

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

DISSERTATION

Neurobiologische und behaviorale Marker der Verarbeitung
stressbezogener und affektiv negativer Stimuli bei Multipler
Sklerose und deren Zusammenhang mit dem
Erkrankungsschweregrad

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Margherita Wakonig
aus Graz

Datum der Promotion: 25. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Zusammenfassung.....	4
1. Abstract.....	4
1.1. Abstract in Deutsch.....	4
1.2. Abstract in English.....	5
2. Einleitung.....	7
3. Methodik.....	9
3.1. Teilnehmer.....	9
3.2. Klinische Untersuchung.....	9
3.3. Experimenteller Aufbau.....	10
3.4. fMRT Paradigma zur Erfassung neuronaler und kognitiv-behavioraler sowie peripherer Parameter der Stressverarbeitung.....	10
3.5. fMRT Paradigma zur Erfassung neuronaler und behavioraler Parameter des belohnungsbezogenen DM.....	11
3.6. MRT-Untersuchungen.....	12
3.7. Vorverarbeitung/Preprocessing der strukturellen MRT-Daten aller 3 Paper.....	12
3.8. fMRT Preprocessing.....	12
3.9. Statistische Analyse „Paper I“.....	13
3.10. Statistische Analyse „Paper II“.....	13
3.11. Statistische Analyse „Paper III“.....	14
4. Ergebnisse.....	15
4.1. Patientencharakteristika.....	15
4.2. Ergebnisse „Paper I“.....	15
4.3. Ergebnisse „Paper II“.....	16
4.4. Ergebnisse „Paper III“.....	16
5. Diskussion.....	17
Literaturverzeichnis.....	21
Eidesstattliche Versicherung.....	26
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	28
Paper I: „Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis”.....	30
Paper II: „Altered Coupling of Psychological Relaxation and Regional Volume of Brain Reward Areas in Multiple Sclerosis”.....	45
Publikation III.....	65
Lebenslauf.....	91
Publikationsliste.....	92

Danksagung..... 94

Zusammenfassung

1. Abstract

1.1. Abstract in Deutsch

Hintergrund:

Psychologischer Stress kann den Schweregrad von Multipler Sklerose (MS) beeinflussen. Die peripher-physiologische Stresssystemaktivität ist bei PatientInnen mit MS (PmMS) verändert, was mit einer abweichenden Verarbeitung allgemeiner affektiver negativer Reize einhergehen kann. Wenig ist über die neurobiologischen Faktoren von Entspannung bei PmMS bzw. die Verarbeitung allgemeiner affektiver Reize und über den Zusammenhang zwischen neuronalen Stress-Mechanismen und Krankheitsparametern bekannt. In drei Experimenten untersuchten wir (i) Zusammenhänge von stressinduzierter neuronaler Aktivität und neurologischen Erkrankungsschwereparametern, (ii) neurobiologische Korrelate von Entspannung nach Stress und (iii) evaluierten, ob es Hinweise auf abweichende Verarbeitungen affektiv negativer Stimuli gibt.

Methodik:

Experiment I: Der Zusammenhang zwischen Stress und Hirnaktivität wurde bei 36 PmMS und 21 gesunde KontrollprobandInnen (GK) mittels eines stresserzeugenden funktionellen Magnetresonanztomographie(fMRT)-Paradigmas untersucht, in dem Kopfrechenaufgaben gelöst und die Leistung bewertet wurde. Die erfassten fMRT-Signale korrelierten wir mit Krankheitsparametern.

Experiment II: Innerhalb desselben Paradigmas erfassten wir psychologische Stress- und Entspannungsreaktionen durch Selbstbeurteilungsdaten. Als eine physiologische Stress-Reaktion wurde die Herzfrequenz (HF) gemessen. Das regionale Graue Substanz (GS)-Volumen wurde für die Untersuchung von neurobiologischen Korrelaten von Entspannung nach Stress bei MS über das gesamte Gehirn zu psychologischer Entspannung in Beziehung gesetzt.

Experiment III: Zur affektiven Stimulusverarbeitungstestung (als Teilaspekt der belohnungsbezogenen Entscheidungsfindung) bei MS, nutzten wir eine fMRT-Version der Iowa-Gambling-Task (IGT). ProbandInnen sollten lernen, durch das Identifizieren und Auswählen gewinnbringender und das Vermeiden verlustbehafteter (affektiv positiv/negativ besetzter) Kartenstapel möglichst viel Gewinn zu erspielen. Wir untersuchten die zugrunde liegende neuronale Aktivität in den Entscheidungsfindungsprozessphasen.

Ergebnisse:

Experiment I: Neuronale Stressantworten im insulären Cortex korrelierten bei PmMS mit pyramidalen und cerebralen Funktionsbeeinträchtigung. Die cerebelläre Aktivität korrelierte negativ mit GS-Atrophie in beiden Gruppen.

Experiment II: Anders als bei GK, war die Entspannungsbeurteilung innerhalb von PmMS signifikant schwächer an den HF-Rückgang und das ventromediale-präfrontale-Cortex (VMPFC)-Volumen gekoppelt.

Experiment III: Schwerer betroffene PmMS zeigten im Vergleich mit GK einen weniger stark ausgeprägten Lerneffekt und erzielten weniger Gewinne bei höheren Verlusten. Die VMPFC-Aktivität spiegelte die Performanz über Personen beider Gruppen wider.

Fazit: Stressinduzierte neuronale Aktivität spiegelt den Erkrankungsschweregrad wider und war mit GS-Volumenverlust in deckungsgleichen Arealen bei PmMS und GK assoziiert. Dies suggeriert, dass die Assoziation innerhalb von PmMS keinem ausschließlich reaktiven Mechanismus folgen kann.

PmMS scheinen den Rückgang peripherer Stresssignale weniger gut in die Entspannungswahrnehmung integrieren zu können, was an Veränderungen in der Reizverarbeitung in zentralen Belohnungsarealen des Gehirns (VMPFC) gekoppelt zu sein scheint. Die Leistung in Aufgaben, die das Erlernen affektiver Reizeigenschaften erfordern, scheint bei PmMS reduziert. Das legt Verarbeitungsdefizit belohnungs- bzw. bestrafungsrelevanter Prozesse bei MS nahe.

1.2. Abstract in English

Background: Psychological stress can influence the severity of Multiple Sclerosis (MS). Peripheral stress system activity alters in patients with MS (PwMS) compared to healthy controls (HC). This can be paired with an impaired processing of negative affective stimuli. Little is known about the underlying neurobiological factors of relaxation, the processing of affective stimuli and the association of neural stress-mechanisms and disease parameters in PwMS. We aimed to (i) investigate associations of stress-induced neural activity and neurological disease parameters, (ii) test neurobiological correlates of relaxation after stress-exposure and (iii) evaluate if the processing of negative affective stimuli in PwMS is impaired.

Methods:

Experiment I: We investigated the connection between stress and brain activity in 36 PwMS and 21 HC by using a stress-inducing arithmetical fMRI paradigm and correlated results with disease parameters.

Experiment II: Psychological stress- and relaxation-responses were conducted by self-assessment in the same paradigm. Heart rate (HR) was determined as physiological stress response. We investigated regional gray-matter (GM)-volume throughout the brain as central nervous correlate of relaxation after stress exposure.

Experiment III: To investigate the processing of affective stimuli (as part of reward-related decision making) in PwMS we used an fMRI-version of the Iowa-Gambling-Task (IGT). Subjects should learn to distinguish between reward- and loss-related card decks to win as much money as possible. We investigated the underlying brain-activity during different stages of decision making.

Results:

Experiment I: Neural stress-responses in the insular cortex correlated with pyramidal and cerebral impairment in PwMS. Cerebellar activity showed a negative association with GM-atrophy in both groups.

Experiment II: In PwMS relaxation-perception showed a significantly lower association with a decline in HR and ventromedial-prefrontal-cortex (VMPFC)-volume compared to HC.

Experiment III: VMPFC-activity during IGT correlated positively with performance in all subjects, with more severely affected PwMS showing a worse learning effect resulting in winning less money than HC.

Conclusion:

Stress-induced neural activity depicts disease-severity and was associated with GM-volume-loss in overlapping areas in both groups. This suggests that this association can not be caused by MS alone. It looks like PwMS were not able to integrate the decline of peripheral stress-signals in their perception of relaxation, which seems to be related to alterations in stimuli-processing in central reward-areas of the brain (VMPFC). The relevance of reward (or punishment)-related stimuli-processing in PwMS is supported by the correlation of performance in reward-related tasks and the activity in reward-related brain-areas (VMPFC) by simultaneously showing a worse IGT-performance compared to HC.

2. Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist in Deutschland mit einer jährlichen Inzidenz von 17,6 und einer Prävalenz von ungefähr 303 Betroffenen pro 100 000 Einwohner (1) eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei dieser chronisch-entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems kommt es zu einer Nervenscheiden-Demyelinisierung sowie neuronaler und axonaler Degeneration (3). Betroffen sind sowohl die Weiße (WS) als auch die Graue Substanz (GS) (4). Vor allem kognitive Einschränkungen bei Patienten mit MS (PmMS) weisen mehr Korrelationen mit Schäden in der GS als in der WS auf (5, 6). MS lässt sich in eine primär- und sekundär-progrediente sowie in die am häufigsten auftretende schubförmig-remittierende Verlaufsform unterteilen (7). Die auftretenden Symptome sind nicht krankheitsspezifisch; erst nach Ausschluss anderer Gründe kommt es zur Diagnosestellung durch Erfüllen vorgegebener radiologischer und klinischer Kriterien (8). Die durch Axon-Demyelinisierung entstehenden entzündlichen Läsionen sind mittels Magnetresonanztomographie (MRT) darstellbar (9). Mit der von Kurtzke 1983 vorgestellten Expanded Disability Status Scale (EDSS) kann der Schweregrad der Krankheitsbeeinträchtigung angegeben werden – Defizite von Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktion, des visuellen Systems sowie der cerebralen Funktionen lassen sich in ihrem jeweiligen Funktionssystem-Score (FSS) erfassen (10). Eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist bei 40-70% der PmMS sowohl in frühen Stadien als auch im Verlauf zu beobachten (11-14). Beeinträchtigt sind vor allem Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Wachsamkeit und Exekutivfunktionen (15-17). PmMS weisen häufig zusätzliche Komorbiditäten wie Angststörungen oder Depressionen auf (18), wobei die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten einer Depression mit bis zu 50% angegeben ist (19).

Schon zu Beginn der MS-Forschung beschrieb Charcot Stress als prädisponierenden Faktor für die Entstehung von Multipler Sklerose (20). Unterstrichen wird dies durch das beobachtete gehäufte Läsionsauftreten nach stressigen Lebensereignissen (21).

Die Reaktionen des Körpers auf Stress entstehen durch ein komplexes neuronales Netzwerk induziert durch einen potentiell gefährlichen Stimulus und setzen sich aus kognitiven, affektiven und physiologischen Veränderungen zusammen (22). Stress löst bei gesunden Kontrollprobanden (GK) Angst und Furcht aus (23). In fMRT-Studien konnten bei GK unter Stress Perfusionsveränderungen im präfrontalen Cortex, der Amygdala, dem Hippocampus (24) und dem Inselcortex (25) gemessen werden. Als physiologische Stressantwort kommt es

zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Achse) und des autonomen Nervensystems (ANS) (26), was zu einer Erhöhung der Hautleitfähigkeit (skin conductance response, SCR) (27, 28), einem Anstieg der Herzfrequenz (HF) sowie der Cortisol- (29) und Noradrenalinausschüttung (30) führt. Bei PmMS alterieren diese Stressantworten. So zeigt sich bei PmMS ein Hypercortisolismus und eine herabgesetzte Glucocorticoidsensitivität als Zeichen einer abweichenden HPA-Achsenfunktion (31-34) sowie verminderte Noradrenalinlevel in peripheren Lymphozyten als Zeichen einer abweichenden Reaktion des ANS (35). Des Weiteren scheint es bei PmMS zu einer veränderten Verarbeitung stressbezogener affektiver Stimuli zu kommen. Kleeberg et al. (2004) testeten das belohnungsbezogene Entscheidungsfindungsvermögen (decision making, DM) von GK und PmMS im Rahmen eines experimentellen Paradigmas. Das belohnungsbezogene DM entspricht einem operanten Lernprozess, bei dem Belohnungen als affektiv positive und Bestrafungen als affektiv negative Verstärker fungieren (36, 37). Probanden mussten unter Zeitdruck erlernen, gewinnbringende von verlustbehafteten Kartenstapel zu unterscheiden um am Ende so viel Gewinn wie möglich zu erspielen. Bei GK konnte bei Verlust (und demnach bei Bestrafung) ein Anstieg der SCR beobachtet, während diese Reaktion bei PmMS abgeschwächt war (38) und somit auf eine Fehlinterpretation der affektiv negativen Stimuli hindeutete.

Stressverarbeitung ist im Allgemeinen wichtig, um gesund zu bleiben und das Fortschreiten von Krankheiten zu vermeiden (39, 40). Bei PmMS konnte gezeigt werden, dass therapeutische Entspannungstechniken die Lebensqualität (quality of Life, QoL) erhöhen (41) und die Teilnahme an Stressmanagementprogrammen die Läsionsinzidenz verringert (42). Entspannung ist Teil des Resilienzmechanismus, der als psychologischer Stressadaptionmechanismus gilt und es erlaubt, sich einer stressigen Situation anzupassen ohne psychische oder physische Schäden davonzutragen (43). Dieser Mechanismus kann bei PmMS zu einer erhöhten QoL, weniger Angst und einem geringeren Auftreten von Depression führen (44).

Ein Zusammenhang von Entspannung als Gegenmaßnahme zu Stressexposition bei PmMS scheint gegeben zu sein, die zugrundeliegenden neurobiologischen Faktoren sind noch unklar.

Um die dem Zusammenhang von Stress und MS-Krankheitsverlauf zugrundeliegenden unbekannt neuronalen Mechanismen zu erforschen, untersuchten wir stressinduzierte neuronale Aktivität von PmMS und den Zusammenhang mit MS-spezifischen

Krankheitsparametern (EDSS, FSS, Läsionsvolumen, Schubrate seit Diagnosestellung, Krankheitsdauer, Hirnvolumen) in „Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis“ (im Folgenden „Paper I“) (45) mittels fMRT. In unserer Arbeit „Altered coupling of psychological relaxation and regional volume of brain reward areas in multiple sclerosis“ (im Folgenden „Paper II“) (46) identifizierten wir Hirnareale, die bei PmMS in Zusammenhang mit Entspannung nach Stressexposition stehen. In der dritten hier vorgestellten Arbeit, „Brain activity, regional gray matter loss, and decision-making in multiple sclerosis“ (im Folgenden „Paper III“) (47) untersuchten wir den Zusammenhang zwischen neurokognitiven Prozessen der Verarbeitung affektiv negativer Stimuli im Rahmen des DM-Prozesses und dem Verlust von GS.

3. Methodik

3.1. Teilnehmer

Die Fragestellungen unserer drei Paper wurden an derselben Patientenkohorte erforscht. Wir rekrutierten 43 PmMS aus der neuroimmunologischen Ambulanz von NeuroCure (interdisziplinärer Forschungsverbund im Bereich Neurowissenschaften an der Charité – Universitätsmedizin Berlin) und 27 GK durch Werbung. Als Einschlusskriterien für PmMS galten eine schubförmig-remittierende oder sekundär-progressive Verlaufsform nach überarbeiteten McDonald-Kriterien von 2010 (48), ein Mindestalter von 18 Jahren und ein stabiler Krankheitsverlauf in den letzten 6 Monaten. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, akute Schübe, diagnostizierte psychiatrische- oder Suchterkrankung, andere neurologische Erkrankungen, akute Infektionen und MRT Kontraindikationen. Für GK galten die gleichen Kriterien bis auf die krankheitsspezifischen Merkmale. Nach Anwendung dieser Kriterien wurden 36 PmMS und 21 GK als ProbandInnen eingeschlossen. Für „Paper III“ kategorisierten wir die PmMS in eine Gruppe mit hoher (high lesion burden, HI-LB, n = 18) und geringer Läsionslast (low lesion burden, LO-LB, n = 18) (durch mediane Teilung der T2-gewichteten Läsionsvolumina) zur Unterteilung in eine „schwer“ und „mild“ betroffene Gruppe. Für die Studien liegt die Genehmigung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/182/10, Amendment V) vor.

3.2. Klinische Untersuchung

PmMS wurden durch einen klinisch erfahrenen Neurologen der Charité untersucht. In diesem Rahmen erfolgte die Diagnosenvalidierung sowie die EDSS- und FSS-Erhebung. Von allen ProbandInnen wurde der Beck Depression Inventory-II (BDI II, cf. Beck, Steer (49)) zur

Beurteilung depressiver Symptomatik erhoben.

3.3. Experimenteller Aufbau

Bei allen ProbandInnen erfolgte eine MRT Untersuchung in einem 3-Tesla-Ganzkörpertomograph (Magnetom Trio; Siemens) mit einer 12-Kanal-Kopfspule mit zwei aufeinanderfolgenden fMRT Paradigmen, eines zur (i) Erfassung neuronaler und kognitiv-behavioraler sowie peripherer Parameter der Stressverarbeitung sowie ein zweites zur (ii) Erfassung neuronaler und behavioraler Parameter des belohnungsbezogenen DM.

3.4. fMRT Paradigma zur Erfassung neuronaler und kognitiv-behavioraler sowie peripherer Parameter der Stressverarbeitung

Hierfür verwendeten wir ein vom Trier Social Stress Test (50) abgeleitetes fMRT-Stressprotokoll (25) zur experimentellen Erzeugung von psychologischem Stress. Das Paradigma dauerte insgesamt 44 Minuten und bestand aus 7 Phasen. In Phase I (auch „Rating 1“) erfolgte die Bewertung der subjektiven Wahrnehmung von Entspannung, Stress, Ängstlichkeit und Frustration („Befindlichkeitsbewertung“) auf einer im MRT auf einem Bildschirm präsentierten 9 Items umfassenden Likert-Skala (von „gar nicht“ bis „sehr stark“ reichend) mithilfe von Tastboxen sowie eine Speichelcortisolmessung. In Phase II (auch „Baseline 1“) erfolgten eine 8-minütige resting-state fMRT-Untersuchung sowie eine Herzfrequenz (HF)-Messung. Als nächstes folgte die prä-Stress-Phase (Phase III) mit einer erneuten Befindlichkeitsbewertung und Speichelcortisolmessung. Phase IV stellte das eigentliche Stressparadigma dar. Dabei sahen die ProbandInnen aufeinander folgende Rechenaufgaben mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Ziel war es, das richtige Ergebnis so schnell wie möglich auszuwählen. Auf die Ergebnisauswahl folgte eine Schulnotenbewertung der aktuellen und der Gesamtleistung. Das Experiment wurde in eine 4-minütige Evaluationsphase (Phase IVa) und eine 8-minütige Performanzphase (IVb) unterteilt. In Phase IVa wurde ohne das Wissen der ProbandInnen die individuelle Leistungsfähigkeit festgestellt, in dem die durchschnittliche Zeit bis zur Auswahl der korrekten Lösung ermittelt wurde. Dies galt als Ausgangswert für die Leistungsbewertung der Phase IVb.

Um Stress zu erzeugen, wurde nun wieder ohne das Wissen der TeilnehmerInnen bei richtigen Antworten 10% weniger und bei falschen Antworten 10% mehr Zeit für die nächste Rechnung zur Verfügung gestellt. Bei falschen oder zu langsamen Antworten musste wieder von der ersten Rechnung an begonnen werden. Auf das Stressexperiment folgte Phase V als post-Stress-Phase mit einer Befindlichkeitsbewertung und Speichelcortisolmessung mit

anschließender resting-state fMRT- und HF-Messung (Phase VI, Baseline 2). Eine abschließende Befindlichkeitsbewertung und Speichelcortisolmessung erfolgte in der Schlussphase (Phase VII).

Für „Paper II“ erfolgte eine Unterteilung in schnelle und langsame Entspannungs-/Stressreaktionen, da sich diese unterscheiden und unterschiedliche Stressverhalten abbilden (51). Zur Berechnung der sofortigen Entspannungsreaktionen/Stressreaktionen erfolgte eine Subtraktion der Befindlichkeitsbewertungen (sofortige Entspannungs-/Stresswahrnehmung: „Post-Stress“ minus „Prä-Stress“; verzögerte Entspannungs-/Stresswahrnehmung: Ende der fMRT-Messung minus „Prä-Stress“).

3.5. fMRT Paradigma zur Erfassung neuronaler und behavioraler Parameter des belohnungsbezogenen DM

Hierfür verwendeten wir eine Adaption der Iowa Gambling Task (IGT) (37). Es handelt sich um ein Kartenspiel mit 50 Runden, mit dem Ziel langfristig möglichst hohe Gewinne bei möglichst geringen Verlusten zu erreichen. ProbandInnen sahen die Rückseiten von vier Kartenstapeln und mussten sich pro Zug für einen entscheiden. Jede Karte eines Kartenstapels war mit einem stapelspezifischen Verlust konnotiert, in jedem Stapel gab es jedoch auch Karten, die gewinnbringend waren. Im Anschluss an ihre Auswahl bekamen sie nach jedem Zug die Kartenvorderseite mit dem aktuellen Spielstand (Verlust und Gewinn) präsentiert. Der Gewinn fungierte als „Belohnung“ und agierte damit als positiv affektiver Stimulus, während Verlust als „Bestrafung“ und negativ affektiver Stimulus galt. Zwei der Stapel zeichneten sich durch einen positiven Erwartungswert aus (eine positive Durchschnittsdifferenz von Gewinnen minus Verlusten) und galten demnach als vorteilhaft. Die anderen beiden Stapel zeichneten sich durch einen negativen Erwartungswert aus und waren demnach als unvorteilhaft anzusehen.

Die Auswahl der Stapel erfolgte über eine MRT-kompatible Tastbox. Abweichend von der Originalversion gab es bei uns zusätzlich zum Hauptdurchgang abwechselnd einen Kontrolldurchgang, in dem die Gewinne und Verluste der einzelnen Karten immer offen einsehbar waren, da die Kartenvorderseite offen präsentiert wurde.

Um den Lernprozess evaluieren zu können erfolgte eine Gliederung in eine Auswahlphase („Choice-Phase“) und Feedbackphase („Feedback-Phase“).

3.6. MRT-Untersuchungen

Es wurden strukturelle (T1- und T2-gewichtete Sequenzen) sowie funktionelle (BOLD (Blood-Oxygenation-Level Dependent) und ASL (arterial spin labeling cerebral blood flow)-Sequenzen) Messungen durchgeführt.

3.7. Vorverarbeitung/Preprocessing der strukturellen MRT-Daten aller 3 Paper

Im ersten Schritt erfolgte eine manuelle Markierung der MS-induzierten Läsionen in den T2-gewichteten strukturellen MRT-Aufnahmen der PmMS um Läsionskarten erstellen zu können. In einem nächsten Schritt haben wir das regionale Volumen der drei Gehirngewebearten (GS, WS, Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)) über das gesamte Gehirn für jeden Studienteilnehmer in Form von voxel-weisen Gewebsvolumenkarten ermittelt. Aus diesen individuellen Gewebsvolumenkarten haben wir weiterhin eine Gruppenmaske für die GS abgeleitet. Abschließend wurde das Hirnvolumen aller ProbandInnen kalkuliert. Für eine detaillierte Beschreibung möchten wir an Wakonig et al. (2020) bzw. Weygandt et al. (2018; 2016) verweisen.

3.8. fMRT Preprocessing

Für „Paper I“ bestand das Preprocessing der fMRT-Bilder aus Bewegungskorrektur, Koregistrierung mit T1-gewichteten anatomischen Aufnahmen, räumlicher Glättung, Festlegung des lokalen cerebralen Blutflusses (cerebral blood flow, CBF), räumlicher Normalisierung und Erstellen von Kontrastkarten, welche die Unterschiede des lokalen CBF zwischen den Phasen des Stressparadigmas wiedergeben. Für detailliertere Informationen möchten wir auf den Methodikteil aus „Paper I“ verweisen.

Das Preprocessing der fMRT-Bilder (BOLD-Sequenzen) für „Paper III“ erfolgte in typischer Weise durch Bewegungskorrektur, Slice-Time Korrektur, räumlicher Normalisierung und Glättung. Voxel-weise Marker neuronaler Entscheidungsfindungsprozesse wurden für alle Probandinnen getrennt für die Entscheidungs- („Choice“) und die Rückmeldungsphase („Feedback“) mittels eines allgemeinen linearen Modells (general linear model, GLM) erstellt. Die Entscheidungsphase reichte dabei vom Anfang eines Durchgangs bis zur Entscheidung, die Feedbackphase folgte direkt im Anschluss und umfasste die restliche Zeit der Darstellung der Kartenstapel innerhalb eines Durchgangs. Für detailliertere Informationen verweisen wir auf den Methodikteil aus „Paper III“.

3.9. Statistische Analyse „Paper I“

Wir nutzten lineare multiple Regressions- und nicht-parametrische Permutationstestungen zur Untersuchung von Gruppenunterschieden in kognitiver Belastung (Durchschnittsdauer zwischen Rechenversuchen in Phase IVb), Performanz (Anzahl der korrekten Rechenversuche in Phase IVb), Veränderungen der psychophysiologischen Stressantwortvariablen und Hirnvolumen. Mittels Vorzeichentest untersuchten wir den Haupteffekt Stress („schnell“ und „langsam“) auf alle Stressantwortvariablen (HF, Stressempfinden) in allen Gruppen. „Schnelle Stressantworten“ wurden mithilfe von Voxelkontrastkarten, die die patientenspezifischen durchschnittlichen Unterschiede im lokalen CBF der Performanzphase abbilden minus Voxelkarten des durchschnittlichen CBFs in Phase II (Baseline 1) berechnet. „Langsame Stressantworten“ berechneten wir mithilfe von Voxelkarten, die die durchschnittliche CBF-Differenz zwischen Phase VI (Baseline 2) und Phase II (Baseline 1) wiedergaben. Wir führten Regressions-, und Permutationstestungen zur Untersuchung von Gruppeneffekten dieser Stressantwortvariablen sowie zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen kognitiver Belastung und Stressantwortvariablen durch. Es erfolgten vier fMRT-Analysen zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Mechanismen von schnellen und langsamen neuronalen Stressantworten und Krankheitsparametern (EDSS, FSS, Läsionsvolumen, Schubrate seit Diagnosestellung, Krankheitsdauer, Hirnvolumen). In der ersten fMRT-Analyse zur Untersuchung der neuronalen Aktivität erfolgten einseitige t-Tests auf Voxel Ebene über alle TeilnehmerInnen zur Identifikation von Hirnarealen mit Stress-induzierten Aktivitätsanstiegen (1a) sowie zweiseitige-t-Tests, um nach Gruppenunterschieden der Stressantworten (1b) zu suchen. In der zweiten, dritten und vierten fMRT-Analyse führten wir voxel-weise Regressionsanalysen durch. In Analyse 2 wollten wir die Zusammenhänge der neuronalen Stressantworten in den in der ersten Analyse identifizierten Hirnregionen mit Krankheitsparametern (EDSS, FSS) prüfen. In der dritten fMRT-Analyse testeten wir den Zusammenhang zwischen schneller stressinduzierter Hirnaktivität und Läsionsvolumen, Krankheitsdauer und Schubrate seit Diagnosestellung. In der abschließenden Analyse suchten wir nach Zusammenhängen zwischen neuronalen Stressantworten und dem GS-Anteil. Analysen 2 – 4 wurden dabei auf Areale eingegrenzt, die in Analyse 1a identifiziert wurden.

3.10. Statistische Analyse „Paper II“

Wir nutzten gemischte lineare Modelle zur Testung der Auswirkung des Stressparadigmas auf psychophysiologische Entspannungs-, und Stressreaktionen (Stress-, und

Entspannungswahrnehmung, HF-Veränderungen) unabhängig von Gruppe und Bedingung. Des Weiteren untersuchten wir den Interaktionseffekt von Gruppe und Bedingung (Ruhe vs. Stress). Diese Berechnungen erfolgten gesondert für sofortige und verzögerte Entspannungs-/Stressreaktion und HF. Zur Berechnung der sofortigen HF-Veränderungen subtrahierten wir die durchschnittliche HF in Phase II von Phase IV, für die verzögerte HF-Veränderungen die durchschnittliche HF in Phase II von Phase VI. Mittels robuster Regressionsanalyse testeten wir Zusammenhänge zwischen Entspannung und Stress und zwischen sofortiger und verzögerter Entspannungswahrnehmung sowie die Auswirkung von Entspannung, Gruppe und deren Interaktion auf peripherer Stressantworten (sofortige und verzögerte HF-Veränderungen). Mit der gleichen Methode überprüften wir die klinische Relevanz der Entspannungsparameter durch analysieren eines Zusammenhangs mit depressiven Symptomen (durch BDI-II). Es erfolgten voxel-basierende Morphometrie (VBM) Analysen um den Haupteffekt von Entspannung auf das regionale GS-Volumen der PmMS und den Interaktionseffekt von Entspannung und Gruppe in Bezug auf das regionale GS-Volumen zu untersuchen.

3.11. Statistische Analyse „Paper III“

Um einen Indikator für das Lernverhalten („ Δ PERF“) zu erstellen, wurden die Summen der von den vorteilhaften Decks gezogenen Karten addiert und davon die Summe der gezogenen Karten der unvorteilhaften Decks für jeden Teilnehmer in Runde 1 abgezogen. Wir subtrahierten diesen Wert von dem korrespondierenden Ergebnis aus Runde 5. Um Δ PERF auf Gruppenunterschiede zu untersuchen, verwendeten wir permutationsbasierte Regressionsanalysen.

Um GS-Verlust bei PmMS zu untersuchen, verglichen wir das GS-Volumen der HI-LB-PmMS mit LO-LB-PmMS und GK anhand der GS-Gewebewahrscheinlichkeitskarten mittels voxel-weisen Zweistichproben-t-Tests in einer VBM-Gruppenanalyse. Zur Untersuchung neuronaler Korrelate von beeinträchtigtem DM bei HI-LB-PmMS wurden multiple Regressionstestungen auf positive Zusammenhänge von Hirnaktivität während Auswahl- und Feedbackphase mit Δ PERF bei HI-LB-PmMS und GK angewandt.

Um herauszufinden, ob LO-LB PmMS mittels kompensatorischer Hirnaktivität DM-Performanz erhalten können, suchten wir nach vermehrter Aktivität in LO-LB-PmMS im Vergleich zu GK getrennt für die Entscheidungs-, und Feedbackphase mit Zweistichproben-t-Tests. Wenn sich signifikante Unterschiede zeigten, erfolgte die Testung eines möglichen Zusammenhangs mit Δ PERF. Die fMRT-Analysen wurden gesondert für geschädigte und

intakte anatomische Regionen durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Das Medianalter der PmMS betrug 48,7 Jahre, das der GK 51,4 Jahre. PmMS zeigten höhere BDI-II-Werte als GK. Bezüglich der krankheitsspezifischen Parameter konnte ein medianer EDSS-Score von 3,5 und ein Median von 654 vergangenen Tagen seit dem letzten Schubereignis berechnet werden. Der Median der Erkrankungsdauer lag bei 6,4 Jahren, der Median der Schubrate bei 5 seit Diagnosestellung.

4.2. Ergebnisse „Paper I“

Es konnten fMRT-Datensätze aller 57 ProbandInnen ausgewertet werden. HF-Daten waren von 46 TeilnehmerInnen (30 PmMS), Speichelcortisolwerten von 20 ProbandInnen (13 PmMS) verfügbar. Ein starker Zusammenhang zwischen Leistung und kognitiver Belastung ließ sich in beiden Gruppen ($t = -18,89$; $P < 10^{-4}$) nachweisen, wobei PmMS eine geringere Leistung ($t = 2,10$; $P = 0,021$) und kognitive Belastung ($t = 2,10$; $P = 0,021$) als GK verzeichneten. Dass unser Paradigma psychologischen Stress erzeugte, wurde durch signifikante Unterschiede der sofortigen Stresswahrnehmung zwischen Phase V und III ($t = 6,20$; $P < 10^{-6}$) deutlich. Es konnte auch ein signifikanter Unterschied zwischen der durchschnittlichen HF in Phase IVb und Phase II ($t = 7,20$; $P < 10^{-7}$) beobachtet werden. Das Paradigma erzeugte keine langsamen oder anhaltenden Stresseffekte (keine signifikanten Unterschiede der verzögerten HF, Stresswahrnehmung oder auch der Speichelcortisolmessungen).

Wir konnten schnelle neuronale Stressantworten bei allen ProbandInnen im visuellen, insulären und cerebellären Cortex finden. Langsame Stressantworten oder Gruppenunterschiede konnten nicht nachgewiesen werden. Wir beobachteten einen negativen Zusammenhang zwischen EDSS-Score und schnellen neuronalen Stressantworten in einem Voxelcluster des linken anterioren Inselcortex ($t = -3,79$; $p_{FWE} = 0,026$) und einen negativen Zusammenhang zwischen cerebralem FS und Hirnaktivität im linken Inselcortex ($t = -4,39$; $p_{FWE} = 0,007$) sowie in cerebellären Regionen ($t = -4,01$; $p_{FWE} = 0,019$).

Des Weiteren zeigte sich eine negative Assoziation von Aktivität im insulären Cortex mit dem pyramidalem FS ($t = -5,24$; $p_{FWE} = 0,003$).

Eine positive Assoziation zwischen schnellen neuronalen Stressantworten und dem GS-Anteil der PmMS im linken Cerebellum ($t = 4,71$; $p_{FWE} = 0,004$) und der supplementär-motorischen Rinde ($t = 4,10$; $p_{FWE} = 0,030$) wurde gefunden. Bei GK zeigte sich ein positiver

Zusammenhang zwischen stressinduzierter Hirnaktivität und GS-Anteilen im Cerebellum ($t = 2,10$; $p_{\text{FWE}} = 0,047$).

4.3. Ergebnisse „Paper II“

Die Testung der Auswirkung des Stressparadigmas auf psychophysiologische Entspannungs-, und Stressreaktionen zeigte einen Haupteffekt des Paradigmas auf sofortige psychophysiologische Reaktionen. Der Übergang von prä-Stress-Phasen (HF in Phase II, Stress/Entspannungswahrnehmung in Phase III) zur Rechenaufgabe (HF in Phase IV) bzw. zur ersten post-Stress-Phase (Phase V für Stress/Entspannungswahrnehmung) induzierte eine signifikante Änderung der drei psychophysiologischen Parameter (Stress-/Entspannungswahrnehmung, HF) bei allen TeilnehmerInnen, Gruppenunterschiede konnten nicht gefunden werden.

Des Weiteren ging ein sofortiger Anstieg der HF (von Phase II bis Phase V) mit einer signifikant stärkeren Reduktion der Entspannungswahrnehmung in GK im Vergleich zu PmMS ($t = 2,20$, $p = 0,017$) einher. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen HF und Entspannungswahrnehmung bei GK. Die Evaluation der Effekte von Entspannung, Gruppenzugehörigkeit und ihrer Interaktion mit dem Ausmaß depressiver Symptome (BDI-II-Werte) ergab einen positiven Zusammenhang zwischen sofortiger Entspannungswahrnehmung und BDI-II-Werten bei allen TeilnehmerInnen ($t = 1,99$, $p = 0,045$).

In den VBM-Analysen konnten wir einen negativen Zusammenhang zwischen sofortiger Entspannung und GS-Volumen im Gyrus fusiformis (GF) und Gyrus temporalis medius (GTM) bei PmMS nachweisen. Zudem zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen verzögerter Entspannung und GS-Volumen des entorhinalen Cortex bei PmMS. Die Testung der Interaktionseffekte von Entspannung und Gruppenzugehörigkeit auf GS-Volumen ergab eine negative Interaktion zwischen verzögerter Entspannungswahrnehmung und GS-Volumen des ventromedialen präfrontalen Cortex (VMPFC).

4.4. Ergebnisse „Paper III“

Wir konnten einen positiven Lernprozess bei allen ProbandInnen im Laufe der IGT ($t = 3,33$; $p = 0,005$) verzeichnen. Allerdings ließ sich ein weniger stark ausgeprägter Lernprozess der HI-LB-Gruppe zeigen; sie entschieden sich auf lange Sicht gesehen für unvorteilhaftere Kartenstapel und beendeten das Spiel mit weniger Gewinn und höheren Verlusten als GK ($t = 1,75$, $p = 0,045$), wurden im Verlauf der Aufgabe im Gegensatz zu den GK nicht besser

sondern schnitten konstant schlechter ab. Die LO-LB-Gruppe zeigte hingegen keine signifikant schlechtere Performanz im Vergleich zu GK ($t = -0,66$, $p = 0,270$). Innerhalb der PmMS fielen keine signifikanten Performanz-Unterschiede auf ($t = -0,89$, $p = 0,203$). Die strukturellen Analysen zeigten, dass HI-LB-PmMS verglichen mit GK über einen verminderten Anteil von GS im Hippocampus, Nucleus caudatus sowie im insulären Cortex verfügten. In der Choice-Phase ließ sich ein positiver Zusammenhang von Δ PERF und neuronaler Aktivität bei HI-LB PmMS und GK nachweisen, dieser zeigte sich im insulären Cortex ($t = 4,60$, $p = 0,034$), im anterioren cingulären Cortex (ACC) ($t = 4,50$, $p = 0,044$) und im mittleren frontalen Gyrus ($t = 4,43$, $p = 0,049$) sowie in einer durch GS-Atrophie geschädigten Region des linken Inselcortex ($t = 3,78$, $p = 0,011$). In der Feedback-Phase zeigte sich eine positive Korrelation von neuronaler Aktivität in einem intakten Bereich des orbitofrontalen Teils des rechten superioren frontalen Gyrus mit Δ PERF ($t = 4,49$, $p = 0,032$) bei HI-LB-PmMS und GK. Neuronale Aktivität im VMPFC zeigte einen positiven Zusammenhang mit Δ PERF in PmMS und GK.

5. Diskussion

Das von uns gewählte Stressparadigma, welches sowohl in „Paper I“ als auch „Paper II“ ausgewertet wurde, erzeugte nachweislich psychologischen Stress, was sich durch einen HF-Anstieg, die Erhöhung der sofortigen Stresswahrnehmung und die Reduktion der sofortigen Entspannungswahrnehmung bei allen TeilnehmerInnen bemerkbar machte. Aufgrund des Fehlens entsprechender Gruppenunterschiede scheint die grundlegende zentralnervöse und peripherphysiologische Verarbeitung von akuten Stressreizen bei PmMS darüber hinaus intakt. In der in „Paper I“ durchgeführten ersten fMRT-Analyse fanden wir über allen TeilnehmerInnen gesteigerte stress-induzierte Aktivität in Hirnregionen (z.B. in dorsomedialer präfrontalen Cortexarealen, inferior parietalen Regionen, insulärer Cortex), in denen auch bei GK ein stress-induzierter neuronaler Aktivitätsanstieg nachgewiesen wurde (25). Die Analyse ergab auch eine erhöhte neuronale Aktivität im Cerebellum, eine Region, die in der vierten fMRT Analyse, in der wir Assoziationen zwischen schnellen Stressantworten und GS-Volumen untersuchten, einen positiven Zusammenhang mit stress-induzierter neuronaler Aktivität und Hirnvolumen bei PmMS zeigte. Das Cerebellum erhält aus dem Locus coeruleus starke noradrenerge Eingänge (52). Das Stresshormon Noradrenalin (NA) hat engen Bezug zu inflammatorischen Prozessen (53), Zusammenhänge zwischen MS-spezifischer GS-Atrophie und Inflammation werden diskutiert (54). Wenn nun GS-Verlust in einer cerebellären Region, in der normalerweise ein erhöhtes NA-Aufkommen herrscht, im

Zusammenhang mit einer vermehrten stressinduzierten Hirnaktivität steht, könnte angenommen werden, dass diese Verbindung durch das NA-System beeinflusst wird. Allerdings konnten wir diese Assoziationen nicht nur bei PmMS sondern auch bei GK beobachten. Daraus kann geschlossen werden, dass dieser Zusammenhang nicht allein durch erhöhte MS-spezifische Stresssensitivität erklärbar ist, sondern vielmehr ein genereller Marker für neurodegenerative Prozesse zu sein scheint.

Unsere Suche nach Zusammenhängen zwischen stressinduzierter Hirnaktivität mit Krankheitsparametern ergab eine negative Korrelation von EDSS sowie cerebralem und pyramidalem FSS mit Regionen der linken anterioren Inselregion, was auf eine generelle Assoziation zwischen Behinderungsgrad bei MS und Funktionalität des Inselcortex deuten könnte. Ein Zusammenhang zwischen der erhöhten neuronalen Aktivität in diesem Areal in Verbindung mit den MS-bedingten Funktionseinschränkungen liegt nahe.

Wir konnten keine Zusammenhänge zwischen schneller stress-induzierter neuronaler Aktivität und klinisch-radiologischen Krankheitsparametern wie T2w-Läsionsvolumen, Schubrate und Krankheitsdauer nachweisen. Vielmehr blieb der erwartete stressbedingte Anstieg des Speichelcortisols aus, was dadurch erklärbar wäre, dass unser Paradigma im Vergleich zum Trier Social Stress Test keine freie Rede beinhaltete (50) und dadurch weniger Stress erzeugte. Möglicherweise könnte auch die Zeitspanne zwischen Stressereignis und Speichelcortisolabnahme zu kurz gewesen sein; so konnte beispielsweise gezeigt werden, dass stressassoziierte Speichelcortisolspitzen erst bis zu 60 Minuten nach einem Stressereignis auftreten (55).

In „Paper II“ konnten wir unterschiedliche Zusammenhänge von Entspannungswahrnehmung und stress-induzierter HF-Beschleunigung bei PmMS und GK nachweisen. Dennoch war der Zusammenhang zwischen sofortiger Entspannung und sofortiger HF-Beschleunigung bei GK signifikant negativer als bei PmMS. Dies passt zu den Ergebnissen der IGT-Studie von Kleeberg et al. (2004), in der anhand des Interaktionseffekts zwischen Bedingung („kein Stress“ und „Stress“) und Gruppe („PmMS“ und „GK“) gezeigt werden konnte, dass der SCR-Anstieg von „kein Stress“ zu „Stress“ bei PmMS geringer als bei GK ausfiel. Zusätzlich zu diesem verminderten Arousal zeigten PmMS auch eine schlechtere Performanz in der IGT als GK, was als „eingeschränkte Emotionsreaktion“ sowie als verminderte Fähigkeit interozeptive Gefahrenwarnsignale wahrzunehmen interpretiert werden könnte.

PmMS schienen auch in unserer Studie nicht fähig zu sein, periphere Stresssignale in ihre Entspannungswahrnehmung einfließen lassen zu können.

Der gefundene negative Zusammenhang des GS-Volumen von GF und GTM mit sofortiger Entspannung lässt vermuten, dass temporale Regionen bei PmMS wichtig für Entspannung nach Stress zu sein scheinen. Diese Regionen sind in die Bedrohungsverarbeitung involviert (56) und gelten als Schlüsselareale in Studien zur Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS). Temporale Areale wiesen bei PTBS-PatientInnen im Vergleich mit GK einen Volumenverlust auf (57). Des Weiteren konnte ein negativer Zusammenhang zwischen Wiedererleben von PTBS-Symptomen und GS-Volumen im GTM (58) beschrieben werden. Bei Menschen, die nach Traumaexposition eine PTBS erlitten haben, konnte auch eine geringere kortikale Dicke im GF nachgewiesen werden als bei denjenigen, die keine PTBS entwickelten (59). Zusätzlich konnten bei GK positive Zusammenhänge zwischen Resilienzfragebögen und GF-Volumen nachgewiesen werden (60). Während bei GK Resilienz positiv mit hohem GF-Volumen (60) assoziiert ist zeigt sich bei unseren PmMS ein negativer Zusammenhang zwischen Entspannung und GS-Volumen im GF. Gemeinsam mit dem durch die PmMS getriebenen positiven Zusammenhang zwischen BDI-II-Werten und Entspannung könnte dies ein Hinweis auf einen verzerrten neuronalen Mechanismus der Entspannungsbewertung sein.

In „Paper II“ zeigten wir nicht nur, dass die Entspannungsbeurteilung innerhalb der PmMS signifikant schwächer an den HF-Rückgang, sondern auch signifikant schwächer an das GS-Volumen des VMPFC gekoppelt war.

Der VMPFC gilt als Schlüsselregion in der Bewertung affektiver Stimuli, in dem er diese interpretiert und mit hedonistischen Erlebnissen verknüpft (61). Positiv konnotiert sind belohnungsassoziierte Stimuli wie beispielsweise Nahrung (62), negativ besetzt sind bestrafungsassoziierte Stimuli wie zum Beispiel Elektroschocks (63).

Der VMPFC reguliert außerdem das sympathische Nervensystem (64), welches in Gefahrensituation für die „fight-and-flight“ Reaktion zuständig ist (65) und welches bei PatientInnen mit Angststörung (66) oder posttraumatischer Belastungsstörung (67) eine erhöhte Aktivität zeigt. In dieser Zusammenschau könnte Aktivität im VMPFC als neuronale Sicherheits/Gefahrensignalgebung bewertet werden. Dies wird dadurch unterstützt, dass GK in einer ungefährlichen Situation eine hohe VMPFC-Aktivität mit gleichzeitig niedriger SCR aufweisen, während sich dies bei Gefahr umkehrt (63).

Eine Verbindung zwischen VMPFC-Aktivität und IGT-Performanz konnten wir in „Paper III“ nachweisen; hier zeigte sich ein vermindertes GS-Volumen in limbischen Strukturen bei HI-LB-PmMS und die VMPFC-Aktivität bei allen TeilnehmerInnen in positivem Zusammenhang mit DM-Performanz, während die DM-Performanz bei schwerer betroffenen PmMS signifikant schlechter als bei GK war. Die dadurch entstehenden behavioralen Konsequenzen unterstreichen die klinische Relevanz dieser möglichen fehlerhaften Reizverarbeitung. Dies wird dadurch unterstützt, dass HI-LB-PmMS im Vergleich mit GK einen verminderten Anteil an GS im Hippocampus, Nucleus caudatus und insulären Cortex aufwiesen. Diese limbischen Strukturen sind am emotionsbasierten Lernprozess beteiligt (68), eine Volumenminderung passt zur beobachteten verminderten Performanz.

Unsere Ergebnisse unterstützen die „Zukunftskurzsichtigkeitstheorie“ von Bechara et al. (2000a) und Damasio et al. (1991). Diese besagt, dass PatientInnen mit VMPFC-Defekten keine oder kaum Beeinträchtigungen der Intelligenz und Exekutivfunktionen aufweisen. Werden sie jedoch vor Auswahlmöglichkeiten gestellt, entscheiden sie sich für die im Moment am meisten gewinnbringende Option, ohne auf eventuelle Auswirkungen zu achten. Trotz folgender Konsequenzen schienen sie Schwierigkeiten zu haben, aus ihren Fehlern zu lernen und diese in Zukunft zu vermeiden. Dem zugrunde liegt möglicherweise eine Stimulus-Fehlinterpretation, in dem die als affektiv negative Stimuli fungierenden verlustbringenden IGT-Kartenstapel nicht als solche wahrgenommen werden (69). Dies lässt vermuten, dass bei stark betroffenen PmMS ein eingeschränktes DM in Zusammenhang mit Defiziten in der wertbasierten Kodierung und Abfrage von Entscheidungskonsequenzen stehen könnte.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse kann von einer Verbindung zwischen MS-Schweregrad und stressinduzierter neuronaler Aktivität ausgegangen werden. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass PmMS nicht fähig zu sein scheinen, interozeptive Warnsignale korrekt zu interpretieren und in ihre Befindlichkeitswahrnehmungen integrieren zu können und lassen eine Einschränkung der Verarbeitung von belohnungs- und bestrafungsrelevanten Prozessen vermuten.

Literaturverzeichnis

1. The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, 3rd ed, September, 2020, <https://www.atlasofms.org>
2. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-21.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
4. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019;142(7):1858-75.
5. Pravata E, Rocca MA, Valsasina P, Riccitelli GC, Gobbi C, Comi G, et al. Gray matter trophism, cognitive impairment, and depression in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(14):1864-74.
6. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1144-50.
7. Federation TMSI. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition. 2020.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
9. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
11. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand.* 2016;134 Suppl 200:24-33.
12. Calabrese M, Gajofatto A, Gobbin F, Turri G, Richelli S, Matinella A, et al. Late-onset multiple sclerosis presenting with cognitive dysfunction and severe cortical/infratentorial atrophy. *Mult Scler.* 2015;21(5):580-9.
13. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1139-51.
14. von Bismarck O, Dankowski T, Ambrosius B, Hessler N, Antony G, Ziegler A, et al. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(3):e446.

15. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):302-17.
16. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dorr J, Hahn E, et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(1):93-9.
17. Duquin JA PB, Benedict RH. Influence of recruitment and participation bias in neuropsychological research among MS patients. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2008;14(3):494-8.
18. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Tennakoon A, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology.* 2015;85(22):1972-9.
19. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(1):14-21.
20. Charcot J-M. *Lectures on Diseases of the Nervous System.* London: New Sydenham Society; 1877.
21. Jiang X, Olsson T, Hillert J, Kockum I, Alfredsson L. Stressful life events are associated with the risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020;27(12):2539-48.
22. Schulz A, Vogele C. Interoception and stress. *Front Psychol.* 2015;6:993.
23. Juruena MF, Eror F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:141-53.
24. Chattarji S, Tomar A, Suvrathan A, Ghosh S, Rahman MM. Neighborhood matters: divergent patterns of stress-induced plasticity across the brain. *Nat Neurosci.* 2015;18(10):1364-75.
25. Wang J, Rao H, Wetmore GS, Furlan PM, Korczykowski M, Dinges DF, et al. Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(49):17804-9.
26. Agorastos A, Heinig A, Stiedl O, Hager T, Sommer A, Muller JC, et al. Vagal effects of endocrine HPA axis challenges on resting autonomic activity assessed by heart rate variability measures in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;102:196-203.
27. Sugenoja J, Iwase S, Mano T, Ogawa T. Identification of sudomotor activity in cutaneous sympathetic nerves using sweat expulsion as the effector response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1990;61(3-4):302-8.
28. Scavone A, Kadziolka MJ, Miller CJ. State and Trait Mindfulness as Predictors of Skin Conductance Response to Stress. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2020;45(3):221-8.

29. Aimie-Salleh N, Malarvili MB, Whittaker AC. Fusion of heart rate variability and salivary cortisol for stress response identification based on adverse childhood experience. *Med Biol Eng Comput.* 2019;57(6):1229-45.
30. Tank AW, Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol.* 2015;5(1):1-15.
31. Ysraelit MC, Gaitan MI, Lopez AS, Correale J. Impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2008;71(24):1948-54.
32. Gold SM, Mohr DC, Huitinga I, Flachenecker P, Sternberg EM, Heesen C. The role of stress-response systems for the pathogenesis and progression of MS. *Trends Immunol.* 2005;26(12):644-52.
33. DeRijk RH, Eskandari F, Sternberg EM. Corticosteroid resistance in a subpopulation of multiple sclerosis patients as measured by ex vivo dexamethasone inhibition of LPS induced IL-6 production. *J Neuroimmunol.* 2004;151(1-2):180-8.
34. Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):848-53.
35. Rajda C, Bencsik K, Vecsei LL, Bergquist J. Catecholamine levels in peripheral blood lymphocytes from multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2002;124(1-2):93-100.
36. Schultz W. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev.* 2015;95(3):853-951.
37. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50(1-3):7-15.
38. Kleeberg J, Bruggemann L, Annoni JM, van Melle G, Bogousslavsky J, Schlupe M. Altered decision-making in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Ann Neurol.* 2004;56(6):787-95.
39. Svensson T, Inoue M, Sawada N, Yamagishi K, Charvat H, Saito I, et al. Coping strategies and risk of cardiovascular disease incidence and mortality: the Japan Public Health Center-based prospective Study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):890-9.
40. Babic R, Babic M, Rastovic P, Curlin M, Simic J, Mandic K, et al. Resilience in Health and Illness. *Psychiatr Danub.* 2020;32(Suppl 2):226-32.
41. Southwick SM, Bonanno GA, Masten AS, Panter-Brick C, Yehuda R. Resilience definitions, theory, and challenges: interdisciplinary perspectives. *Eur J Psychotraumatol.* 2014;5.
42. Mohr DC, Lovera J, Brown T, Cohen B, Neylan T, Henry R, et al. A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS. *Neurology.* 2012;79(5):412-9.

43. Osorio C, Probert T, Jones E, Young AH, Robbins I. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience. *Behav Med.* 2017;43(4):307-22.
44. Nakazawa K, Noda T, Ichikura K, Okamoto T, Takahashi Y, Yamamura T, et al. Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:309-15.
45. Weygandt M, Meyer-Arndt L, Behrens JR, Wakonig K, Bellmann-Strobl J, Ritter K, et al. Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(47):13444-9.
46. Wakonig K, Eitel F, Ritter K, Hetzer S, Schmitz-Hubsch T, Bellmann-Strobl J, et al. Altered Coupling of Psychological Relaxation and Regional Volume of Brain Reward Areas in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020;11:568850.
47. Weygandt M, Wakonig K, Behrens J, Meyer-Arndt L, Soder E, Brandt AU, et al. Brain activity, regional gray matter loss, and decision-making in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(9):1163-73.
48. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
49. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67(3):588-97.
50. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology.* 1993;28(1-2):76-81.
51. Maron-Katz A, Vaisvaser S, Lin T, Hendler T, Shamir R. A large-scale perspective on stress-induced alterations in resting-state networks. *Sci Rep.* 2016;6:21503.
52. Morris LS, McCall JG, Charney DS, Murrough JW. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv.* 2020;4:2398212820930321.
53. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, et al. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):830-42.
54. Paolillo A, Piattella MC, Pantano P, Di Legge S, Caramia F, Russo P, et al. The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. *J Neurol.* 2004;251(4):432-9.
55. Lopez-Duran NL, Hajal NJ, Olson SL, Felt BT, Vazquez DM. Individual differences in cortisol responses to fear and frustration during middle childhood. *J Exp Child Psychol.* 2009;103(3):285-95.
56. Kret ME, Pichon S, Grezes J, de Gelder B. Men fear other men most: gender specific brain activations in perceiving threat from dynamic faces and bodies - an fMRI study. *Front Psychol.* 2011;2:3.

57. Cheng B, Huang X, Li S, Hu X, Luo Y, Wang X, et al. Gray Matter Alterations in Post-Traumatic Stress Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, and Social Anxiety Disorder. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:219.
58. Kroes MC, Whalley MG, Rugg MD, Brewin CR. Association between flashbacks and structural brain abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Eur Psychiatry.* 2011;26(8):525-31.
59. Nilsen AS, Hilland E, Kogstad N, Heir T, Hauff E, Lien L, et al. Right temporal cortical hypertrophy in resilience to trauma: an MRI study. *Eur J Psychotraumatol.* 2016;7:31314.
60. Kahl M, Wagner G, de la Cruz F, Kohler S, Schultz CC. Resilience and cortical thickness: a MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018.
61. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(9):691-702.
62. Weygandt M, Mai K, Dommes E, Leupelt V, Hackmack K, Kahnt T, et al. The role of neural impulse control mechanisms for dietary success in obesity. *Neuroimage.* 2013;83:669-78.
63. Apergis-Schoute AM, Gillan CM, Fineberg NA, Fernandez-Egea E, Sahakian BJ, Robbins TW. Neural basis of impaired safety signaling in Obsessive Compulsive Disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(12):3216-21.
64. Weissman DG, Guyer AE, Ferrer E, Robins RW, Hastings PD. Adolescents' brain-autonomic coupling during emotion processing. *Neuroimage.* 2018;183:818-27.
65. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:407-18.
66. Pohjavaara P, Telaranta T, Vaisanen E. The role of the sympathetic nervous system in anxiety: Is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block? *Nord J Psychiatry.* 2003;57(1):55-60.
67. Pervanidou P. Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(5):632-8.
68. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct.* 2019;224(9):3001-18.
69. Bechara A, Damasio, H., Damasio, A.R.,. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex.* 2000a;10:295–307.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Margherita Wakonig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Neurobiologische und behaviorale Marker der Verarbeitung stressbezogener und affektiv negativer Stimuli bei Multipler Sklerose und deren Zusammenhang mit dem Erkrankungsschweregrad“ („Neurobiological and behavioral markers of processing stress-related and negative affective stimuli in Multiple Sclerosis and their connection to disease severity“) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichtet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Katharina Margherita Wakonig hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen (Erstautoren mit * gekennzeichnet):

Im Rahmen meiner Promotion bin ich bei allen drei der hier angeführten Arbeiten, die über dieselbe ProbandInnen-Kohorte verfasst wurden, unter anderem für die Rekrutierung der PatientInnen und gesunden KontrollprobandInnen sowie für die Planung und Organisation der Probandenvisiten gemeinsam mit meiner Mit-Doktorandin Lil-Antonia Meyer-Arndt zuständig gewesen. Die während der Studienvisiten durchgeführten MRT-Untersuchungen habe ich als Basic User betreut und mich um die Koordination und den Ablauf der Visiten gekümmert. Während der Visiten habe ich gemeinsam mit der Studienärztin die neurologische Untersuchung inklusive Erhebung des aktuellen EDSS-Scores bei den teilnehmenden MS-PatientInnen durchgeführt und das Ausfüllen der Fragebögen angeleitet und beaufsichtigt. Des Weiteren habe ich den ProbandInnen den Studienablauf erklärt und die TeilnehmerInnen gemeinsam mit der Studienärztin über die Studie aufgeklärt. Zusammen mit meiner Mit-Doktorandin Lil-Antonia Meyer-Arndt habe ich die Primärdatenbank gepflegt und aktualisiert und die klinischen Daten aufgearbeitet und mich an der Auswertung der Läsionslast in den MRT-Bildern unter Supervision und Anleitung beteiligt. Die Analyse der klinischen Daten und Fragebögen habe ich unter Anleitung von Martin Weygandt selbstständig mit der Software Matlab durchgeführt.

Publikation 1: *Weygandt M*, Meyer-Arndt L*, Behrens JR, Wakonig K, Bellmann-Strobl J, Ritter K, Scheel M, Brandt AU, Labadie C, Hetzer S, Gold SM, Paul F, Haynes JD.*

Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis.
Proceedings of the National Academy of Sciences (2016)

Beitrag im Einzelnen: An dieser Publikation habe ich mich neben den bereits oben aufgeführten Beiträgen an der Literaturrecherche beteiligt sowie das Originalmanuskript Korrektur gelesen.

Publikation 2: *Wakonig K*, Eitel F, Ritter K, Hetzer S, Schmitz-Hübsch T, Bellmann-Strobl J, Haynes JD, Brandt AU, Gold SM, Paul F, Weygandt M.*

Altered Coupling of Psychological Relaxation and Regional Volume of Brain Reward Areas in Multiple Sclerosis

Frontiers in Neurology (2020)

Beitrag im Einzelnen: Bei diesem Paper war ich gemeinsam mit Friedemann Paul und Martin Weygandt an der Konzeption beteiligt. Neben den bereits oben genannten Aufgaben habe ich das Originalmanuskript unter Supervision von Martin Weygandt geschrieben und Literaturrecherche durchgeführt. Des Weiteren war ich an der Überarbeitung des Manuskripts sowie an der Erstellung der Grafiken beteiligt. Folgende Grafiken wurden von mir erstellt: „Figure 1: Stress paradigm.“ (100%); „Figure 2: Psychophysiological stress and relaxation responses.“ (50%); “Figure 3: Associations between immediate relaxation and task-induced heart-rate variations or depressive symptoms, respectively.” (100%); “Figure 4: Brain regions and relaxation.” (100%).

Publikation 3: *Weygandt M*, Wakonig K*, Behrens J*, Meyer-Arndt L, Söder E, Brandt AU, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Gold SM, Haynes JD, Paul F.*

Brain activity, regional gray matter loss, and decision-making in multiple sclerosis.

Multiple Sclerosis Journal (2018)

Beitrag im Einzelnen: Bei diesem Paper war ich gemeinsam mit Friedemann Paul, Martin Weygandt und Janina Behrens an der Konzeption beteiligt. Neben den bereits oben genannten Aufgaben habe ich das Originalmanuskript unter Supervision von Martin Weygandt und unter Mithilfe von Janina Behrens geschrieben und Literaturrecherche durchgeführt. Des Weiteren war ich an der Überarbeitung des Manuskripts sowie an der Erstellung der Grafiken beteiligt. Folgende Grafiken wurden von mir erstellt: „Figure 1: Iowa Gambling Task.“ (100%); Figure 3: Neural correlates of (impaired) decision-making performance across MS patients with high lesion burden and healthy controls depicted in the anatomical standard space of the Montreal Neurological Institute (MNI28) brain.“ (100%)

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Paper I: „Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis”

Quellenangabe: Weygandt M, Meyer-Arndt L, Behrens JR, Wakonig K, Bellmann- Strobl J, Ritter K, et al. Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(47):13444-9.

DOI-Link: <https://doi.org/10.1073/pnas.1605829113>

Paper II: „Altered Coupling of Psychological Relaxation and Regional Volume of Brain Reward Areas in Multiple Sclerosis”

Quellenangabe: Wakonig K, Eitel F, Ritter K, Hetzer S, Schmitz-Hübsch T, Bellmann-Strobl J, Haynes JD, Brandt AU, Gold SM, Paul F, Weygandt M. Altered Coupling of Psychological Relaxation and Regional Volume of Brain Reward Areas in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2020 Oct 6;11:568850

DOI-Link: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.568850>

Publikation III

Quellenangabe: Weygandt M, Wakonig K, Behrens J, Meyer-Arndt L, Söder E, Brandt AU, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Gold SM, Haynes JD, Paul F. Brain activity, regional gray matter loss, and decision-making in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1163-1173.

DOI-Link: <https://doi.org/10.1177/1352458517717089>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Chirurgische Voraussetzungen für eine gute Stimmprothesenfunktion und ein Kanülen-freies Tracheostoma bei laryngektomierten Patienten [Surgical refinements towards a functional voice prosthesis and cannula-free tracheostoma in total laryngectomy].

Bassiouni M, Wakonig KM, Dommerich S.

Laryngorhinootologie. 2021 Mar;100(3):174-175. German. doi: 10.1055/a-1242-5148. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33636729.

Impact Factor: 0.922

Intraoperatives Nervenmonitoring bei HNO-Eingriffen [The Use of Intraoperative Nerve Monitoring in Head and Neck Surgery].

Wakonig KM, Arens P, Dommerich S.

Laryngorhinootologie. 2020 Dec;99(12):850-852. German. doi: 10.1055/a-1215-7228. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33307572.

Impact Factor: 0.922

Altered Coupling of Psychological Relaxation and Regional Volume of Brain Reward Areas in Multiple Sclerosis.

Wakonig K, Eitel F, Ritter K, Hetzer S, Schmitz-Hübsch T, Bellmann-Strobl J, Haynes JD, Brandt AU, Gold SM, Paul F, Weygandt M.

Front Neurol. 2020 Oct 6;11:568850. doi: 10.3389/fneur.2020.568850. PMID: 33117263; PMCID: PMC7574404.

Impact Factor: 3.552

Neural mechanisms of perceptual decision-making and their link to neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis

Weygandt M, Behrens J, Brasanac J, Söder E, Meyer-Arndt L, Wakonig K, Ritter K, Brandt AU, Bellmann-Strobl J, Gold SM, Haynes JD, Paul F.

Mult Scler Relat Disord. 2019 Aug;33:139-145. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.025. Epub 2019 May 30. PMID: 31195338.

Impact Factor: 2.889

Brain activity, regional gray matter loss, and decision-making in multiple sclerosis.

Weygandt M, Wakonig K*, Behrens J*, Meyer-Arndt L, Söder E, Brandt AU, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Gold SM, Haynes JD, Paul F.*

Multiple Sclerosis Journal, 2017 Jun 28,1:1352458517717089. doi:10.1177/1352458517717089. PMID: 28657480.

Impact Factor: 4.840

Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis.

Weygandt M, Meyer-Arndt L, Behrens JR, Wakonig K, Bellmann-Strobl J, Ritter K, Scheel M, Brandt AU, Labadie C, Hetzer S, Gold SM, Paul F, Haynes JD. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016 Nov 22;113(47):13444-13449. Epub 2016 Nov 7., PMID: 27821732.

Impact factor: 9.661

Fine specificity of the antibody response to Epstein-Barr nuclear antigen-2 and other Epstein-Barr virus proteins in patients with clinically isolated syndrome: A peptide microarray-based case-control study.

Schlemm L, Giess RM, Rasche L, Pfuhl C, **Wakonig K**, Behrens JR, Scheibenbogen C, Bellmann-Strobl J, Paul F, Reimer U, Ruprecht K. *Journal of Neuroimmunology*, 2016 Aug 15, [SEP]297:56-62. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.012. Epub 2016 May 13., PMID: 27397076, **Impact Factor: 2.720**

Analysis of Lymphocytic DNA Damage in Early Multiple Sclerosis by Automated Gamma-H2AX and 53BP1 Foci Detection: A Case Control Study.

Rasche L, Heiserich L, Behrens JR, Lenz K, Pfuhl C, **Wakonig K**, Gieß RM, Freitag E, Eberle C, Wuerfel J, Dörr J, Bauer P, Bellmann-Strobl J, Paul F, Roggenbuck D, Ruprecht K. [SEP]PLoS One. 2016 Jan 28, 11(1):e0147968. doi: 10.1371/journal.pone.0147968. eCollection 2016., PMID: 26820970, **Impact Factor: 3.057**

Next-generation sequencing identifies altered whole blood microRNAs in neuromyelitis optica spectrum disorder which may permit discrimination from multiple sclerosis.

Keller A, Leidinger P, Meese E, Haas J, Backes C, Rasche L, Behrens JR, Pfuhl C, **Wakonig K**, Gieß RM, Jarius S, Meder B, Bellmann-Strobl J, Paul F, Pache FC, Ruprecht K. [SEP]Journal of Neuroinflammation. 2015 Oct 31, [SEP]12:196. doi: 10.1186/s12974-015-0418-1. PMID: 26521232, **Impact Factor: 5.102**

Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis.

Behrens JR, Rasche L, Gieß RM, Pfuhl C, **Wakonig K**, Freitag E, Deuschle K, Bellmann-Strobl J, Paul F, Ruprecht K, Dörr J. *European Journal of Neurology*, 2016 Jan, [SEP]23(1):62-7. doi: 10.1111/ene.12788. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26220765, **Impact Factor: 3.988**

Association of serum Epstein-Barr nuclear antigen-1 antibodies and intrathecal immunoglobulin synthesis in early multiple sclerosis.

Pfuhl C, Oechtering J, Rasche L, Gieß RM, Behrens JR, **Wakonig K**, Freitag E, Pache FC, Otto C, Hofmann J, Eberspächer B, Bellmann-Strobl J, Paul F, Ruprecht K. *Journal of Neuroimmunology*, 2015 Aug 15, [SEP]285:156-60. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.012. Epub 2015 Jun 25. **Impact Factor: 2.720**

Danksagung

Mein Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Friedemann Paul für das Überlassen des hochinteressanten Themas, seiner wissenschaftlichen Unterstützung sowie der Möglichkeit, mich in seine Arbeitsgruppe einbringen zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. habil. rer. nat. Martin Weygandt für die herausragende Betreuung bedanken. Durch seine zahlreichen Erklärungen, Ratschläge, fachlichen Anregungen und großen persönlichen Einsatz während des gesamten Promotionsprozesses ist diese Arbeit erst möglich geworden.

Allen Mitarbeitern des NeuroCureClinical Research Centers der Charité-Universitätsmedizin Berlin, sowie allen Beteiligten meiner Studie, bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung und möchte mich hier vor allem bei Lil-Antonia Meyer-Arndt, Eveline Söder und Janina Behrens für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Hervorheben möchte ich den Einsatz der Fechter Thomas Behrendt, Mario Freund, Thomas Kaube und Steffen Knoblauch vom Fechtzentrum Berlin, die keine Zeit und Mühen gescheut haben, meine Forschungsarbeit als gesunde Kontrollprobanden zu unterstützen.

Bei Leonard Kozarzewski möchte ich mich für die vielen aufmunternden und motivierenden Worte sowie regelmäßigen anregenden thematischen Fragestellungen während der Promotionszeit bedanken.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie, die immer an mich glaubt und mich motiviert, für die jahrelange Unterstützung auf allen Ebenen bedanken.