

Aus der Klinik für Neurologie / NeuroCure Clinical Research Center
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

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

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lil Meyer-Arndt

geboren in Hamburg

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Abstracts
6	Eidesstattliche Versicherung
7	Anteilerklärung
8	Auszug Journal Summary List
11	Publikation
26	Lebenslauf
28	Publikationsliste
29	Danksagung

Abstract (English)

While psychological stress is considered to contribute to disease severity and progression in multiple sclerosis (MS)^{1, 2}, the precise mechanism behind this association remains unknown. Earlier studies have shown that the peripheral stress regulation in MS patients is not entirely intact and their immune system less responsive to stress hormones^{3, 4, 5}.

To investigate the link between stress-induced brain activity and symptom severity on a functional-neural level, we measured brain activity in 36 MS patients and 21 healthy controls (HC) while they performed a mathematic task. The task was designed based on the Trier Social Stress Test (TSST), which is often used to evoke psychological stress in experimental setups⁶. The pace of the mental arithmetic task was adapted to each participant's performance, on which they later received feedback. For the measurement of neural activity we used a functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) paradigm, more specifically a technique called Arterial Spin Labeling⁷. This method allows perfusion measurement of brain structures without the necessity of contrast agents. We detected physiological stress responses by measuring heart rate and salivary cortisol concentration⁸; the psychological stress level was assessed by self-reporting. Following our search for stress-induced increased neural activity across all participants, we tested for associations between activity in these stress sensitive areas and disease markers such as EDSS score, brain atrophy markers and T2 lesion load⁹.

Our paradigm caused a significant change in heart rate, self-reporting and increased neural activity in the visual, cerebellar and insular cortex compared to resting condition across participants. Despite a lower cognitive workload in patients due to the performance-adapted paradigm, stress responses did not differ between groups. Consequently, we could exclude that these responses were caused by an increased cognitive workload and thus performance. No significant elevation of salivary cortisol was reported, which could be attributed to delayed cortisol secretion in acute stress. We found a negative link between increased insular cortex activity detected during the stress task and pyramidal and cognitive functional impairment in patients. Furthermore, increased cerebellar activity was negatively associated with grey matter (GM) atrophy in this group. This link also existed in congruent cerebellar regions in HC.

Our study shows that stress induced brain activity reflects disease severity in MS patients. We found a similar link between stress induced brain activity and GM volume in HC as in patients, which suggests that this association does not exist solely due to the disease.

Reference:

1 Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004 Mar 27; 328(7442): 731.

2 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 Dec;26(12):644-52. Epub 2005 Oct 7.

3 Gold SM; Raji A, Huitinga I, Wiedemann K, Schulz KH, Heesen C. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2005 Aug;165(1-2):186-91.

4 Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, Gold PW. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Sep;79(3):848-53.

5 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 Jun;151(1-2):180-8.

6 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.

7 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.

8 Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Bigger JT Jr, Lo ES, Gorman JM. Relationships between circulating catecholamines and low frequency heart period variability as indices of cardiac sympathetic activity during mental stress. *Psychosom Med.* 1996 Jan-Feb;58(1):25-31.

9 Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol.* 2010 Oct 28; 2(10): 384–398.

Abstract (Deutsch)

Obwohl davon ausgegangen wird, dass Stress Auswirkungen auf die Krankheitsschwere und den Verlauf von Multipler Sklerose hat, ist der zugrundeliegende Mechanismus bisher weitestgehend unverstanden^{1, 2}. In früheren Studien wurden Hinweise darauf gefunden, dass die periphere Stressregulation bei diesen Patienten nicht vollkommen intakt ist und ihr Immunsystem in geringerem Maße auf Stresshormone reagiert^{3, 4, 5}.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Stress und funktioneller neuronaler Aktivität in MS-Patienten haben wir die Gehirnaktivität von 36 MS-Patienten und 21 gesunden Kontrollprobanden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bestimmt, während diese dazu aufgefordert waren, Kopfrechenaufgaben zu lösen. Unser fMRT-Paradigma stellt eine Abwandlung des Trier Social Stress Tests (TSST) dar, der häufig genutzt wird, um bei Probanden unter experimentellen Bedingungen Stress zu erzeugen⁶. Die zur Lösung der Aufgaben verfügbare Zeit wurde an die Performanz der Teilnehmer angepasst; sie erhielten zudem Feedback bezüglich ihrer Leistung. Die fMRT-Technik, mit Hilfe derer eine Perfusionsmessung im Gehirn ohne die Nutzung von Kontrastmittel möglich ist, nennt sich Arterial Spin Labeling (ASL)⁷.

Die physiologische Stressreaktion der Probanden haben wir anhand der Pulsrate und von Kortisolspeichelproben, die psychologische Reaktion anhand von Selbsteinschätzungen der Probanden erfasst⁸.

Wir haben die fMRT-Messungen zunächst topographisch hinsichtlich Stress-induzierter neuronaler Aktivitätssteigerungen ausgewertet und anschließend nach Zusammenhängen zwischen Aktivitätssteigerung in diesen Stress-assoziierten Arealen und Krankheitsschweremarkern (z.B. EDSS-Score, T2-Läsionslast und Hirnatrophie-Markern) gesucht⁹.

Bei allen Probanden verursachte das Stressparadigma eine signifikante Änderung der Pulsgeschwindigkeit, des subjektiven Stressempfindens und eine gesteigerte neuronale Aktivität im visuellen, zerebellären und Inselkortex im Vergleich zur Ruhephase. Die genannten Stressantworten unterschieden sich nicht zwischen Patienten und der Kontrollgruppe, obwohl die Leistungsfähigkeit und die kognitive Belastung der Patienten aufgrund des Leistungs-adaptierten Aufgabendesigns geringer ausfielen. Daraus konnten wir schließen, dass keine dieser Reizantworten auf die kognitive Belastung oder die Performanz als Kovariaten zurückzuführen war. Ein signifikanter Anstieg der Kortisolkonzentrationen im Speichel wurde nicht festgestellt, was sich durch die verzögerte Sekretion von Kortisol bei akutem Stress erklären lässt. Die Aktivität des Inselkortex war während des Stressparadigmas stark erhöht und korrelierte negativ mit der Beeinträchtigung der pyramidalen und kognitiven Funktionen der Patienten. Die zerebelläre Aktivität korrelierte negativ mit der Atrophie ihrer grauen Substanz. Diese Korrelation konnte ebenso in deckungsgleichen zerebellären Regionen der gesunden Kontrollkohorte beobachtet werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Stress-bedingte Hirnaktivität die Krankheitsschwere von MS-Patienten widerspiegelt. Auch bei gesunden Kontrollprobanden wurde ein Zusammenhang zwischen Stress-bedingter Hirnaktivität und Volumen der grauen Substanz in deckungsgleichen Regionen gefunden. Dies legt nahe, dass dieser Zusammenhang nicht ausschließlich auf Grund einer MS-Erkrankung besteht.

Quellen:

1 Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004 Mar 27; 328(7442): 731.

2 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 Dec;26(12):644-52. Epub 2005 Oct 7.

3 Gold SM; Raji A, Huitinga I, Wiedemann K, Schulz KH, Heesen C. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2005 Aug;165(1-2):186-91.

4 Michelson D, Stone L, Galliven E, Magiakou MA, Chrousos GP, Sternberg EM, Gold PW. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Sep;79(3):848-53.

5 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 Jun;151(1-2):180-8.

6 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.

7 Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J Radiol.* 2010 Oct 28; 2(10): 384–398.

8 Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Bigger JT Jr, Lo ES, Gorman JM. Relationships between circulating catecholamines and low frequency heart period variability as indices of cardiac sympathetic activity during mental stress. *Psychosom Med.* 1996 Jan-Feb;58(1):25-31.

9 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444-52.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lil Meyer-Arndt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Stress-induced brain activity, brain atrophy, and clinical disability in multiple sclerosis“ 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, Laborbestimmungen, 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 unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben ist.

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

23.07.2019

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation : 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. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Nov 22;113(47):13444-13449. Epub 2016 Nov 7.

* = Erstautor

Im Rahmen meiner Promotion bin ich unter anderem für die Rekrutierung der Patienten und gesunden Kontrollprobanden sowie für die Planung und Organisation der Probandenvisiten zuständig gewesen.

Ich habe während der Visiten die MRT-Aufnahmen als Basic User begleitet und mich um den Ablauf und die Versorgung der Patienten gekümmert. Hierzu gehörte unter anderem die Aufklärung der Probanden unter Aufsicht und das Ausfüllen der Fragebögen mit den Patienten. Gemeinsam mit der Studienärztin habe ich die EDSS-Scores der MS-Patienten erhoben.

Bei der Analyse der generierten Daten habe ich vor allem die Aufarbeitung der klinischen Daten und die Auswertung der Läsionslast in den MRT-Bildern übernommen. Hinzu kam die Auswertung der Fragebögen. Die Analyse der klinischen Daten und Fragebögen mit der Software Matlab habe ich selbstständig durchgeführt. Beim Schreiben des Papers bin ich für die klinischen Abschnitte verantwortlich gewesen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 64 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	671,254	40.137	1.433990
2	SCIENCE	606,635	37.205	1.159250
3	Nature Communications	123,958	12.124	0.722290
4	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	620,027	9.661	1.236860
5	National Science Review	512	8.843	0.002740
6	GigaScience	1,145	6.871	0.007590
7	Scientific Data	720	4.836	0.004690
8	Annals of the New York Academy of Sciences	44,545	4.706	0.039810
9	COMPLEXITY	1,429	4.621	0.002090
10	Scientific Reports	101,255	4.259	0.387610
11	Science Bulletin	1,087	4.000	0.003100
12	Journal of the Royal Society Interface	10,469	3.579	0.031990
13	Research Synthesis Methods	850	3.018	0.004300
14	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	16,362	2.970	0.031980
15	PLoS One	508,248	2.806	1.924690
16	PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY SERIES B-PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	1,162	2.324	0.002390
17	Royal Society Open Science	864	2.243	0.003380
18	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	1,050	2.229	0.002780
19	NATURWISSENSCHAFTEN	6,601	2.221	0.004320
20	PeerJ	3,993	2.177	0.017790
21	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	16,771	2.146	0.016750
22	CHINESE SCIENCE BULLETIN	10,996	1.649	0.016680
23	Proceedings of the Romanian Academy Series A-Mathematics Physics Technical Sciences Information Science	334	1.623	0.000850
24	FRACTALS-COMPLEX GEOMETRY PATTERNS AND SCALING IN NATURE AND SOCIETY	887	1.540	0.000890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
25	Symmetry-Basel	505	1.457	0.001540
26	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIFURCATION AND CHAOS	5,516	1.329	0.007240
27	SCIENTIFIC AMERICAN	5,748	1.316	0.003880
28	Jove-Journal of Visualized Experiments	7,896	1.232	0.033230
29	Science of Nature	116	1.191	0.000340
30	SpringerPlus	3,414	1.130	0.010540
31	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF NEW ZEALAND	562	1.125	0.000330
32	SOUTH AFRICAN JOURNAL OF SCIENCE	2,322	0.960	0.001930
33	Mathematical Modelling of Natural Phenomena	587	0.952	0.002320
34	Frontiers in Life Science	78	0.933	0.000220
35	ISSUES IN SCIENCE AND TECHNOLOGY	314	0.881	0.000670
36	ARABIAN JOURNAL FOR SCIENCE AND ENGINEERING	1,981	0.865	0.004100
37	ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS	2,220	0.861	0.002830
38	AMERICAN SCIENTIST	2,186	0.856	0.001070
39	CURRENT SCIENCE	9,202	0.843	0.007220
40	ADVANCES IN COMPLEX SYSTEMS	662	0.833	0.001180
41	Kuwait Journal of Science	86	0.811	0.000120
42	TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF SOUTH AUSTRALIA	490	0.763	0.000220
43	Proceedings of the Estonian Academy of Sciences	514	0.737	0.000660
44	DISCRETE DYNAMICS IN NATURE AND SOCIETY	1,359	0.711	0.003490
45	RENDICONTI LINCEI-SCIENZE FISICHE E NATURALI	370	0.693	0.000780
46	DEFENCE SCIENCE JOURNAL	680	0.500	0.000600
47	JOURNAL OF THE INDIAN INSTITUTE OF SCIENCE	297	0.493	0.000520
48	Sains Malaysiana	886	0.470	0.001530
49	HERALD OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES	258	0.440	0.000280
50	Chiang Mai Journal of Science	410	0.437	0.000710
51	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES INDIA SECTION A-PHYSICAL SCIENCES	145	0.425	0.000210
52	JOURNAL OF THE NATIONAL SCIENCE FOUNDATION OF SRI LANKA	194	0.420	0.000230

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
53	INTERDISCIPLINARY SCIENCE REVIEWS	197	0.404	0.000280
54	NATIONAL ACADEMY SCIENCE LETTERS-INDIA	281	0.369	0.000560
55	NEW SCIENTIST	794	0.353	0.001580
56	SCIENCEASIA	385	0.343	0.000550
57	SCIENTIST	236	0.325	0.000300
58	Maejo International Journal of Science and Technology	164	0.312	0.000310
59	ENDEAVOUR	388	0.302	0.000320
60	TECHNOLOGY REVIEW	365	0.300	0.000220
61	ACTA SCIENTIARUM- TECHNOLOGY	196	0.259	0.000370
62	COMPTES RENDUS DE L ACADEMIE BULGARE DES SCIENCES	454	0.251	0.000470
63	Iranian Journal of Science and Technology Transaction A-Science	159	0.217	0.000300
64	R&D MAGAZINE	22	0.071	0.000070

Copyright © 2017 Thomson Reuters

Publikation

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>

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

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

Publikationsliste

Veröffentlichte Manuskripte

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. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Nov 22;113(47):13444-13449. Epub 2016 Nov 7.

* = Erstautor

Impact Factor: 9,661

2 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 grey matter loss, and decision-making in multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 Jun 1:1352458517717089. doi: 10.1177/1352458517717089. [Epub ahead of print]

* = Erstautor

Impact Factor: 4,822

Konferenzbeiträge

1 Alisch M*, Kerkering J*, Meyer-Arndt LA, Rosiewicz K, Siffrin V. Establishing a human neural stem cell derived astrocyte-/neuron-culture model to investigate the role of inflammation associated mediators for neuronal damage formation. XIII European Meeting on Glia Cells in Health and Disease, July 2017, Edinburgh (poster)

* = Erstautor

2 Meyer-Arndt LA*, Rasehorn S*, Kerkering J*, Crowley T, Rosiewicz K, Alisch M, Siffrin V. Establishing an *in vitro* human cell culture based model for inflammation-related neuronal damage and regeneration in multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, October 2017, Paris (poster)

* = Erstautor

Danksagung

Ich möchte mich zunächst ganz besonders bei meinem Betreuer Dr. habil. Martin Weygandt für seine zuverlässige und unentwegte Unterstützung bei meiner Promotionsarbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Friedemann Paul für seine Hilfestellungen und stetige Ansprechbarkeit und Prof. Dr. John-Dylan Haynes für seine Betreuung.

Ich bedanke mich außerdem bei meinen Kolleginnen Katharina Wakonig und Eveline Söder für ihre praktische Unterstützung bei der Umsetzung unseres Projekts und für ihren Teamgeist.