studie wurde in Diskussion durch Prof Dr. C. Finke, Dr. J. Bellmann-Strobl, Prof. Dr. F. Paul und dem Promovenden erarbeitet.

Für die patientenbezogenen und klinischen Daten stellte der Promovend eine umfassende Datenbank aus fünf prospektiven Studien des NeuroCure Clinical Research Centers zusammen. Unter Supervision durch Prof. Dr. C. Finke und Dr. J. Bellmann-Strobl führte der Promovend ein detailliertes Monitoring der Datenbank durch.

Bei einem Teil dieser Studien war der Promovend an der Primärdatenerhebung und an der Patientenrekrutierung beteiligt. Für die Screening-Untersuchungen und Studienvisiten erfolgte durch den Promovenden die Erhebung von patientenbezogenen Daten und Fragebögen zur Einschätzung von Fatigue mittels „Fatigue Severity Scale“, von Depression mittels „Beck Depression Inventory II“ sowie der Schwere der MS-Erkrankung mittels „Extended Disability Status Scale“. Zusätzlich erfolgte durch den Promovenden die Durchführung der motorischen Funktionstestung mittels „9-Hole Peg Test“ und Gehstrecke sowie der kognitiven Testung mittels „Symbol Digit Modality Test“.

Die magnetresonanztomographischen (MRT) Daten wurden durch das Bildgebungsteam des NeuroCure Clinical Research Center erhoben. Die MRT-Daten wurden aus der institutseigenen MRT-Datenbank durch den Promovenden heruntergeladen. Die Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten, die Gerierung und visuellen Überprüfung der „region of interests“ sowie die Errechnung der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand des Gehirns wurden durch den Promovenden unter Supervision durch

Prof. Dr. C. Finke durchgeführt. Für die Auswertung der MRT-Daten erlernte der Promovend den Umgang mit den MRT-Datenverarbeitungsprogrammen FMRIB Software Library (FSL) und Statistical Parametric Mapping (SPM) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. Finke. Die strukturellen MRT-Parameter wurden durch Dr. M. Scheel und sein MRT-Team errechnet.

Die statistische Datenauswertung wurde durch den Promovenden in Rücksprache mit Prof. Dr. C. Finke und J. Heine durchgeführt. Hierzu erlernte der Promovend den Umgang mit dem Statistikprogramm „R“. Der Promovend erstellte sämtliche Abbildungen und Tabellen sowie das Manuskript, das in Diskussion zunächst mit Prof. Dr. C. Finke und Dr. J. Bellmann-Strobl und anschließend mit allen Koautoren überarbeitet wurde.

Die Kommunikation mit dem Journal und den Reviewern erfolgte durch den Promovenden. Die Überarbeitung des eingereichten Manuskripts erfolgte durch den Promovenden in Beratung mit allen Autoren.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. med. Carsten Finke

Unterschrift des Doktoranden Sven Florian Jäger

V. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sven Florian Jäger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Fatigue bei Multipler Sklerose: Veränderungen der Resting-State-Funktionellen-Konnektivität des ventralen Striatums und dorsolateralen Präfrontalkortex“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

05.03.2021

Datum

Unterschrift

VI. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 197 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	28,671	27.138	0.069040
2	Nature Reviews Neurology	8,095	19.819	0.028090
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	18,783	15.872	0.041490
4	Alzheimers & Dementia	10,423	12.740	0.030040
5	JAMA Neurology	6,885	11.460	0.035270
6	BRAIN	52,061	10.840	0.075170
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,080	10.602	0.010720
8	ANNALS OF NEUROLOGY	37,251	10.244	0.053390
9	NEURO-ONCOLOGY	10,930	9.384	0.030350
10	Epilepsy Currents	790	9.333	0.001600
11	MOVEMENT DISORDERS	26,511	8.324	0.037980
12	Translational Stroke Research	2,202	8.266	0.005260
13	NEUROLOGY	88,493	7.609	0.115530
14	NEUROSCIENTIST	4,738	7.461	0.008730
15	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
16	STROKE	65,854	6.239	0.088520
17	BRAIN PATHOLOGY	4,952	6.187	0.007750
18	Brain Stimulation	4,263	6.120	0.014510
19	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,654	6.059	0.006350
20	Neurotherapeutics	3,973	5.719	0.008980
21	PAIN	36,132	5.559	0.038000
22	Multiple Sclerosis Journal	10,675	5.280	0.021890
23	SLEEP	20,547	5.135	0.025870
24	EPILEPSIA	26,301	5.067	0.032490
25	Alzheimers Research & Therapy	2,192	5.015	0.008470

VII. Publikation

Jaeger, S., Paul, F., Scheel, M., Brandt, A., Heine, J., Witt, C.M., Pach, D., Bellmann-Strobl, J., Finke, C. Multiple sclerosis – related fatigue : Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019;24:554-564.

DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518758911>

VIII. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

IX. Publikationsliste

1. Jaeger, S., Paul, F., Scheel, M., Brandt, A., Heine, J., Witt, C.M., Pach, D., Bellmann-Strobl, J., Finke, C. Multiple sclerosis – related fatigue: Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. Multiple Sclerosis Journal, 2019;24:554-564.

Impact Factor: 5,280

2. Bellmann-Strobl, J., Pach, D., Chang, Y., Pasura, L., Liu, B., Jaeger, S., Loerch, R., Jine, L., Blödt, S., Brinkhaus, B., Ortiz, M., Reinhold, T., Roll, S., Binting, S., Paul, F., Witt, C.M., Shi, X. The effectiveness of acupuncture and mindfulness-based stress reduction (MBSR) for patients with multiple sclerosis associated fatigue – A study protocol and its rationale for a randomized controlled trial. European Journal of Integrative Medicine, 2018;20:6-15.

Impact Factor: 0,97

X. Danksagung

Meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. C. Finke und Frau Dr. J. Bellmann-Strobl danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung in sämtlichen Phasen meiner Arbeit. Ich hatte großes Glück mit meinen Doktoreltern, die sich sowohl fachlich durch wissenschaftliche und klinische Exzellenz als auch menschlich durch Ehrlichkeit, Verbindlichkeit und humorvolle Ernsthaftigkeit auszeichneten. Ich schätze Eure ausgezeichneten Ideen, professionellen Ratschläge und schnellen Rückmeldungen sehr und bin dankbar für alles, was ich von Euch gelernt habe.

Ein besonderer Dank gilt auch dem Leiter des NeuroCure Clinical Research Center Prof. F. Paul für die Ermöglichung der Promotion in dieser Arbeitsgruppe sowie die außerordentlich guten Rahmenbedingungen an der Klinik.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des NeuroCure Clinical Research Center danke ich für die Zeit, die ich mit Euch verbracht habe und die ohne Euch nur halb so schön und abwechslungsreich gewesen wäre.

Ganz besonders bedanke ich mich auch bei den Patientinnen und Patienten für ihre freiwillige Teilnahme an dieser Studie und ihren unentbehrlichen Beitrag zu dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die unerschöpfliche Bestärkung und liebevolle Begleitung während der Promotion.