

Aus dem Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
und der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei
Myasthenia gravis**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von
aus
Magdeburg

Benita Hildegard Brigitte Klaus
Berlin
2022

Bibliografische Beschreibung

Klaus, Benita

Strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei Myasthenia Gravis

2022, 192 Bl., 20 Abb., 28 Tab., 5 Anl.

Kurzreferat

Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigt und zu belastungsabhängiger Muskelschwäche führt. Neuere Erkenntnisse bei Myasthenia gravis Patient*innen lassen unter anderem kognitive Defizite sowie autonome Dysfunktionen vermuten. Der genaue Pathomechanismus, die angenommenen Veränderungen der Neuroplastizität und deren Konsequenzen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. Aktuell werden zwei mögliche Mechanismen diskutiert, die zu kognitiven Dysfunktionen führen könnten. Einerseits können dies die möglichen zentralen cholinergen Effekte der Myasthenia gravis-Autoantikörper und andererseits die Effekte der somatosensorischen Deprivation sein. Diese Studie soll die Literatur um eine Arbeit erweitern, die gleichzeitig die funktionelle, d.h. Kognition, Motorik, klinische und laborchemische Parameter und die strukturelle Plastizität der grauen Substanz im Gehirn mittels einer voxel-basierten Morphometrie untersucht. Bisher gab es keine Studie, die dieser kombinierten Fragestellung nachgeht. Zudem werden weitere Aufschlüsse über den Einfluss der Erkrankung auf die graue Substanz aufgezeigt, die zu möglichen Präventivmaßnahmen und Therapieänderungen anregen sollen. Diese Studie vergleicht elf Myasthenia gravis-Patienten mit elf gematchten gesunden Kontrollprobanden auf funktioneller wie auch auf struktureller Ebene. Die Myasthenia gravis-Patienten zeigten in der voxel-basierten Morphometrie geringere Gehirnvolumina, die mit signifikant niedrigeren Ergebnissen in kognitiven Testungen sowie auch in Testungen zur somatosensorisch abhängigen räumlichen Orientierung korreliert werden können. Die vorliegenden Ergebnisse weisen erstmalig die Veränderungen der grauen Substanz bei Myasthenia gravis-Erkrankungen mittels einer voxel-basierten Morphometrie nach.

Schlüsselwörter

Myasthenia gravis; Neuroplastizität; VBM; Neuropsychologische Testungen; BDNF.

Publikation

Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung in Brain Communication angenommen, veröffentlicht von Oxford University Press:

Benita Klaus, Patrick Müller, Nora van Wickeren, Milos Dordevic, Marlen Schmicker, Yael Zdunczyk, Tanja Brigadski, Volkmar Leßmann, Stefan Vielhaber, Stefanie Schreiber, Notger G. Müller. Structural and functional brain alterations in patients with myasthenia gravis. Brain Communications 2022. Online Publikation. doi.org/10.1093/braincomms/fcac018.

Inhalt

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Das Krankheitsbild Myasthenia gravis	1
1.2.	Aktueller Forschungsstand	4
1.3.	Neuroplastizität	8
1.4.	BDNF.....	11
2.	Zielsetzung.....	13
3.	Material	14
3.1.	Myasthenia gravis-Patienten	14
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.3.	Rekrutierungsherausforderungen.....	15
3.4.	Kontrollprobanden	15
3.5.	Probanden	16
4.	Methoden.....	17
4.1.	Aufbau und Durchführung	17
4.2.	Klinische Testung.....	17
4.3.	Screening-Instrumente.....	18
4.3.1.	Demenzscreening	18
4.3.2.	Depressionsscreening	18
4.4.	Fragebögen.....	19
4.4.1.	Messung der Freizeitinteressen	19
4.4.2.	Messung der Fatigue	19
4.5.	Kognitive Testung - generell.....	19
4.5.1.	Verbale Lern- und Merkfähigkeitsfunktion	20
4.5.2.	Arbeitsgedächtnis.....	20
4.5.3.	Optisch-verbale Leistungsfähigkeit	21
4.5.4.	Wortflüssigkeitstest	21
4.5.5.	Visuell-räumliches sowie exekutives Arbeitsgedächtnis	22
4.5.6.	Aufmerksamkeitsfähigkeit	22
4.6.	Kognitive Testung – Räumliche Orientierung und vestibuläre Funktion	23
4.6.1.	Räumliche Orientierung	23
4.6.2.	Räumliche Orientierung und vestibuläre Funktion.....	25
4.6.3.	Vestibuläre Funktion	26
4.7.	BDNF.....	26
4.8.	MRT	26
4.9.	Datenanalyse und statistische Methoden	27

5.	Ergebnisse	33
5.1.	Demografische Daten.....	33
5.2.	Kraftgrade und Pallästhesie	33
5.3.	Screening-Instrumente.....	34
5.4.	Fragebögen.....	35
5.5.	Kognitive Testung.....	35
5.6.	Motorische und sensorische Testung sowie Orientierungstestung	39
5.7.	BDNF.....	42
5.8.	MRT-Daten	43
5.9.	Korrelationsanalyse.....	45
6.	Diskussion.....	46
6.1.	Kognitive Defizite in MG-Patienten – generell.....	46
6.2.	Kognitive Defizite in MG-Patienten – räumliche Orientierung.....	47
6.3.	Diskussion der MRT-Daten.....	48
6.3.1.	Gyrus cinguli	48
6.3.2.	Inferiorer Parietallappen	49
6.3.3.	Gyrus fusiformis	51
6.4.	Diskussion der klinischen Daten.....	51
6.5.	Diskussion der BDNF-Spiegel	52
6.6.	Stärken und Schwächen der Studie	53
6.7.	Schlussfolgerung und Ausblick.....	54
7.	Zusammenfassung.....	56
8.	Literaturverzeichnis.....	57
9.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	76
10.	Danksagung	79
11.	Ehrenerklärung.....	80
12.	Curriculum vitae	81
13.	Anhang	82

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AChR	Acetylcholinrezeptor
AAk	Autoantikörper
AK	Antikörper
B ₀	Stärke des Magnetfeldes in Tesla
B ₁	Hochfrequenzimpuls
BA	Brodmann-Areal
BDI	Becks-Depressions-Inventar
BDNF	Wachstumsfaktor (engl. brain-derived neurotrophic factor)
CA	Commissur anterior
CP	Commissur posterior
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CRF	Case Report Form
DP	Distance Perception
DZNE	Deutsches Zentrum Neurodegenerativer Erkrankungen
ENG	Elektroneurographie
EOMG	Early-onset Myasthenia Gravis
FIFI-K	Fragebogeninventar für Freizeitinteressen – Kurzfassung
FSS	Fatigue Severity Scale
FWT	Farb-Wort-Test
GS	Graue Substanz
LOMG	Late-onset Myasthenia Gravis
MEG	Magnetenzephalographie
MG	Myasthenia Gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MNI	Montreal Neurological Institute-Koordinaten
MRT	Magnetresonanztomographie
MMST	Mini Mental Status Test

MuSK	Skelettmuskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase
OTS	One Touch Stocking
RM	Rotational Memory
RWT	Regensburger Wort- und Flüssigkeitstest
SSP	Spatial Span
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TCT	Triangle Completion Test
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WS	Weißer Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZNS-Test	Zahlen nachsprechen-Test

1. Einleitung

Myasthenia gravis (MG) ist eine chronische periphere, neuromuskuläre Autoimmunerkrankung. Klinisch manifestiert sie sich durch belastungsabhängige Skelett- und Augenmuskelschwäche (Gilhus et al., 2019). MG-Patient*innen zeigen in aktuellen Studien zudem kognitive Defizite sowie autonome Dysfunktionen (Mao et al., 2015). Der genaue Pathomechanismus, die vermuteten Veränderungen der Neuroplastizität und die Implikationen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt (Kaltsatou et al., 2015). Die aktuelle Studie erweitert die Literatur um eine Arbeit, die diese Veränderungen der Neuroplastizität bei peripheren neuromuskulären Erkrankungen beleuchtet und dabei gleichzeitig die funktionelle wie auch die strukturelle Plastizität untersucht.

1.1. Das Krankheitsbild Myasthenia gravis

Die MG ist eine chronische neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, die durch belastungsabhängige Muskelschwäche und die erhöhte Ermüdbarkeit der willkürlichen Muskulatur symptomatisch wird. Diese Symptome nehmen charakteristisch im Laufe des Tages zu und manifestieren sich zumeist erst in den okulären Muskeln. Die glatte Muskulatur sowie die Herzmuskulatur sind dabei nicht betroffen (Gilhus et al., 2019). Die Prävalenz beträgt weltweit 78 pro 100 000 Einwohner*innen, mit einer Inzidenz von 0,25 bis 2,0 pro 100 000 Einwohner*innen (Wiendl, 2015). Es werden zwei Häufigkeitsgipfel definiert. Zum einen sind vor allem Frauen im Alter von 30 - 40 Jahren betroffen und zum anderen Männer im Alter von 60 - 80 Jahren (Gilhus et al., 2019). Je nach Erkrankungsalter kann zwischen der Early-onset MG (EOMG) und der Late-onset MG (LOMG) unterschieden werden. Die EOMG betrifft vor allem Frauen im Alter unter 45 Jahren und kommt mit einer Häufigkeit von 20 % bei den an MG erkrankten Frauen vor. Die LOMG hingegen wird derzeit in der Literatur mit einem Erkrankungsalter zwischen 45 - 70 Jahren definiert, sie betrifft vor allem Männer und kommt mit einer Häufigkeit von 45 % bei den an MG erkrankten Männer öfter vor als die EOMG (Alkhawajah & Oger, 2013; Compston et al., 1980; de Meel, Robert H P et al., 2015; Zivković et al., 2012).

Das Krankheitsbild kann klinisch modifiziert nach Ossermann (Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)) in verschiedene Klassen unterteilt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Klinische Klassifikation der MG (Osserman & Jenkins, 1971).

Klasse	Charakteristika
I	rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung

Darüber hinaus können die Klassen MGFA II-V nach dem Schwerpunkt der Symptomausprägung weiter unterteilt werden: A - insbesondere die Muskulatur der Extremitäten und des Rumpfes; B - insbesondere die oropharyngeale Muskulatur und/oder die Atemmuskulatur (Osseman & Genkins, 1971). Die okuläre MG tritt lokal an den extraokularen Muskeln auf. Durch eine Parese des Musculus orbicularis oculi und/oder des Musculus levator palpebrae superioris werden Symptome wie Ptosis (Herabhängen der Oberlider), Diplopie (Sehen von Doppelbildern) und verschiedene Augenmuskel- und Lidlähmungen hervorgerufen. Diese Symptome können stündlich wechseln und treten meist asymmetrisch auf. Eine Kombination aus Ptosis und Diplopie ist charakteristisch und lässt eine MG vermuten. 50 – 80 % der Patient*innen mit einer generalisierten MG leiden zunächst nur an einer okulären MG (Langmann et al., 2004). Von der generalisierten MG wird gesprochen, wenn Hals-, Nacken-, Gesichts- oder Skelettmuskulatur, unabhängig der Ausprägung und Verteilung, beteiligt sind (Wiendl, 2015). Symptomatisch werden die Patient*innen dabei durch Schwierigkeiten, den Kopf zu halten, Schluckstörungen, Schwäche der Extremitäten und Sprechproblemen (Langmann et al., 2004). Das Verteilungsmuster variiert bei den betroffenen Patient*innen und den einzelnen Muskelgruppen sehr, eine permanente Muskelschädigung wird jedoch selten beobachtet (Gilhus et al., 2019). Bei einer krisenhaften Verschlechterung der Symptome wird von einer MG-Krise gesprochen. Die Beteiligung der Atem- und Schlundmuskulatur führt zu einer respiratorischen Insuffizienz, die eine maschinelle Beatmung notwendig macht. Bis zu 20 % der Patient*innen erleiden eine der beschriebenen Krisen, die meist durch Infektionen oder Aspirationen ausgelöst werden (Thomas et al., 1997).

Die Pathologie der MG beruht auf einer Fehlfunktion bei der neuromuskulären Erregungsübertragung (Tabelle 2).

Tabelle 2. Auswahl der Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung nach Wiendl (2015). Anti-AChR-AK = Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren; Anti-MuSk-AK = Autoantikörper gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase; Anti-LRP4-AK = Autoantikörper gegen LDL-receptor related protein 4; Anti-Agrin-AK = Autoantikörper gegen Agrin.

Ätiologie		Erkrankung / Bemerkung
Autoimmun	postsynaptisch	ca. 80 - 90 % positive Anti-AChR-AK, bis zu 5 % Anti-MuSk-AK, Anti-LRP4-AK, Anti-Agrin-AK
Kongenital	präsynaptisch	Störung der ACh-Transmittersynthese, Vesikelverpackung oder Freisetzung
	synaptisch	Mutationen bzw. Defizit der Acetylcholin-Esterase an der Endplatte
	postsynaptisch	Mutationen verschiedener Untereinheiten des AChR und anderer Proteine der Endplatte
Toxisch	präsynaptisch	Botulismus, Therapie mit Botulinum-Toxin
Synaptisch	synaptisch	Vergiftungen, z.B. mit irreversiblen Cholinesteraseinhibitoren

Zum größten Teil beruht die Pathogenese der MG auf der Bildung pathologischer Autoantikörper (AAK). Physiologisch wandern die Vorläuferstufen der Antikörper (AK) aus dem Knochenmark in die Thymusdrüse. In dieser durchlaufen sie mehrere Reifungsstufen, pathologische AK

(Rezeptorfehlfunktion oder autoreaktive AK) werden aussortiert (Marx et al., 2013). Bei 80 % der MG-Patient*innen werden Pathologien an der Thymusdrüse festgestellt. Dabei wird zwischen einer Entzündung (Thymitis) und einer paraneoplastischen Veränderung (Thymom) unterschieden. Die Folge dieser beiden Thymusveränderungen ist eine Autoimmunisierung der AK gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) (Marx, 1998). Dieser ist z. B. an der neuromuskulären Endplatte vorhanden. Die neuromuskuläre Endplatte verbindet Neurone mit den Muskelfasern und besteht aus einem präsynaptischen, synaptischen und einem postsynaptischen Teil. Im präsynaptischen (axonalen) Anteil werden die chemischen Botenstoffe, die Neurotransmitter, in Vesikeln gelagert. Dieser Neurotransmitter Acetylcholin (ACh; cholinerge Synapse) wird bei Erhalt eines Aktionspotentials über einen physiologischen Mechanismus aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigelassen. In diesem diffundiert das ACh zur Membran des postsynaptischen Teils, um dort an die AChR zu binden, ein Aktionspotential auszulösen und somit die Muskelfaser zu erregen (Schmidt, 1998). Die im synaptischen Spalt vorhandene Acetylcholinesterase (AChE) spaltet im Anschluss das ACh und beendet damit die synaptische Reizübertragung (Hughes et al., 2004).

Bei einer MG-Erkrankung binden die pathologischen AAK an die postsynaptischen AChR und blockieren oder zerstören die Rezeptoren damit (Nicolle, 2016). Dieses geschieht durch drei verschiedene Mechanismen. Erstens binden die AAK an den Rezeptor und verändern seine Funktion, zweitens fördern sie die Endozytose und beschleunigen damit den Abbau des Rezeptors und drittens führen die AAK zur Zerstörung der postsynaptischen Oberfläche der Endplatte (Hughes et al., 2004). In Abbildung 1 werden die physiologische und die bei MG pathologische Signalübertragung an der motorischen Endplatte gezeigt.

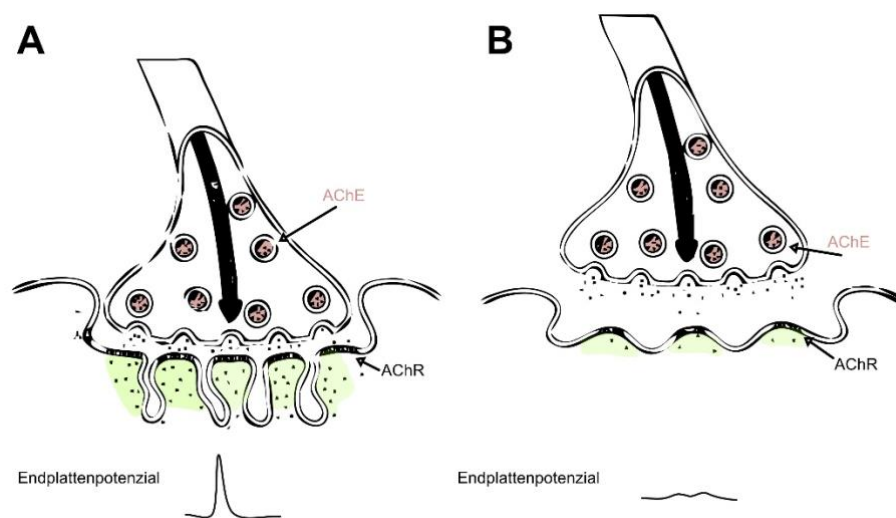


Abbildung 1. Der Synaptische Spalt und die neuromuskuläre Signalübertragung. A: physiologisch. B: Bei Myasthenia gravis. AChE: Acetylcholinesterase. AChR: Acetylcholin-Rezeptor. Nach Drachman (1994) und Hauser et al. (2016).

Diagnostiziert werden kann die MG durch Anamnese, körperliche Untersuchung, pharmakologische Testung, Labordiagnostik, elektrophysiologische Diagnostik, Bildgebung und Muskelbiopsie. Im Folgenden werden die wichtigsten Diagnoseschritte dargestellt. Bei der Anamnese werden die möglichen Symptome abgefragt. Dazu gehören Gewichtsabnahme, Diplopie, Schluck- und Kauschwierigkeiten, abnorme und belastungsabhängige Ermüdung proximaler Muskeln im Tagesverlauf und mögliche transiente Verschlechterung während der Menstruation, Infektionen oder der Einnahme bestimmter Medikamente (Wiendl, 2015). Die Labordiagnostik umfasst die Testung auf AAK. Bei ca. 85 % der MG-Patient*innen werden AAK gegen den AChR nachgewiesen. Bei Gesunden tritt dieser praktisch nicht auf (Blaes, 2018). Bei einer negativen Testung werden weitere AAK bestimmt. Die Bildgebung umfasst eine Thorax-Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder eine Thorax-Computertomographie, um die Thymusdrüse zu untersuchen. Damit können Veränderungen der Drüse diagnostiziert werden und z. B. ein mögliches paraneoplastisches Thymom gefunden werden (Schneider-Gold & Hartung, 2004).

Therapeutisch können die Symptome gelindert, das Grundleiden aber nicht geheilt werden. Die möglichen Therapieschritte können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3. Therapie der MG nach Wiendl (2015) und Gilhus et al. (2019).

Maßnahme/Medikation	Ziel
1. symptomatisch: Cholinesterase-Inhibitoren	Inhibition der Antikörper Produktion
2. Azathioprin oder Kortikosteroid	Immunsuppression
3. Immunglobuline	Immunregulatorische Wirkung
4. Plasmapharese	Elimination zirkulierender Antikörper
5. operativ: Thymektomie	Steigerung der Acetylcholin-Wirkung

1.2. Aktueller Forschungsstand

In den letzten Jahren wurden die Ursachen und Folgen der MG-Erkrankung in zahlreichen Studien untersucht. Dabei stellte sich unter anderem die wichtige Frage, inwiefern das zentrale Nervensystem (ZNS) von der peripheren Nervenerkrankung betroffen ist.

Aktuell werden zwei Mechanismen diskutiert, wie MG das zentrale Nervensystem beeinflussen könnte. Erstens könnten MG-AAK einen zentralen anticholinergen Effekt haben, die zu einer kognitiven Dysfunktion führen. Zum aktuellen Zeitpunkt sind der Einfluss, die Bindungsfähigkeit und die Synthese der AAK der MG-Erkrankung im ZNS nicht abschließend geklärt. Die AChR kommen sowohl im peripheren Nervensystem als auch im ZNS, insbesondere in der Großhirnrinde, dem Hippocampus, dem Mesencephalon und dem Hypothalamus, vor (Lewis et al., 1989). Das zentrale cholinerge System ist vor allem wichtig für die Vermittlung kognitiver Lern- und Gedächtnisprozesse (Everitt & Robbins, 1997). Unter anderem Tucker et al. (1988) und Tsiptsios et al. (2008) unterstützen die These einer zentralen cholinergen Beteiligung. Die in diesen Studien nachgewiesene erhöhte Ermüdbarkeit vieler

MG-Patient*innen könnte mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistung, einer Konsequenz der zentralen cholinergen Beteiligung, einhergehen. Tucker et al. (1988) stellten fest, dass Patient*innen nach einer Plasmapherese im Vergleich zu den Ergebnissen vor der Plasmapherese in den kognitiven Messungen des Kurzzeitgedächtnisses besser abschlossen. Dies könnte auf eine zentrale cholinerge Konsequenz hinweisen. Diese Aussagen stehen in Einklang mit jenen von Müller et al. (1987). Sie untersuchten die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) und das Serum von MG-Patient*innen auf AChR- AAK. Dabei fanden sie sowohl im Serum als auch in der CSF die erwarteten AAK. Dieser Befund spricht für eine ZNS-Beteiligung und fundiert funktionelle und/oder strukturelle Veränderungen. Auch Bergonzi et al. (1981), Lefvert et al. (1978) und Lefvert and Pirskanen (1977) wiesen bei ihren Messungen größtenteils AAK in der CSF der Patient*innen nach. Zudem zeigten sie eine mögliche lokale AAK-Synthese, da der Quotient zwischen der CSF- und der Serumrezeptorantikörperkonzentration im Vergleich zur CSF/Serum IgG-Quotienten erhöht war. Klinische Einschätzungen dieser Entdeckung hielten sie in ihrer Studie allerdings nicht fest. Auch der Pupillenlichtreflex kann Rückschlüsse über die cholinerge Beteiligung geben. Die Antwort auf den Pupillenlichtreflex wird in drei Segmente unterteilt, von denen das erste Segment ausschließlich vom parasympathischen Nervensystem angeregt wird. Die messbaren Parameter dieses Segments sind Indikatoren für die cholinerge Aktivität (Yamaji et al., 2000). Ähnliche Einschätzungen teilten auch Kaltsatou et al. (2015). Sie stellten die Hypothese auf, dass zentrale cholinerge Effekte zu einer kognitiven Dysfunktion führen können. Untersuchungen des Pupillenlichtreflexes auf einzelne Blitzstimuli und die gleichzeitige Messung der kognitiven Funktion wiesen signifikante Ergebnisse nach, welche die Hypothese unterstützen, dass MG das cholinerge System beeinflusst. Veränderungen in Elektroenzephalographie-Untersuchungen (Saphier et al., 1993; Tartara et al., 1982) unterstützen die Hypothese der zentralen Beteiligung. Eine pathophysiologische und/oder klinische Korrelation wurde in diesen Studien nicht untersucht. Diese Aussagen stehen in Einklang mit jenen von Sabre et al. (2019). Sie zeigten bei Mäusen mit einer skelettmuskelspezifischen Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) seropositiven MG eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu den gesunden Kontrollmäusen. Die MuSK seropositiven Mäuse verbrachten, unabhängig von der Muskelschwäche und der angeborenen Neugierde der Nagetiere, weniger Zeit mit der Erforschung neuer Objekte und wählten signifikant seltener die direkte strategische Lösung. Somit wiesen Sabre et al. eine Wahrnehmungsstörung der MuSK Mäuse nach. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass eine ZNS-Beteiligung nach dem derzeitigen Forschungsstand nicht ausgeschlossen werden kann.

Die zweite Möglichkeit, wie MG das zentrale Nervensystem beeinflussen könnte, stellt die somatosensorische Deprivation dar. Eine extreme Form der Deprivation, etwa eine Armamputation, führt nachweislich zu einer Volumenreduktion des somatosensorischen Cortex (Yang et al., 1994). Volumenreduktionen wurden auch nach Nervenschädigungen an bestimmten Fingern beobachtet. Korrespondierend zu den Reduktionen in den entsprechenden Arealen der geschädigten Finger

nahmen die Areale der gesunden Finger an Volumen zu (Wall et al., 2002). Im Gegensatz dazu ist körperliches und kognitives Training mit struktureller Hirnplastizität verbunden (Elbert et al., 1995; Erickson et al., 2019; Kempermann et al., 1997; Maguire et al., 2006; Müller et al., 2017). Die detaillierte Darstellung der Neuroplastizität wird im Kapitel 1.3 Neuroplastizität (Seite 8) erläutert.

Keesey (1999) bezeichnete die Hinweise auf eine Beteiligung des ZNS als wenig überzeugend. Sie unterstützte die Hypothese, dass die Konsequenzen der MG-Erkrankung (z. B. erhöhte Tagesmüdigkeit, Depressionen) durch periphere Einschränkungen ausgelöst wird. So sei z. B. eine durch die Lähmungen der oropharyngealen und interkostalen Muskulatur ausgelöste Hypoxie verantwortlich für die Schlafstörungen und die folgende Tagesmüdigkeit, die geistige Funktionsfähigkeit sowie das allgemeine Wohlbefinden der Patient*innen. Depression als Folgeerkrankung führt sie auf die Atemschwäche sowie die Schwierigkeiten beim Schlucken, Sprechen und der Bewegung von Gliedmaßen und Augen zurück. Auch Sitek et al. (2009) betrachteten die kognitive Leistungsbeeinträchtigung als Konsequenz der Muskelermüdung und verwerfen damit den Zusammenhang zu einer ZNS-Beteiligung. Marra et al. (2009) vermuteten, dass die Verschlechterung mit dem gleichzeitigen Auftreten anderer Krankheiten und der Verlangsamung der allgemeinen visuomotorischen Koordination zusammenhängt und nicht mit einer cholinergen zentralen Beteiligung. Auch die tatsächlichen Einflüsse der Autoimmunerkrankung und/oder die paraneoplastischen Reaktionen auf bestimmte Tumorantigene müssen noch detaillierter untersucht werden (Hamed, 2012).

Zum aktuellen Zeitpunkt sind noch keine MRT-Untersuchungen für strukturelle und funktionelle Veränderungen bei MG-Patient*innen durchgeführt worden. Bisherige MRT-Studien untersuchten Unterschiede in bestimmten Muskelgruppen (Farrugia et al., 2006; Zouvelou et al., 2011) oder im Fett- und Wassergehalt der extraokulären Muskeln (Keene et al., 2021).

Aktuelle Studien untersuchen vornehmlich die Lebensqualität der MG-Patient*innen. Hierbei wurden speziell auf die MG-Erkrankung angepasste Fragebögen entwickelt. Dazu zählen der „Myasthenia Gravis activities of daily living“ (Wolfe et al., 1999), der „Myasthenia Impairment Index“ (Barnett et al., 2016) und der „Myasthenia Gravis Quality of Life-15“ (Burns et al., 2011). Einige Studien beschäftigten sich zudem mit der subjektiven Lebensqualität der MG-Patient*innen. Sie untersuchten den Zusammenhang der Lebensqualität mit dem Grad der Behinderung, der Thymuspathologien und dem Schweregrad der Erkrankung. Zum einen zeigten Kulkantrakorn et al. (2010) den Zusammenhang zwischen zunehmenden MG-Symptomen und der Abnahme der Lebensqualität. Zum anderen wiesen Martínez-Lapiscina et al. (2012) und Leonardi et al. (2010) nach, dass der krankheitsbedingte Behinderungsgrad und die Schwere der Erkrankung mit der Lebensqualität korrelieren. Dabei war die Lebensqualität umso niedriger, je höher der Grad der Behinderung und je schwerer der

Krankheitsverlauf war. Fitzthum (2015) wies mit ihrer Studie nach, dass die eingeschränkte Lebensqualität über einen längeren Zeitraum von bis zu 24 Monaten stabil war. Darüber hinaus zeigte sie, dass Patient*innen mit einer generalisierten MG eine insgesamt schlechtere Lebensqualität erfuhren als Patient*innen mit anderen Subformen der Krankheit. Zudem waren Patientinnen schwerer betroffen als Patienten und wiesen somit eine schlechtere Lebensqualität auf. Das Alter, Medikamenteneinnahmen, der AK-Nachweis und andere Faktoren zeigten dagegen keinen Effekt auf die Lebensqualität. Weitere Studien von Paul et al. (2001) und Twork et al. (2010) wiesen gleichermaßen eine verminderte Lebensqualität der MG-Patient*innen im Vergleich zur Normalbevölkerung nach. Vor allem Patient*innen mit einer bulbären Symptomatik (Zungen-, Schlund- und Kehlkopfmuskulatur) gaben eine subjektive niedrigere Lebensqualität im Vergleich zu Patient*innen mit einer okulären Symptomatik an (Rostedt et al., 2006). In verschiedenen Studien wurde zudem der Schwerpunkt auf die Gesundheit der MG-Patient*innen gelegt. Dabei wurden von Paul et al. (2001) auch die physischen Aspekte untersucht und erfragt. Die Befragten gaben an, dass die Bereiche der allgemeinen physischen Gesundheit und Funktionsfähigkeit umso mehr vermindert und die Störung der physischen Selbstwahrnehmung umso stärker waren, je höher der Schweregrad der Erkrankung war.

In einer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie (Paul, Cohen, Goldstein et al., 2000) wurden die Zusammenhänge zwischen der empfundenen kognitiven und körperlichen Ermüdung und der Fähigkeit, soziale Funktionen wahrzunehmen, untersucht. Die Patient*innen wurden vor und nach der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe auf ihre Ermüdung getestet und durch Fragebögen über die subjektiv empfundene Ermüdung befragt. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Patient*innen ihre Ermüdbarkeit höher einschätzten als die gesunden Kontrollproband*innen. Vor allem übt die Ermüdbarkeit einen moderaten Einfluss auf die körperlichen Funktionen und milde bis moderate Effekte auf die sozialen und kognitiven Funktionen aus. Auch objektiv nahm die kognitive Leistung nach der Testung im Vergleich zur Kontrollgruppe ab. Im Gegensatz zu den Untersuchungen der Ermüdbarkeit und der kognitiven Leistungsfähigkeit ergab die Untersuchung der erfragten Stimmungen keine Unterschiede bei Patient*innen und Kontrollproband*innen, die auf eine psychologische Fehlanpassung schließen ließen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Lebensqualität trotz der effektiven psychologischen Anpassungen beeinträchtigt sein kann. Abschließend betont diese Studie aber, dass die Lebensqualität bei MG-Patient*innen noch nicht ausreichend untersucht wurde. Weitere Studien wie jene von Jordan et al. (2017) lassen auf eine erhöhte kognitive Ermüdbarkeit der MG-Patient*innen schließen. Hierbei korrelierte die subjektiv erfragte Ermüdbarkeit aber nicht mit der objektiv gemessenen. Unter

medikamentöser Behandlung zeigen Patient*innen eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und eine schnellere Ermüdbarkeit der Muskulatur (Wolfsegger et al., 2011).

Auch die kognitive Leistung konnte in der Metanalyse von Mao et al. (2015) im Vergleich zur Normalbevölkerung als vermindert dargestellt werden. Vor allem in den Bereichen verbales Lernen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis zeigten die getesteten MG-Patient*innen signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu der Normbevölkerung. Eine ähnliche Einschätzung wie Mao et al. (2015) teilen auch Paul, Cohen, Gilchrist et al. (2000). Sie wiesen eine signifikante Verschlechterung der Reaktionsgeschwindigkeit, dem verbalen und visuellen Lernen und der Informationsverarbeitung nach. Einen Zusammenhang zwischen kognitiven Ergebnissen und Stimmungsstörungen, Krankheitsdauer oder Medikamenteneinnahme wiesen sie jedoch nicht nach. Drozdick et al. (2012) bestätigten diese Ergebnisse, indem sie ein signifikant schlechteres Gesamtergebnis der MG-Patient*innen im Vergleich zur Normalbevölkerung im „Wechsler Memory Scale“ aufzeigten. Im Mini-Mental-Status-Test (MMST) schnitten die Patient*innen in der Studie von Iwasaki et al. (1990) mit verminderten Ergebnissen ab. Im Gegensatz dazu berichteten Feldmann et al. (2005), keine signifikanten Unterschiede in der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung sowie der Intelligenz gefunden zu haben. Sie stellen die Hypothese auf, dass die berichteten schlechteren Messungen auf Schläfrigkeit im Tagesverlauf und Erschöpfbarkeit zurückzuführen sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die subjektive Lebensqualität durch die MG-Erkrankung abnimmt. Durch diese Verminderung werden Patient*innen im täglichen Leben eingeschränkt und ziehen sich möglicherweise zurück. Durch die Krankheit erfahren die Patient*innen zudem einen geringeren sensomotorischen Input. Wie eine Veränderung der sensomotorischen bzw. somatosensorischen Information zu Gehirnvolumenveränderungen und Kompensationsmechanismen führen kann, wird im Nachfolgenden erläutert.

1.3. Neuroplastizität

Lange nahm die Wissenschaft an, dass sich das Gehirn im Erwachsenenalter nicht mehr formen, neue neuronale Verbindungen entwickeln oder sich regenerieren könne. Dies galt, bis das Prinzip der Neuroplastizität entdeckt wurde. Diese beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, sich auch im Erwachsenenalter weiterzuentwickeln. Dabei kann nicht nur das Gehirn anders geformt werden, sondern auch dessen Volumen durch die Aktivierung bzw. Deaktivierung bestimmter Areale zu- bzw. abnehmen. Die Grundlage für alle Lernprozesse, die Plastizität, bleibt somit lebenslang erhalten. Dadurch wurde die Hypothese eines statischen Nervensystems von einem dynamischen abgelöst (Hebb, 1949; Müllbacher, 2011). Mit Hebb's These (1949) „Wenn ein Axon der Zelle A [...] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert

dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird“ wurde der Grundstein für die detaillierte Erforschung der Neuroplastizität gelegt.

Die Neuroplastizität kann grundsätzlich in zwei Arten, die funktionelle und die strukturelle Plastizität, unterteilt werden (Abbildung 2). Die funktionelle Plastizität findet auf der synaptischen Ebene statt und ist abhängig von der Stärke der synaptischen Übertragung. Diese ist z. B. bestimmt von der Rezeptordichte der Empfängerzelle oder der Menge der ausgeschütteten Neurotransmitter und wird oft auch als Synaptogenese bezeichnet. Die strukturelle Plastizität beruht auf dem Zurückziehen oder dem Aussprosseln neuer Axone oder Dendriten. Zu dieser strukturellen Plastizität zählt auch die Neurogenese, der Prozess der die Bildung neuer Nervenzellen umfasst (Schäfers, 2020).

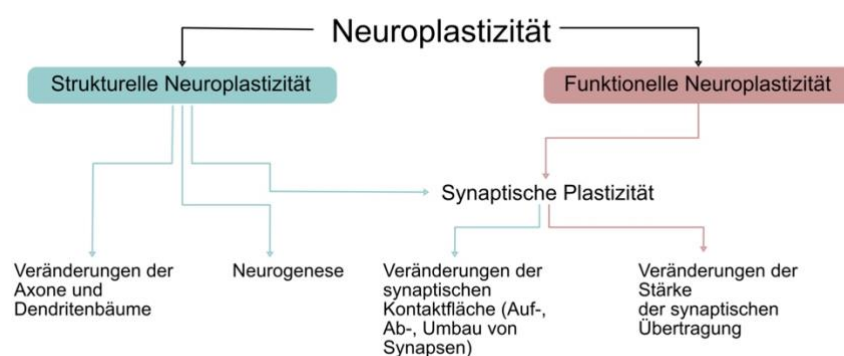


Abbildung 2. Formen der Neuroplastizität. Nach Schäfers (2020).

Extreme Formen der Deprivation, etwa eine Armamputation, konnten Veränderungen der Neuroplastizität, im Besonderen im somatosensorischen Kortex, zeigen. Yang et al. (1994) wiesen diese Veränderungen mithilfe der MRT, Elbert et al. (1994) mithilfe der Magnetoenzephalographie (MEG) und Williams et al. (2016) mithilfe der Elektroenzephalographie nach. Bei Patient*innen mit einer unilateralen Armamputation stellten Draganski et al. (2006) ein verringertes Volumen im posterolateralen Thalamus kontralateral zur Amputation fest. Auch konnte bei einer peripheren Läsion der somatomotorischen Nerven innerhalb einer Woche eine kortikale Umstrukturierung beobachtet werden (Sanes et al., 1990). Bei Patient*innen mit einer Nervenschädigung einzelner Finger oder der gesamten Hand zeigten MEG-Messungen veränderte Fingerrepräsentationen im primären somatosensorischen Kortex. Der kortikale Bereich der gesunden Finger dehnte sich in den kortikalen Bereich der verletzten Finger aus. Zudem zeigten sich subkortikale Veränderungen im somatosensorischen System (Wall et al., 2002). Ein sich damit deckendes Ergebnis zeigte auch die Studie von Merzenich et al. (1984). Sie amputierten Eulenaffen den Zeige- und/oder Mittelfinger. Nach einem bis zu acht Monate langen Fingertraining zeigte er, dass sich die nicht mehr beanspruchten Areale zurückbildeten und sich die neu beanspruchten kortikalen Areale in die Areale der amputierten

Finger topografisch ausdehnten. Insgesamt stieg auch die motorische Funktion der Hand. Bei Geigenspieler*innen, die vor allem die linke Hand beim Spielen beanspruchen, konnten vergrößerte somatosensorische Areale, die die linken Finger repräsentieren, gezeigt werden (Elbert et al., 1995).

Die Forschungserkenntnisse weisen Gemeinsamkeiten mit Maguire et al. (2006) auf. Sie untersuchten in einer ersten Studie an Menschen Taxifahrer*innen in London. Nach dem Erlernen des Londoner Straßennetzes wurde durch eine MRT-Messung eine Volumenvergrößerung am posterioren Hippocampus und eine Verkleinerung am anterioren Hippocampus nachgewiesen. Der posteriore Hippocampus ist am räumlichen Lernen beteiligt (Moser et al., 1995). Dieser Prozess ist elementar für die Orientierung in der Stadt. Damit konnte eine strukturelle Reorganisation bei Menschen nachgewiesen werden. Dordevic et al. (2018) untersuchten in ihrer Balance-Studie Unterschiede zwischen 19 professionellen Balletttänzer*innen und im Alter und Geschlecht übereinstimmenden Proband*innen ohne Ballett-Erfahrungen. Die Balletttänzer*innen zeigten ein erhöhtes Volumen in der grauen Substanz (GS) im rechten Hippocampus, im Gyrus parahippocampalis, der Insula und dem cigulären motorischen Kortex sowie zum Teil bilateral vergrößerte bzw. verkleinerte Volumina im Cerebellum. Zudem schnitten die Balletttänzer*innen besser in der Balance und der räumlichen Orientierung ab. Auch Müller et al. (2017) wiesen nach einem 18-monatigen Tanztraining bei gesunden Proband*innen im Alter von 63 - 80 Jahren Volumenvergrößerungen im rechten Gyrus parahippocampalis sowie zudem auch im linken Putamen und im linken Gyrus precentralis nach. Volumenabnahmen durch das Tanzen wurden im medialen Segment des rechten Gyrus precentralis und im linken Gyrus occipitalis inferior festgestellt. Diese Studie zeigte, dass das Gehirnvolumen beanspruchter Areale, welche unter anderem für die Willkürmotorik sowie für Gedächtnisprozesse zuständig sind, nach dem intensiven Training zunehmen. Debowska et al. (2016) ließen gesunde Proband*innen für drei Wochen die Braille-Schrift trainieren. Nach dem Training wurde im MRT eine Volumenzunahme im primären somatosensorischen Kortex, sekundären somatosensorischen Bereich und im Thalamus gefunden. Außerhalb des sensomotorischen Systems fanden sich Veränderungen im Gyrus fusiformis, im Gyrus frontalis und im inferioren Parietallappen. Somit zeigte sich, dass vermehrtes taktiler Lernen zu einem funktionell umgeordneten sensomotorischen Signalweg sowie funktionell veränderten Hirnregionen führen kann (Debowska et al., 2016). Eine übergreifende Studie sammelte zudem mäßig bis starke Belege dafür, dass bei Patient*innen mit einem kognitiven Defizit die kognitive Funktionen durch körperliche Aktivität gefördert werden können (Erickson et al., 2019). Der mögliche Effekt eines reduzierten somatosensorischen Inputs auf die Neuroplastizität bei MG-Patient*innen wurde bisher nicht untersucht.

Daher kann zusammenfassend angenommen werden, dass es mindestens zwei mögliche Wege gibt, wie die MG das zentrale Nervensystem beeinflussen kann. Erstens können MG-AAk zentrale cholinerge

Effekte haben, die zu einer kognitiven Dysfunktion führen, und zweitens kann eine krankheitsbedingte somatosensorische Deprivation diskutiert werden. Das Ziel dieser Studie ist es jedoch nicht, zwischen diesen beiden Mechanismen zu differenzieren.

1.4. BDNF

Das Neurotrophin Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gehört zu den Nervenwachstumsfaktoren (Barde et al., 1982). Das BDNF ist ein synaptischer Wachstumsfaktor, der als zentraler Vermittler der Neuroplastizität im Gehirn wirkt sowie die synaptische Plastizität und die Neurogenese fördert. BDNF wird als Reaktion auf exzitatorische synaptische Aktion ausgeschüttet (Bramham & Messaoudi, 2005; Edelman et al., 2014; Gottmann et al., 2009; Lessmann et al., 2003; Lu et al., 2014; Park & Poo, 2013).

Der BDNF bindet im ZNS mit niedriger Affinität an den nicht-selektiven Nekrose-Faktor-Rezeptor und mit hoher Affinität an die Tropomyosin verwandte Kinase B. Diese induziert das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung, das Überleben der Zellen sowie deren synaptische Plastizität (Gómez-Palacio-Schjetnan & Escobar, 2013; Park & Poo, 2013; Tapia-Arancibia et al., 2004). Hohe BDNF-Spiegel wurden bei ruhenden Ratten im basalen Vorderhirn, der Amygdala und im Hippocampus gefunden (Yan et al., 1997). Hennigan et al. (2009) stellten die Hypothese auf, dass BDNF eine wichtige Rolle beim Lernen und der Bildung des Gedächtnisses spielt. Da die zentralen BDNF-Spiegel zu schwer zu messen sind, werden sie peripher geprüft. Bereits Pan et al. (1998) zeigten, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke in beide Richtungen überwinden kann. Zudem sind zentrale und periphere BDNF-Spiegel miteinander assoziiert (Klein et al., 2011). Zu ca. 99 % wird BDNF peripher in Thrombozyten gespeichert und ist zu einer sehr geringen Menge frei im Plasma vorhanden (Fujimura et al., 2002). Da Thrombozyten die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, wird angenommen, dass sich der BDNF-Spiegel im Gehirn im freien BDNF im Plasma spiegelt (Radka et al., 1996). Bekannt ist zudem, dass im Serum deutlich höhere Werte zu messen sind als im Plasma (Fujimura et al., 2002; Radka et al., 1996). Karege et al. (2002) zeigten eine positive Assoziation zwischen den Spiegel im Serum und im Gehirn. Unter anderem Gejl et al. (2019) und Tsuchimine et al. (2014) deuteten, dass die Serum- und Plasma-Werte unterschiedliche unabhängige Messgrößen zeigen und von unterschiedlicher biologischer Relevanz sind.

Die BDNF-Expression kann durch physiologische und pathophysiologische Bedingungen sowie durch Maßnahmen wie Ischämie in einer gewebsspezifischen Art, epileptische Anfälle, Bewegung oder Hypoxie gesteigert werden (de Sousa Fernandes et al., 2020; Giannopoulou et al., 2018; Lippi et al., 2020; Rehfeld et al., 2018; Walsh et al., 2020; Wetmore et al., 1994). Zudem können auch Cholinesterase-Hemmer wie Donepezil die zirkulierenden BDNF-Spiegel, wie z. B. bei der medikamentösen Therapie von Alzheimer-Patient*innen, erhöhen (Alvarez et al., 2016; Leyhe et al.,

2008). Verschiedene Faktoren wie ein fortgeschrittenes Alter, chronischer Stress, entzündungsfördernde Zytokine oder neurodegenerative Erkrankungen können die BDNF-Spiegel verringern (Calabrese et al., 2014; Castrén, 2014; Colucci-D'Amato et al., 2020; Lee et al., 2007; Lommatzsch et al., 2005; Miranda et al., 2019; Zuccato & Cattaneo, 2009).

Bei MG-Patient*innen könnte der BDNF-Spiegel ein molekularer Faktor sein, der an der strukturellen Reorganisation der Hirnareale beteiligt ist: einerseits aufgrund der medikamentösen Therapie mit Cholinesterase-Hemmer und andererseits durch die neurodegenerativen Aspekte der Erkrankung. Daher könnte der BDNF-Spiegel im Blut als ein potenzieller biologischer Marker für die Entwicklung und das Fortschreiten der MG herangezogen werden.

2. Zielsetzung

MG ist eine Autoimmunerkrankung, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigt und zu belastungsabhängiger Muskelschwäche führt (Gilhus et al., 2019). MG-Patient*innen zeigten in aktuellen Studien unter anderem kognitive Defizite sowie autonome Dysfunktionen (Mao et al., 2015). Aktuell werden zwei mögliche Mechanismen diskutiert, die zu kognitiven Dysfunktionen führen könnten. Einerseits können dies die möglichen zentralen cholinergen Effekte der MG-AAk und andererseits die Effekte der somatosensorischen Deprivation sein. Das Ziel dieser Studie ist es jedoch nicht, eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Mechanismen zu treffen.

In dieser Studie wird gleichzeitig die funktionelle (Kognition, Motorik, klinische und laborchemische Parameter) und die strukturelle Plastizität der GS im Gehirn mittels einer voxel-basierten Morphometrie (VBM) untersucht. Bisher gibt es keine Studie, die dieser kombinierten Fragestellung nachgeht. Zudem sollen weitere Aufschlüsse über den Einfluss der Erkrankung auf die GS aufgezeigt werden und zu möglichen Präventivmaßnahmen sowie Therapieänderungen anregen. Die aufgeführte Literatur gibt einen Einblick in die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Neuroplastizität. Bekannt ist, dass erhöhte sensomotorische Informationen zu einer Volumenvergrößerung und verminderte sensomotorische Informationen zu einer Volumenverringerng in diversen Gehirnarealen führen (Elbert et al., 1995; Müller et al., 2017).

Es werden drei Hypothesen aufgestellt: die erste Hypothese dieser Studie ist, dass die MG-Patient*innen schlechter in den kognitiven sowie motorischen und sensorischen Testungen abschließen werden als die gesunden Kontrollproband*innen. Wir erwarten die Defizite insbesondere bei den Funktionen, die mit der räumlichen Orientierung zusammenhängen, da diese auf sensomotorischem Input beruhen. Die zweite Hypothese besagt, dass der verminderte somatosensorische bzw. sensomotorische Input zu einer strukturellen Volumenabnahme der GS bei MG-Patient*innen führt. Zudem wird durch muskuläre und nervliche Veränderungen auf struktureller Ebene mit Unterschieden in den einzelnen Analysen zwischen den erkrankten und den gesunden Proband*innen gerechnet. Drittens wird erwartet, dass die Patient*innen signifikant erhöhte BDNF-Spiegel zeigen werden, da Cholinesterasehemmer die Standardtherapie der MG sind (Gilhus et al., 2019) und diese die BDNF-Spiegel erhöhen (Li et al., 2012).

3. Material

Die Studie wurde im Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Magdeburg in Kooperation mit der Universitätsklinik für Neurologie Magdeburg durchgeführt. Die Rekrutierung der Proband*innen und die ersten Testungen wurden nach Akzeptanz des im Jahr 2017 gestellten Ethikantrags aufgenommen. In einer ersten Phase wurden die Patienten getestet. Nach Abschluss dieser Testungen konnten gesunde Kontrollprobanden gezielt ausgewählt werden, kongruent in Alter, Geschlecht und Bildungsjahren (= Summe der Schul-, der Ausbildungs- oder Studiums- und der Weiterbildungsjahre). In einer letzten Phase wurden die erhobenen Daten ausgewertet. In den folgenden Kapiteln dieser Arbeit wird die gesamte Stichprobe, bestehend aus männlichen MG-Patienten und gesunden männlichen Kontrollprobanden, als Probanden bezeichnet. In den folgenden Kapiteln wird die gesamte Stichprobe als Probanden geführt, da sich diese ausschließlich aus männlichen Patienten und Probanden zusammensetzt und somit auf das Gendern verzichtet werden kann.

3.1. Myasthenia gravis-Patienten

Um eine homogene Patientengruppe aufzustellen, wurden nur Patienten mit einer generalisierten und leicht bis mittelschweren LOMG (MGFA II-III) ausgewählt. Die Erstdiagnose wurde bei allen Patienten in den Jahren 2001 bis 2017 gestellt. Die Patientenrekrutierung erfolgte postalisch wie telefonisch erst mittels der MG-Patientendatei der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Magdeburg. Anschließend wurde die Rekrutierung durch die DZNE-Probandendatenbank erweitert.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einen Einschluss setzte die MG-Diagnose (LOMG, MGFA II-III, Erstdiagnose zwischen 2001 und 2017) voraus. Weitere Einschlusskriterien waren die Rechtshändigkeit sowie normales oder korrigiertes Sehvermögen. Die Ausschlusskriterien waren umfangreicher und enthielten folgende Faktoren:

- Einschränkungen, die die Messung verfälschen konnten:
 - Psychiatrische Erkrankung, die das ZNS betrifft, z. B.:
 - Demenz (MMST; Ausschluss ab < 27 Punkten)
 - Depression (Becks-Depression-Inventar (BDI); Ausschluss ab > 18 Punkte)
 - Neurologische Erkrankung, die das ZNS betrifft (z. B. Schlaganfall)
 - Neuroimmunologische Erkrankung
- Studien-MRT-Untauglichkeit (der dazugehörige Fragebogen wird in Anhang 1 gezeigt):
 - z. B. keine schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankung, kein Metall im Körper, keine Stents, keine Tätowierungen, kein Tinnitus etc.

3.3. Rekrutierungsherausforderungen

Anhand dieser Kriterien wurden 149 geeignete Patienten für die Studie identifiziert. Es stellten sich verschiedene Rekrutierungsherausforderungen dar. Unter anderem konnten 38 Patienten nicht erreicht werden oder waren bereits verstorben. 24 Patienten waren nicht bereit, an der Studie teilzunehmen und 52 Patienten waren nach eingehender Recherche nicht Studien-MRT-tauglich. Weitere Ausschlussgründe ergaben sich durch Termenschwierigkeiten oder einen zu schlechten Gesundheitszustand. In Abbildung 3 werden die einzelnen Rekrutierungsschwierigkeiten zusammengefasst.

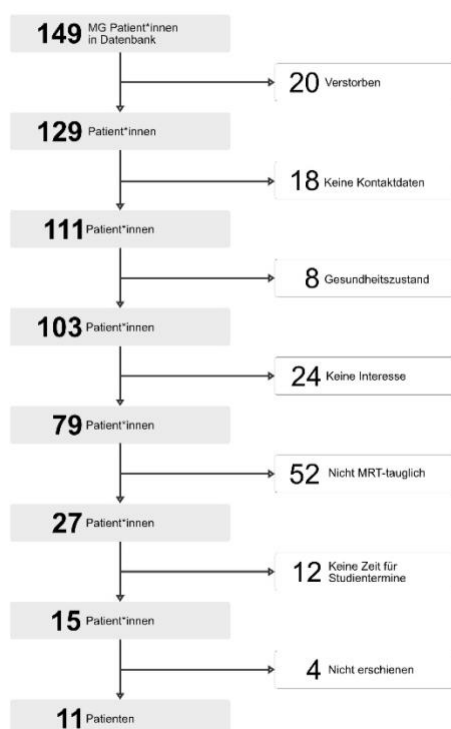


Abbildung 3. Rekrutierung.

3.4. Kontrollprobanden

Um die Ergebnisse validiert auswerten zu können, wurde beschlossen, jeden Patienten eins zu eins mit einem Äquivalent zu vergleichen (*pairwise matching*). Für diese Gegenüberstellung wurden passende Kontrollprobanden gematcht nach Alter, Bildung und Geschlecht gesucht.

Die Kontrollprobanden wurden durch verschiedene Mechanismen gefunden:

- Kontaktierung der Altenheime und Tagespflegeeinrichtungen in Magdeburg und Umgebung
- Zeitungsannonce in der „Volksstimme“ (Magdeburger Tageszeitung)
- DZNE-Probandendatenbank
- Annonce in der Facebook-Gruppe „Flohmarkt Magdeburg“

Die Patienten wurden nach Alter, Geschlecht und Bildungsjahren mit den Kontrollprobanden gepaart. Bei diesen Kriterien wurde eine maximale Differenz (= Konfidenzintervall) von drei Jahren zu den Bildungsjahren und dem Alter der Patienten zugelassen.

Die nicht an MG erkrankten Kontrollprobanden mussten dieselben Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen wie die erkrankten Patienten (sie durften demnach an keiner Nervenerkrankung, Demenz oder Depression leiden und mussten ebenso Studien-MRT-tauglich sein).

3.5. Probanden

Durch die ausgewerteten Patientendateien ergab sich eine homogene Personengruppe aus elf männlichen MG-Patienten im Alter ($p = 0,869$) zwischen 54 und 80 Jahren ($\bar{X} = 70,64$ Jahre, $SD = 9,27$) mit elf gepaarten Kontrollprobanden (im Alter zwischen 53 und 79 Jahren; $\bar{X} = 70,18$ Jahre, $SD = 8,98$). Hierbei lag der größte Anteil der Patienten mit sechs Personen (55 %) im Alter von 75 bis 80 Jahren, während nur zwei Patienten jünger als 60 Jahre alt waren. Auch die Bildungsjahre unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,527$). Unter der aktuellen Medikation waren die MG Patienten frei von subjektiven und objektiven neurologischen Defiziten. Eine detaillierte Übersicht in Geschlecht, Alter und Bildungsjahren sowie Messdatum, Diagnosezeitpunkt, Krankheitsdauer bis zur Messung und Therapie kann Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4. Kontrollprobanden und Patienten. Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre (A.), Krankheitsdauer bis zum Messzeitpunkt (in Monaten, Kd.), Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA; modifiziert nach Ossermann), Medikation, Autoantikörperstatus (AAb).

Kontrollprobanden			Patienten						
Geschlecht	Alter	A.	Geschlecht	Alter	A	MGFA	Kd.	Medikation	AAb
M	56	14	M	54	13	IIb	70,50	Mycophenolat	AChR
M	53	12	M	55	12	IIa	44,50		AChR
M	66	16	M	65	16	IIa	38	Pyridostigmin, Azathioprin	AChR
M	69	13	M	69	15	IIb	41,50	Pyridostigmin, Prednisolon	AChR
M	66	15	M	69	15	IIb	52	Pyridostigmin, Azathioprin	AChR
M	73	17	M	75	18	IIb	12	Mycophenolat, Pyridostigmin, Prednisolon	AChR
M	74	17	M	76	16	IIa	202,50	Azathioprin	AChR
M	79	13	M	77	12	IIIb	23,50	Azathioprin, Prednisolon	AChR
M	78	13	M	78	11	IIb	35	Azathioprin, Pyridostigmin	AChR
M	79	11	M	79	11	IIa	10,50	Azathioprin, Prednisolon, Pyridostigmin	AChR
M	78	15	M	80	13	IIa	80	Pyridostigmin	AChR

4. Methoden

Bei dieser klinischen Pilotstudie wurde ein quasi-experimentelles Querschnittsdesign ohne Randomisierung gewählt. Die Probanden wurden auf Kognition, Motorik und Orientierungsfähigkeit getestet sowie mittels eines Kopf-MRT untersucht. Zudem wurden gesundheitliche Einschränkungen, die die Messung verfälschen könnten, durch gezielte Fragebögen und Testungen ausgeschlossen. Der Case Report Form (CRF) der Studie kann Anhang 2 entnommen werden. Die Teilnehmer erhielten als Vergütung einen Festbetrag von 70 € und die Erstattung der Fahrkosten.

4.1. Aufbau und Durchführung

Die kognitiven sowie die motorischen und sensorischen Testungen wurden nach einem standardisiertem Ablauf durchgeführt, um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden. Begonnen wurde morgens mit einem Aufklärungsgespräch, dem Unterzeichnen der Einwilligungserklärung und der Aufklärung, dass die Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden könne. Daraufhin folgten die klinischen Parameter Kraftgrad und Pallästhesie, sowie die Blutentnahme. Anschließend folgten die kognitiven Testungen, die ca. drei Stunden in Anspruch nahmen. Am Ende des Untersuchungstages wurden die Probanden auf die motorischen und sensorischen Testungen (30 Minuten) und die Tests zur Orientierung (30 Minuten) untersucht. Das Studien-MRT fand in der Universitätsklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Magdeburg statt. Bevor die Messung beginnen konnte, wurden die MRT-Tauglichkeit überprüft und die möglichen Kontraindikationen der Patienten und Kontrollprobanden erfragt. Bei gegebener Messbarkeit wurde von allen Teilnehmern eine strukturelle Aufnahme des Gehirns mittels eines MRTs angefertigt. Tabelle 5 zeigt die einzelnen Bestandteile der Messung nach dem standardisierten Ablauf.

Tabelle 5. Übersicht der Messung. Fragebögen und Screening-Instrumente: Mini Mental Status Test (MMST); Becks-Depression-Inventar (BDI); Fragebogen für Freizeitinteressen (FIFI-K); Fatigue Severity Scale (FSS). Kognitive Testung: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT); Zahlen nachsprechen (ZNS-Test); Farb-Wort-Test (FWT); Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT); Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB); Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Motorische und sensorische sowie Orientierungs-Testung: Distance Perception (DP); Triangle Completion Test (TCT); C-Screen; Rotational Memory (RM). Klinische Testung: Kraftgrade; Pallästhesie; Reflexe; BDNF.

Aufbau der Messung					
Klinische Testung	Kraftgrade	Pallästhesie	Reflexe	BDNF	
Fragebögen und Screening-Instrumente	MMST	BDI	FIFI-K	FSS	
Kognitive Testung	VLMT	ZNS-Test	FWT	RWT	CANTAB TAP
Motor., sensor., Orientierungs-Testung	DP	TCT	C-Screen	RM	

4.2. Klinische Testung

Die klinische Neurologie-Testung umfasste die Messung der Kraftgrade, der Pallästhesie (Vibrationsempfinden) sowie der Reflexe. Die Kraftgrade werden nach dem Standard der Medical-Research-Council-Skala (Cibis, 2016) erfasst. Die Normwerte hierbei reichen von 0 (keine Muskelaktivität) bis 5 (normale Kraft) (Baller, 2000; Grehl et al., 2016, p. 22). Die Pallästhesie

wurde auf der rechten und linken Körperhälfte malleolär, prätibial und radial durch das Auflegen einer angeschlagenen 128-Hz-Stimmgabel nacheinander gemessen und auf einer Skala von 0 (Pallanästhesie) bis 8 (physiologisches Vibrationsempfinden) angegeben. Die Normwerte sind definiert als $> 6/8$ für unter 60-jährige (Grehl et al., 2016, p. 31) und $> 4/8$ für über 60-jährige Probanden (Mörkl, 2011). Außerdem erhielten alle Patienten vor der Messung eine Elektroneurographie (ENG). Diese klinischen Parameter wurden erhoben, um den aktuellen Krankheitsstand, die Schwere der Symptomatik und den Grad der Einschränkung eines jeden Patienten genauer einschätzen zu können.

4.3. Screening-Instrumente

Für die Studie wurden mit den Probanden zwei Screening-Instrumente, der MMST und der BDI, ausgefüllt. Da die Erkrankungen Demenz und Depression die Ergebnisse massiv verfälscht hätten, wurde das Nichtvorliegen dieser beiden Erkrankungen sichergestellt. Pathologische Werte in diesen Fragebögen führten zum Ausschluss aus der Studie.

4.3.1. Demenzscreening

Der MMST wird standardisiert in der Demenzfrüherkennung und Verlaufskontrolle eingesetzt. In 22 Fragen werden Erinnerungsfähigkeit, Orientierungsprobleme, Rechenfähigkeit, Gedächtnis, Lesen, Schreiben, Merkfähigkeit, Sprache, Ausführung einer Anweisung, konstruktive Praxis (zielgerichtetes und zweckmäßiges Handeln) und Aufmerksamkeit abgefragt (Kessler et al., 1990). Werden bis zu 27 von den maximal 30 Punkten erreicht, wird angenommen, dass der Proband nicht an einer Demenz leidet. Ergebnisse unter diesem Punktestand hätten für eine Demenz gesprochen und zu einem Ausschluss aus der Studie geführt (Treusch, 2009).

4.3.2. Depressionsscreening

Der BDI ist ein „Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik“ (Hautzinger et al., 2009). In diesem Screening-Instrument werden 21 Items abgefragt: Depressive Stimmung, Pessimismus, Versagensgefühle, Selbstunzufriedenheit, Schuldgefühle, Bestrafung, Selbstablehnung, Selbstbeschuldigungen, Suizidvorstellungen, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlusslosigkeit, Veränderung des Körperbilds, Arbeitsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Beschäftigung mit körperlichen Symptomen, Libidoverlust (Hautzinger et al., 2009).

Insgesamt können bis zu 63 Punkte gesammelt werden. Ergebnisse unter elf Punkten deuten auf einen normalen, unauffälligen Bereich hin. Resultate zwischen elf und 17 Punkten werden als milde Depression interpretiert. Ein Ergebnis ab 18 Punkten wird als klinisch relevante Depression gedeutet (Hautzinger et al., 1995).

4.4. Fragebögen

Zwei Fragebögen, der Fragebogen für Freizeitinteressen-Kurzversion (FIFI-K) und der Fatigue Severity Scale (FSS), wurden von den Probanden bearbeitet.

4.4.1. Messung der Freizeitinteressen

Für die genauere Einschätzung der Freizeit der Probanden wurde der FIFI-K ausgegeben. Dieser Fragebogen erfasst detailliert die Freizeitinteressen Erwachsener. Die Daten geben einen Einblick in die geistigen und gesellschaftlichen Anforderungen, denen der Proband ausgesetzt ist.

Diese werden in Untergruppen (sozial – unternehmerisch, virtual life, heimische Entspannung, Musik, Urlaub, Kultur, Outdoor, Tiere, naturnahe Erholung, Spiele und Rätsel, Wellness, Haushalt, gestalterisch – handwerklich, sozial – unterstützend, Kochen und Backen, informierend – bildend, intellektuell – kreativ, Religion und Spiritualität, Finanzen, Auto und Motorrad, Sport) abgefragt. Von Belang ist einerseits das aktive sowie passive Interesse („Wie gerne üben Sie das aus / würden Sie das ausüben?“) und andererseits die Häufigkeit der Ausführung („Wie häufig üben Sie das aus?“), für die jeweils vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Piepenburg & Kandler, 2015). Gewertet und verglichen wurden die durchschnittlich angekreuzten Punkte der jeweiligen Untergruppen.

4.4.2. Messung der Fatigue

Der FSS hilft, das subjektiv wahrgenommene und unspezifische Problem Fatigue (dt. Ermüdung, Erschöpfung) einzuschätzen und dessen Schweregrad zu beurteilen. Zudem kann der FSS das Symptom Fatigue von affektiven, somatisierenden und kognitiven Dysfunktionen über eine Skala abgrenzen. Er dient als Goldstandard zur Validierung von verschiedenen Fatigue Skalen (Grace et al., 2007). Zudem unternimmt der FSS den Versuch zwischen Depression und krankhafter Erschöpfung / Ermüdung (frz. fatigue) zu unterscheiden. Ursprünglich wurde der Test für Patienten mit Multipler Sklerose oder Systemischem Lupus Erythematodes entwickelt (Krupp et al., 1989).

Der Proband beantwortete neun Fragen mit jeweils sieben Antwortmöglichkeiten (1, entspricht „trifft nicht zu“, bis 7, „trifft voll zu“). Der durchschnittliche Antwortwert wurde verglichen. Patienten mit Multipler Sklerose, Schlaganfall und einer Schlaf-Wach-Störung erzielen in der Regel ein Ergebnis mit ungefähr 4,2 Punkten, wohingegen gesunde Probanden im Durchschnitt ca. 3,0 Punkte erreichen. Dabei korrelieren die Werte nicht mit dem Alter, dem Bildungsstand oder dem Geschlecht der Probanden (Valko et al., 2008). Niedrige Punktwerte sprechen dabei für ein geringes und hohe Werte für starkes subjektives Leiden.

4.5. Kognitive Testung - generell

Die kognitive Testung bestand aus sechs Untertestungen, die bei jeder Testung in derselben Reihenfolge erfolgten.

4.5.1. Verbale Lern- und Merkfähigkeitsfunktion

Angefangen wurde mit dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Getestet werden mit dem VLMT drei wichtige Faktoren: „1. das Lernen bzw. die Datenakquisition, 2. die Konsolidierung des zu Lernenden ins Langzeitgedächtnis und 3. die Wiedererkennungslleistung.“ (Helmstaedter et al., 2001). In diesem Test wurden dem Probanden zwei Wortlisten mit je 15 Wörtern vorgelegt. Die erste Wortliste wurde dem Probanden wiederholt vorgelesen, wobei er nach jeder Wiederholung alle Wörter wiedergeben sollte. Nach insgesamt fünf Wiederholungen wurde dem Probanden die zweite Liste, die Interferenzliste, vorgelesen, die er nach dem gleichen Prinzip nachsprechen sollte. Nach nur einmaligem Vortragen wurde der Proband aufgefordert, die erste Liste erneut zu wiederholen. Es folgte ein 20- bis 30-minütiges Intervall, in dem andere kognitive Testungen durchgeführt wurden. Nach diesem Intervall sollte die erste Liste erneut ohne vorherige Auffrischung genannt werden. Anschließend wurden alle Wörter der ersten Liste, der Interferenzliste und zudem neue Wörter, die semantisch oder phonetisch den bereits gelernten ähnlich waren, vorgelesen. Nach jedem Wort sollte der Proband zuordnen, zu welcher Liste das Wort gehörte. Bei gesunden Probanden wird mit jeder Wiederholung eine ansteigende Leistung erwartet. Fehlende Verbesserungen können auf nicht vorhandene Lern- und Abrufstrategien zurückgeführt werden. Ausgewertet wurde dieser Test über die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Wörter in den ersten fünf Wiederholungen. Das Abrufen der Wörter nach einer 20-minütigen Verzögerung (die absolute freie Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung) hängt stark von der Lernleistung ab und gibt einen Einblick in die verbale Gedächtnisleistung. Zudem können eine proaktive und retroaktive Hemmung festgestellt werden, die aber auf die Auswertung dieser Studie keinen Einfluss hatten. Gewertet wurden die drei Variablen Gesamtleistung (korrekt wiedergegebene Wörter der ersten fünf Wiederholungen), Abruf nach zeitlicher Verzögerung (korrekt wiedergegebene Wörter nach der 20-minütigen Pause) und die Wiedererkennungslleistung (Helmstaedter et al., 2001).

4.5.2. Arbeitsgedächtnis

Der Zahlen nachsprechen-Test (ZNS-Test) ist ein wichtiger Test des Arbeitsgedächtnisses. Bei diesem werden das auditive Kurzzeitgedächtnis, die Konzentrationsfähigkeit und die Reversibilität überprüft (Laschkowski et al., 2010). Dem Probanden wurden Zahlenfolgen mit aufsteigender Zahlenlänge vorgelesen. Begonnen wurde mit einfacher Kombination aus zwei Zahlen (z. B. 1 und 7 oder 6 und 3). Anschließend wurde jeweils eine weitere Zahl hinzugefügt, bis eine Zahlenreihe insgesamt neun Zahlen umfasste. Der Proband wurde aufgefordert, diese wiederzugeben. Nachdem der Proband diese Zahlen vorwärts wiederholt hatte, wurde im Anschluss der Test mit neuen Zahlen wiederholt. Dieses Mal wurde der Proband gebeten, die vorgelesenen Zahlen rückwärts wiederzugeben. Gewertet wurden die erfolgreich nachgesprochenen Zahlenwiederholungen (maximale zu erreichende Punktzahl: 30 Punkte).

4.5.3. Optisch-verbale Leistungsfähigkeit

Der Farb-Wort-Test (FWT) ist ein mehrdimensionaler Leistungstest. Er misst die Fähigkeiten der Informationsverarbeitung des optisch-verbale Bereichs (Bäumler, 1985) und zudem den konzentrativen Widerstand gegen automatisierte Reaktionen (Selektivität), die Geschwindigkeit der Benennung (Nomination) und der Informationsverarbeitung (Alertness) (Wirtz, 2020).

Zusätzlich zu den exekutiven Funktionen wird das allgemeine kognitive Leistungstempo auf den ersten beiden Tafeln getestet. Der FWT umfasst drei DIN A4-Testtafeln, die in Abfolge und Anzahl ausbalanciert sind und jeweils aus 36 schwarz-weiß gedruckten Farbwörtern, 36 rechteckigen Farbfeldern und 36 Farbwörtern, die in einer „falschen“ Farbe gedruckt sind, bestehen, siehe Abbildung 4.





Farbwörter			Farbstriche-Benennen			Interferenzbedingung		
GRÜN	GELB	ROT				GRÜN	GELB	ROT
ROT	BLAU	GELB				ROT	BLAU	GELB

Abbildung 4. Farb-Wort-Test (Hilger & Kasper, 2002).

Der Proband wurde vom Testleiter durch genaue Angaben instruiert, so schnell und mit so wenig Fehlern wie möglich die Tafeln vorzulesen. Auf der dritten Tafel, der sogenannten Interferenzaufgabe, wurde der Proband aufgefordert, die Farbnennung der anderslautenden Farbwörter wiederzugeben. Dabei wurde durch die inkongruenten Kombinationen von Druckfarbe und Farbwort eine gerichtete Aufmerksamkeit vom Probanden erfordert (Bäumler, 1985). Traten Fehler auf, so wurde er direkt darauf hingewiesen und gebeten, das Wort oder das Farbfeld korrekt zu wiederholen. Nach dem Lesen des letzten Wortes wurde die Zeit gestoppt und übertragen.

4.5.4. Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) prüft durch mehrere Untertestungen die verschiedenen Aspekte der Wortflüssigkeit (Aschenbrenner et al., 2001). Der Proband hatte jeweils zwei Minuten Zeit, in einer bestimmten Kategorie so viele Wörter wie möglich zu formulieren. Die vier für diese Studie ausgewählten Kategorien waren folgendermaßen aufgebaut:

- Formallexikalische Kategorie (Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“)
- Semantische Kategorie (Wörter aus der Kategorie „Vornamen“)
- Formallexikalische Kategorienwechselfaufgaben (Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „G“-„R“)
- Semantische Kategorienwechselfaufgaben („Sportarten“-„Früchte“)

Gewertet wurden die Anzahl der jeweils produzierten Wörter und die Repetitionsfehler.

4.5.5. Visuell-räumliches sowie exekutives Arbeitsgedächtnis

In dieser Studie wurden die Probanden in zwei Untertests des Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) getestet.

Begonnen wurde mit dem Spatial Span (SSP), der das visuell-räumliche Vorstellungsvermögen bzw. Gedächtnis sowie die Exekutivfunktion testete. Bei diesem Test waren mehrere weiße Quadrate auf dem Bildschirm zu sehen, die nacheinander einzeln aufleuchteten. Angefangen wurde mit zwei Feldern, die Anzahl erhöhte sich im Laufe der Testung. Im Anschluss sollte der Proband die Reihenfolge wiedergeben, indem er die aufgeleuchteten Quadrate anklickte. Ausgewertet wurde die maximale Anzahl der korrekt wiedergegebenen Quadrate sowie die Spannenlänge (Cambridge Cognition Ltd, 2020b; J. Fray et al., 1996).

Im zweiten Untertest wurden die exekutive Funktion, die Raumplanung und das Arbeitsgedächtnis der Probanden beurteilt. Dieser One Touch Stockings (OTS) beruht auf dem Prinzip des Spiels „Die Türme von Hanoi“. Der Bildschirm erschien zweigeteilt. Auf beiden Hälften wurde jeweils ein Spielfeld angezeigt. Die untere Hälfte sollte im Laufe der Testung so nachgebaut werden, dass sie der oberen Hälfte gleicht. Die farbigen Steine lagen übereinander (siehe links Spalte unten: rot liegt auf grün), so dass nur der oberste herausgehoben werden konnte (der grüne Stein konnte erst bewegt werden, wenn der rote auf eine andere Säule verlagert wurde).

In den ersten Durchgängen durfte der Proband durch Anklicken die Türme manuell nachbauen. Im Anschluss sollte er die Anzahl der benötigten Züge auswählen. Diese Durchgänge wiederholten sich mit jeweils anderen Bildern.

Gemessen wurde die insgesamt benötigte Zeit, um alle Aufgabenstellungen zu beenden (Cambridge Cognition Ltd, 2020a; J. Fray et al., 1996).

4.5.6. Aufmerksamkeitsfähigkeit

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) testet unter anderem die Aufmerksamkeitsleistung, die Ermüdbarkeit, die Reaktionsbereitschaft und die Reaktionskontrolle (Zimmermann & Fimm, 2009). In dieser Studie wurden die Probanden in drei Untertests („Alertness“, „geteilte Aufmerksamkeit“, „Go/Nogo“) am Computer geprüft.

Im ersten Untertest „Alertness“ wurde der Proband in zwei Varianten gebeten, schnellstmöglich auf ein Signal zu reagieren, indem er eine Reaktionstaste betätigte. Bei der ersten Variante durfte er bei Erscheinen eines weißen Kreuzes auf schwarzen Hintergrund die Taste drücken. Bei der zweiten ertönte ein Warnton und mit einem sich jedes Mal zeitlich ändernden Abstand das Kreuz. Der Proband wurde aufgefordert erst bei Erscheinen des Kreuzes zu reagieren und den Ton nicht zu beachten.

Die Reaktionsschnelligkeit ist als Median der ermittelten Reaktionszeiten definiert. Ist dieser Wert verlangsamt, lässt sich auf ein Handicap im Alltag schließen. Es kann sich dabei einerseits um eine generelle Reaktionsverlangsamung handeln, die sich in allen Untertests der TAP widerspiegeln würde. Andererseits kann es auf eine geringe intrinsische Alertness (Probleme, eine hohe Aufmerksamkeitsbereitschaft aufrechtzuerhalten) deuten. Diese Reaktionszeit kann mit der Reaktionszeit des Tests „Go/Nogo“ verglichen werden. Mithilfe der Standardabweichung werden die Stabilität bzw. die Variabilität der Leistung (hier die Fokussierung der Aufmerksamkeit) quantifiziert. Die erhöhte Reaktionsbereitschaft während des Erwartens eines Ereignisses, wird mit der „phasischen Arousal“ beschrieben. Die Ermüdbarkeit der Probanden wird mithilfe der Reaktionszeiten gemessen. Bei einem Anstieg dieser Reaktionszeit im Verlauf der Testung kann von erhöhten Ermüdungserscheinungen ausgegangen werden (Zimmermann & Fimm, 2009).

Im Untertest „geteilte Aufmerksamkeit“ wurden die Probanden zwei Reize ausgesetzt. Der erste war ein visueller durch sich ändernde Kreuze und Punkte auf dem Bildschirm. Der zweite war ein auditiver Reiz, der aus zwei verschiedenen Tönen bestand, einem hohen und einem tiefen, die sich konstant abwechselten. Nun sollte der Proband bei Vorliegen zweier Bedingungen die Reaktionstaste drücken. Dies geschah zum einen, wenn vier Kreuze ein Quadrat bildeten und zum anderen, wenn zwei gleiche Töne hintereinander ertönten (zwei tiefe oder zwei hohe).

Den wichtigsten Parameter der Aufgabe „geteilte Aufmerksamkeit“ stellt die Anzahl der verpassten Signale dar. Anhand dieser wird die erfolgreiche Aufmerksamkeitsteilung gemessen (Zimmermann & Fimm, 2009).

Im dritten Untertest „Go/Nogo“ wurden den Probanden fünf Muster präsentiert. Diese leuchteten nacheinander in unterschiedlichster Reihenfolge auf. Die Probanden wurden angewiesen, auf zwei festgelegte Muster zu reagieren. Ausschlaggebende Variablen für diesen Untertest sind die Fehleraktionen. Diese sind bedeutend für die Bewertung der Reaktionskontrolle. Zudem kann die Geschwindigkeit eines Entscheidungsprozesses anhand des Medians der Reaktionszeiten beschrieben werden (Zimmermann & Fimm, 2009).

4.6. Kognitive Testung – Räumliche Orientierung und vestibuläre Funktion

Dieser Testabschnitt umfasste drei Messungen, zur Testung der motorischen, sensorischen sowie Orientierungsfähigkeiten der Probanden.

4.6.1. Räumliche Orientierung

Zur Beurteilung der räumlichen Orientierung wurde zwei Messverfahren angewendet, zum einem der C-Screen und zum anderen der Distance Perception (DP).

4.6.1.1. C-Screen

Die Orientierungsfähigkeit der Probanden wurde mithilfe des C-Screens beurteilt. Der Proband saß bei dem C-Screen vor einer ca. zwei Meter hohen Leinwand, die ihn rechts und links, wie der Buchstabe C umschloss. Der C-Screen lief in zwei Phasen. In der ersten wurde der Proband durch eine virtuelle Stadt mit verschiedensten Geschäften und Institutionen wie Kirchen und Banken vom Computer auf einer bestimmten Route geführt (vgl. Abbildung 5). Nach der Führung wurde er gebeten, den Testleiter ebenfalls auf diesem Weg zu führen (durch die Anweisungen rechts, links und geradeaus an jeder Kreuzung). Nach Erreichen des Ziels wurde jeder Proband ein weiteres Mal vom Computer die gleiche Strecke geführt und gebeten, erneut den Testleiter zu leiten. Die Probanden, die beim zweiten Mal ohne Fehler führten, durften direkt zum zweiten Teil der Testung, die anderen wiederholten die Führung, bis sie es fehlerfrei durchliefen. Wurde die Sequenz mehr als drei Mal falsch wiedergegeben, wurde die Testung an dieser Stelle abgebrochen und es erfolgte keine zweite Testung.



Abbildung 5. C-Screen

In der zweiten Testung wurde der Proband an einen bestimmten Punkt in der virtuellen Stadt, durch die er im ersten Testteil geführt wurde, platziert. Die Aufgabe bestand nun darin, aus dem Gedächtnis die Richtung zu weisen, in der sich ein aus dem ersten Teil bekanntes Gebäude in der Kulisse (z. B. ein Restaurant) befand, wobei das zu findende Gebäude selbst in dieser Kulisse nicht zu sehen war. Um die Richtung zu identifizieren, konnte der Proband die Kulisse um 360 Grad drehen, sich aber nicht fortbewegen.

Diese Aufgabenstellung wurde bis zu zwölf Mal wiederholt. Gemessen wurde der Unterschied zwischen der tatsächlichen und der vermeintlichen, vom Patienten vermuteten, Richtung. Getestet

wird mit dem C-Screen die Orientierungsfähigkeit des Probanden (Craig et al., 2016). Jeweils drei Patienten und Kontrollprobanden konnten schwindelbedingt nicht an der Messung teilnehmen.

4.6.1.2. Distance Perception

Zur Beurteilung der nicht-visuellen räumlichen Orientierung wurde der Proband bei dem Abstandswahrnehmung-Test (DP) mit verbundenen Augen von einem festgelegten Startpunkt jeweils 2 m, 2,5 m und 3 m weit weggeführt. Von diesen Punkten sollte er selbstständig zurück zum Startpunkt finden. Der Abstand zwischen dem vermeintlichen, vom Probanden vermuteten, Startpunkt und dem tatsächlichen Startpunkt wurde nach jedem Versuch ausgemessen.

4.6.2. Räumliche Orientierung und vestibuläre Funktion

Zur Beurteilung der nicht-visuellen räumlichen Orientierung sowie des vestibulären Systems wurde der Proband bei dem Triangle Completion Test (TCT) mit verbundenen Augen eine bestimmte Streckenabfolge geführt (Dordevic et al., 2017). Begonnen wurde am Startpunkt (roter Punkt, Abbildung 6), von dem aus er als erstes an einen festgelegten Wendepunkt auf der rechten Seite (schwarzer Punkt) geführt wurde, bevor von dort aus zunächst ein Punkt im 60-Grad-Winkel (hellblauer Punkt) erlaufen wurde. An diesem wurde der Proband losgelassen und sollte selbstständig wieder den Startpunkt finden. Von seinem selbst vermuteten Startpunkt wurde der Abstand zum tatsächlichen Startpunkt gemessen. Mit weiterhin verbundenen Augen wurde der Proband wieder zum originalen Startpunkt geführt und von dort aus zum Wendepunkt und zu dem Punkt, der dazu im 90 Grad Winkel liegt. Dort wurde er erneut losgelassen und gebeten, den Startpunkt wiederzufinden. Mit dem Punkt bei 120 Grad sowie den Punkten auf der linken Seite wurde genauso vorgegangen (vgl. Abbildung 6).

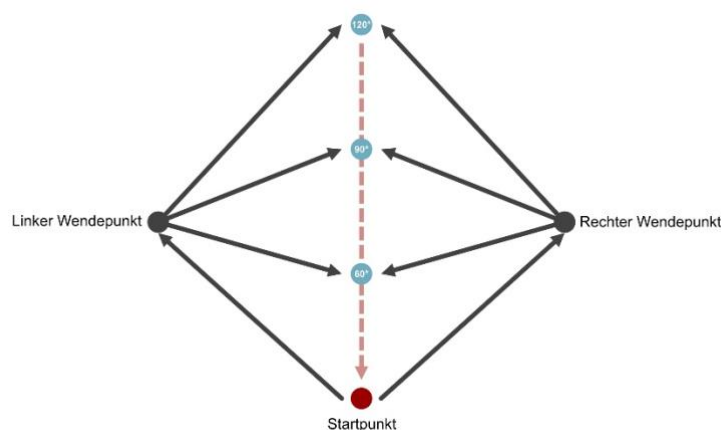


Abbildung 6. TCT.

Wurden alle sechs Punkte abgelaufen, wurde der Proband mit weiterhin verbundenen Augen mit dem Rollstuhl zu denselben Winkelpunkten gefahren, um von dort aus selbstständig gehend den Startpunkt wiederzufinden. Der Abstand zwischen dem vermeintlichen Startpunkt und dem tatsächlichen Startpunkt wurde nach jedem Versuch ausgemessen (Dordevic et al., 2017).

4.6.3. Vestibuläre Funktion

Für die Beurteilung des vestibulären Systems wurde der Proband bei dem Rotational Memory Test (RM) mit verbundenen Augen und Gehörschutz auf den Teststuhl (Interacoustics, Dänemark) gesetzt. Dieser war mit einem Computerprogramm verbunden, welches es ermöglichte, den Stuhl in maschinell kontrollierter Weise zu drehen. Der Proband wurde nun von einem festgelegten Startpunkt aus automatisch bewegt. Anfangs mit einer Bewegung und im Laufe der Testung mit mehreren Bewegungen (Aufbau: 1 Bewegung (B), 1 B, 2 B, 2 B, 4 B, 4 B, 8 B, 8 B). Nach jeder abgeschlossenen Bewegungsfolge drehte der Testleiter nach Anweisungen des Probanden diesen zu dessen vermeintlichem Ausgangspunkt zurück. Ausgewertet wurde der Abstand vom vermeintlichen, vom Patienten vermuteten, Startpunkt zum tatsächlichen Startpunkt. Nach jedem Versuch wurde der Stuhl automatisch in die Ausgangsposition zurückgedreht. Mithilfe dieser Messung wurde das vestibuläre System untersucht (Rambold, 2017).

4.7. BDNF

Anhand der Blutentnahme wurde der BDNF analysiert. Die Blutproben wurden morgens um 10 Uhr entnommen. Aus den Blutproben wurden Plasma- und Serumkonzentrationen von BDNF mittels Sandwich-ELISAs (BDNF DuoSets; R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland) bestimmt, wie zuvor beschrieben (Schega et al., 2016).

4.8. MRT

Die strukturellen Daten wurden mit der MRT gemessen. Dieses stellt ein Schnittbildverfahren, welches besonders gut für die Beurteilung von Nervengewebe und Weichteilstruktur geeignet ist, dar. Das medizinische MRT beruht auf dem Prinzip eines starken Magnetfelds. Genauer betrachtet basiert es auf den Kernen der am häufigsten vorkommenden Atome im menschlichen Körper, der Wasserstoffatome (Protonen). Der Atomkern der Protonen besitzt eine Eigenrotationsbewegung um die Längsachse (Spin), die ein schwaches Magnetfeld parallel zur Längsachse des Wasserstoffprotons erzeugt. Ohne Einwirkung von außen rotieren die Protonen in unterschiedliche Richtungen. Ein äußeres Magnetfeld (B_0 = Stärke des Magnetfeldes in Tesla) der MRT bewirkt zum einen eine zusätzliche Drehung (Präzessionsbewegung) der Protonen analog zur Bewegung eines Kreisels, der der Schwerkraft unterliegt. Zum anderen werden die Protonen (anti-)parallel zu diesem Magnetfeld ausgerichtet, sodass sich die Magnetfelder der einzelnen Protonen aufaddieren. Durch einen Hochfrequenzimpuls (B_1) werden die Protonen horizontal ausgerichtet. Sowohl diese horizontale Ausrichtung als auch die Relaxationszeit sind messbar anhand des MRT-Signals (Schneider & Fink, 2013). Die Relaxationszeit ergibt sich zum einen aus der Zeit, die die Protonen benötigen, um zu dephasieren, d.h. in unterschiedliche Richtungen zu präzedieren (T2-Zeit). Zum anderen resultiert sie aus der Zeit, die die Protonen benötigen, um sich erneut (anti-)parallel zum B_1 auszurichten (T1-Zeit). Diese beiden Relaxationszeiten sind unterschiedlich und laufen unabhängig voneinander, jedoch

gleichzeitig ab. Zudem unterscheiden sie sich nach Gewebetyp, womit eine detaillierte Auswertung der MRT-Bilder möglich ist (Pabst, 2013).

Die MRT-Bilder wurden mit einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Verio/Skyra^{fit} Scanner (Syngo MR B17; Siemens, Erlangen) aufgenommen. Zudem wurde eine 32-Kanal Kopfspule genutzt. Mithilfe einer T1-gewichteten 3D-MPRAGE Sequenz (Repetitionszeit (TR): 2500 ms; Echozeit (TE): 3,47 ms; Akquisitionszeit (TA): 6,29 min; 224 sagittale Schichten, Schichtdicke: 0,8 mm; field of view (FOV): 256 mm; Voxelgröße: 0,8 x 0,8 x 0,8 mm³; Inversionszeit (TI): 1100 ms; Flipwinkel: 7 °) wurden hochauflösende Bilder erstellt.

4.9. Datenanalyse und statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 19 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und R Version 4.0.3. Aus den oben beschriebenen Messungen wurden die relevanten Variablen der Daten ausgelesen. Vor der Analyse dieser Variablen wurden die Ausreißer entfernt. Dabei wurden in dieser Auswertung leichte Ausreißer, als Datenpunkte, die mehr als eineinhalb Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen und extreme Ausreißer, als Datenpunkte, die mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen, definiert (Hemmerich, 2020). Extreme Ausreißer wurden aus der jeweiligen statistischen Auswertung ausgeschlossen. Anschließend wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test der Datensatz auf eine Normalverteilung hin überprüft. Bei Erfüllung der Voraussetzungen wurde der ungepaarte t-Test angewendet. Bei Nichterfüllen der Voraussetzungen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das festgelegte Alpha-Niveau (p) beträgt 0,05. Die Effektgröße wird bei signifikanten Ergebnissen durch Cohen's d (d) und die jeweiligen Mittelwerte mit 95 % Konfidenzintervall dargestellt. Zum Ende der Analyse wurden Pearson-Korrelationsanalysen zwischen den signifikanten GS-Volumenveränderungen und den signifikanten neuropsychologischen und räumlichen Orientierungsdaten sowie zwischen Krankheitsdauer und/oder klinischen Parametern und Serum BDNF-Spiegeln durchgeführt. Die zu erreichenden Ergebnisse der einzelnen kognitiven sowie der motorischen und sensorischen Variablen und deren Interpretation können dem Anhang 3 entnommen werden.

Klinischen Daten

Die Auswertung der Kraftgrade erfolgte nach dem Standard des MRC-Summscore (Minkwitz, 2005). Zunächst wurde der gesamte Score eines jeden Patienten errechnet. Anschließend wurde mit der MRC-Formel die dazugehörige Skala errechnet.

$$\text{MRC-Formel: } \frac{\text{Gesamtscore} * 100}{\text{Anzahl der Messungen} * 10}$$

mit Anzahl der Messungen = 42

Die Skala der Kraftgrade wird in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6. Skala der Kraftgrade.

Skala	Ergebnis der MRC-Formel
5	48 - 50
4	46 - 48
3	44 - 46
2	42 - 44
1	40 - 42
0	38 - 40

Die Auswertung der Pallästhesie erfolgte nach der Pallästhesie-Skala (Nehring, 2003). Zunächst wurde die durchschnittliche Punktzahl eines jeden Patienten errechnet. Anschließend wurde dieses Ergebnis in Korrelation mit dem Patientenalter in die Skala (siehe Tabelle 7) eingeordnet.

Tabelle 7. Skala der Pallästhesie.

Skala	Durchschnittliche Punktzahl	
	Alter < 60 Jahre	Alter > 60 Jahre
3	7 - 8	≥ 6
2	5 - 6	4 - 5
1	3 - 4	2 - 3
0	1 - 2	1

Voxel-basierte Morphometrie

Im Anschluss erfolgte die Analyse der MRT-Daten. Mithilfe der VBM wurden die erhobenen strukturellen MRT-Datensätze ausgewertet. Dieses statistische Analyseverfahren vergleicht einzelne Voxel in der GS und weißen Substanz (WS) auf Volumenunterschiede (Ashburner & Friston, 2000). Der Begriff „Voxel“ setzt sich aus den Wörtern „volumetric“ und „pixel“ zusammen und kann somit als dreidimensionales Äquivalent eines Pixels betrachtet werden. Zuerst wurden die Daten manuell auf strukturelle Anomalitäten und Artefakte überprüft. Anschließend begann die Vorverarbeitung, in welcher die GS, WS, Knochen, CSF, Gewebe und Luft außerhalb des Gehirns segmentiert wurden. Zudem wurde ein Template (engl. Vorlage) mittels Dartel erstellt. Hierbei wurde der Vorteil von Dartel zunutze gemacht, eine verbesserte Präzision bei der Angleichung zwischen den Teilnehmern zu erreichen. Abschließend wurde eine räumliche Normalisierung zur Vereinheitlichung der anatomischen Strukturen und zur statistischen Vergleichbarkeit angewendet. Diese beinhaltete eine räumliche Glättung durch einen 8 mm fullwidth at half maximum Gaussfilter, um geringere Signalinhomogenitäten und eine geringere interindividuelle anatomische Variabilität zu erreichen (Ashburner, 2015). Die einzelnen Schritte werden in Abbildung 7 verdeutlicht. Statistisch ausgewertet

wurden die Daten mithilfe der Software SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) in MATLAB/ Simulink Version R 2013b (The MathWorks, Boston, USA).

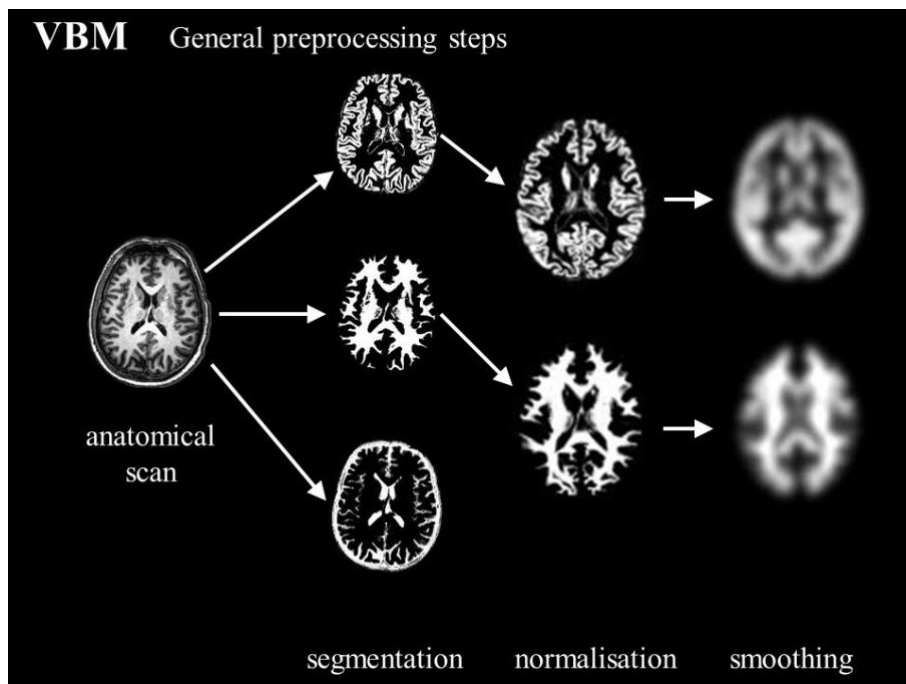


Abbildung 7. Voxel-basierte Morphometrie (Keysers et al., 2009).

Für den Inter- und Intra-Subjektvergleich der Voxel wird ein standardisierter Raum (Montreal Neurological Institute-Koordinaten (MNI) oder Talairach-Raum (Talairach et al., 1997)) benötigt. Dieser wird mithilfe von räumlicher Normalisierung und stereotaktischen Koordinaten geschaffen und ermöglicht somit die Angabe normierter Koordinaten. Als Koordinatenursprung bzw. Nullpunkt ist die Commissur anterior (CA) definiert. Die Linie zwischen der anterioren und posterioren Kommissur wird zur Ausrichtung eines Koordinatenraumes benutzt (vgl. Abbildung 8). Von diesem Punkt aus können alle Punkte im Gehirn in Millimeterschritten in standardisierten Koordinaten angegeben werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht damit die Analyse mehrerer Gehirne (Walter, 2005).

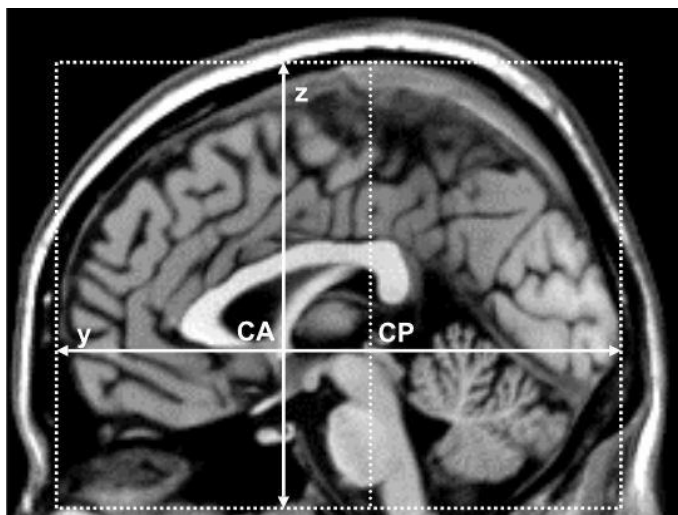


Abbildung 8. Talairach-Koordinatensystem. Koordinatenursprung: Commissur anterior (CA). Commissur posterior (CP). Mit y-Achse (posterior-anterior (links-rechts Ausdehnung; hier nicht zu sehen) (Walter, 2005).

Da jedes Gehirn anatomische Variationen aufweist wird ein Referenzsystem benötigt. Diese wird durch die Normalisierung erreicht. Die Normalisierung beschreibt somit den Vorgang, ein individuelles Gehirn auf ein Referenzgehirn anzupassen. In Abbildung 9 werden die verschiedenen Möglichkeiten der Normalisierung gezeigt.

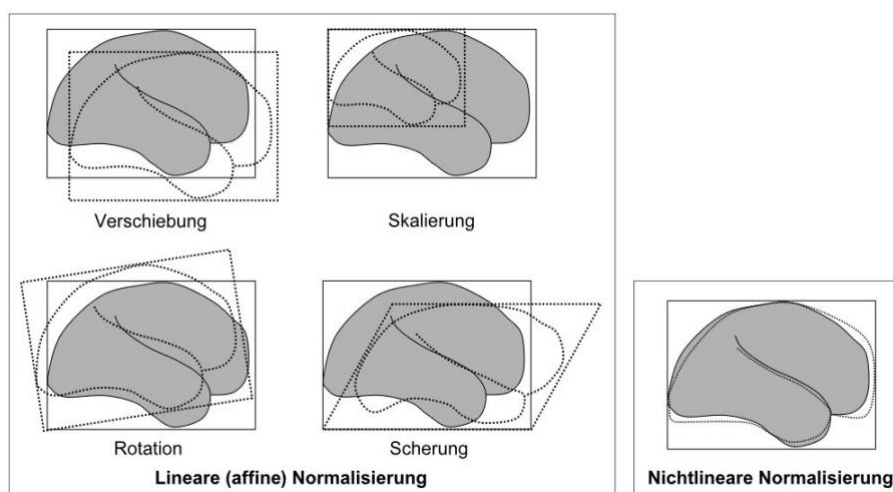


Abbildung 9. Lineare (affine) und nichtlineare räumliche Normalisierung (Walter, 2005).

Dabei werden verschiedene Normalisierungsformen unterschieden. Wird eine Person mehrmals in einer MRT gemessen, werden die Bilder mithilfe einer rigiden Transformation normalisiert. Hierbei wird die Position der einzelnen Bilder durch Rotation und Verschiebung angepasst. Die Gehirn- bzw. Bildgröße bleibt dabei unverändert. Werden mehrere Personen verglichen, werden die Bilder anhand der linearen Normalisierung angepasst. Die Bilder werden vergrößert bzw. verkleinert, zudem kann eine Scherung vorgenommen werden. Die genaueste Normalisierung wird mit einem nichtlinearen Verfahren geschafft. Bei dieser Methode werden lokale Unterschiede durch regionale Zerrung (Deformierung) normalisiert, bis die Unterschiede minimalisiert sind. (Walter, 2005)

Im nächsten Schritt werden die Bilder in anatomische Regionen (wie GS, WS und CSF) segmentiert. Hierbei können gleichermaßen Pathologien wie z. B. Tumore segmentiert werden.

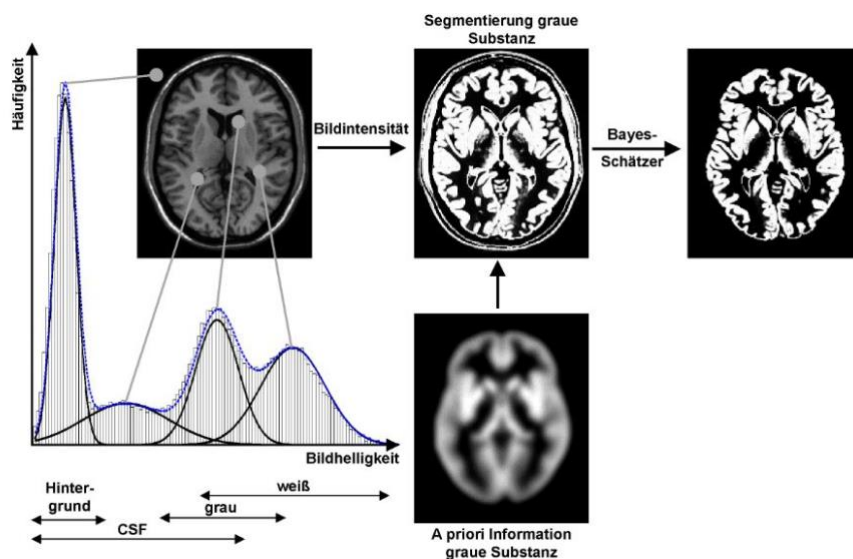


Abbildung 10. Segmentierung in die graue Substanz (GS), weiße Substanz (WS) und die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) (Walter, 2005).

Abbildung 10 zeigt die Segmentierung mithilfe eines Gaussian-Mixture-Modells in Verbindung mit einem Expectation-Maximization-Algorithmus. Die Zerlegung der verschiedenen Voxelintensitäten in vier Gaußverteilungen kann anschaulich in einem Histogramm dargestellt werden. Anhand eines Histogramms werden die Häufigkeiten der verschiedenen Bildintensitäten, in vier Gaußkurven (Hintergrund, WS, GS, CSF) gezeigt (Walter, 2005). In der Mitte jeder Gaußkurve liegt der Maximalwert, der den mittleren Helligkeitswert der jeweiligen Verteilung angibt. Bildintensitäten, die dem Mittelwert der grauen Substanz entsprechen, zeigen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit diesen Gewebetypen dar (Ashburner & Friston, 1997). Zusätzlich wird eine a-priori-Information über die räumliche Verteilung der Gewebetypen einbezogen. Diese wird aus zuvor segmentierten Gehirnen verwendet. Der Bayes-Schätzer verbindet diese beiden Informationen. Diese Informationsverbindung wird in mehrmals wiederholt, bis sich das Ergebnis nicht mehr entscheidend verbessert. Damit wird eine Verbesserung der Segmentierung erreicht (Walter, 2005).

Ausgewertet wurden die vorverarbeiteten Daten mit SPM12 in MATLAB. Die voxelweisen Vergleiche wurden mit einem unabhängigen t-Test analysiert. Anfangs wurden zwei Kontraste definiert, um die regionspezifischen Volumenverminderungen bzw. -vergrößerungen der GS der Patienten und der Kontrollgruppe zu analysieren. Der erste Kontrast I (Patient > Kontrollproband) hob die Bereiche hervor, in denen signifikante Volumenvergrößerungen bei den Patienten zu sehen sind. Dagegen zeigte der zweite Kontrast II (Patient < Kontrollproband) Bereiche, in denen die Patienten signifikante Volumenverkleinerungen vorwiesen. Anschließend wurde die Clustergröße auf ≥ 100 Voxel definiert. Nachdem für multiple Vergleiche eine Korrektur verwendet wurde, wurde nach Durchführung einer

Analyse ohne Korrektur ein Signifikanzlevel von $p < 0,005$ festgelegt. Die signifikanten Ergebnisse wurden mithilfe der *xjView* Toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview>) visuell dargestellt. Anschließend wurden die signifikanten Bereiche mithilfe der MNI Brodmann-Arealen (BA) zugewiesen (Chau & McIntosh, 2005; Lacadie et al., 2008).

Gehirnvolumenanalyse

Die Volumenvermessung des Gehirns erfolgte ebenfalls mit der Software SPM 12 unter MATLAB R2014a. Mithilfe eines Scripts wurden die Volumina der segmentierten und normalisierten MRT-Bilder eines jeden Patienten und Kontrollprobanden untersucht. Das Gesamtvolumen, das intrakranielle Volumen, errechnet sich aus der GS und WS sowie der CSF (Volumenangaben in mm^3) (Klauschen, 2005). Zehn Patienten und neun Kontrollprobanden wurden für die statistische Analyse (unabhängiger t-Test) der Volumendaten berücksichtigt. Diese Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 19 berechnet. Ein Patient sowie ein Kontrollproband wurden nicht im MRT gemessen, da diese kurzfristig als Studien-MRT inkompatibel eingestuft wurden.

Fragebögen, Screening-Instrumente und die kognitiven, motorischen, sensorischen und Orientierungs- sowie klinischen Daten

Zum Abschluss wurde die Statistik der Patienten- und Kontrollgruppe in den Fragebögen und den kognitiven, motorischen, sensorischen, Orientierungs- sowie die klinischen Variablen auf Ausreißer untersucht. Dabei wurden in dieser Auswertung leichte Ausreißer, als Datenpunkte, die mehr als eineinhalb Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen und extreme Ausreißer, als Datenpunkte, die mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen, definiert (Hemmerich, 2020). Extreme Ausreißer wurden aus der jeweiligen statistischen Auswertung ausgeschlossen. Anschließend wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test auf die Normalverteilung überprüft. Bei Erfüllung der Voraussetzungen wurde der ungepaarte t-Test angewendet. Bei Nichterfüllen der Voraussetzungen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das festgelegte Alpha-Niveau (p) beträgt 0,05.

5. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die demografischen Daten sowie die Ergebnisse des MRT, der kognitiven, der motorischen, sensorischen und klinischen Untersuchungen beschrieben. Die Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov Smirnov ergab, dass die vorliegenden Daten als normalverteilt anzunehmen sind, so dass diesbezüglich statistische Verfahren angewandt werden können. Signifikante Gruppenunterschiede wurden im VLMT (Variable „Gesamt“), in der CANTAB (Variable „Zeit“) und im TCT (Variable „Geführt“) festgestellt.

5.1. Demografische Daten

Die Patienten und Kontrollprobanden sind alle männlich und zudem ist die Stichprobe im Alter und in den Bildungsjahren homogen (vgl. Tabelle 8). Die detaillierten Angaben können Anhang 1 entnommen werden.

Tabelle 8. Anzahl und Mittelwert des Alters (in Jahren) und der Bildung (in Jahren) der Probanden

	Anzahl (N)		Mittelwert (\bar{X})	
	Patienten	Kontrollen	Patienten	Kontrollen
Alter	11	11	70,64	70,18
Bildung	11	11	13,86	14,45

5.2. Kraftgrade und Pallästhesie

Die Patienten zeigten in der Auswertung der Kraftgrade und der Pallästhesie ein einheitliches Ergebnis. Die Kraftgrade-Ergebnisse werden in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Kraftgrade der Patienten. Nach dem Standard der Medical-Research-Council-Skala (MRC). Gesamt-Score, Ergebnis der MRC Formel und die dazugehörige Skala.

Patient	MRC Gesamt-Score (max. 210 Punkte)	MRC Formel (max. 50 Punkte)	Skala
1	209,00	49,76	5
2	210,00	50,00	5
3	208,50	49,64	5
4	208,00	49,52	5
5	202,00	48,10	5
6	206,00	49,05	5
7	210,00	50,00	5
8	207,00	49,29	5
9	210,00	50,00	5
10	189,00	45,00	3
11	210,00	50,00	5

Die Pallästhesie-Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Pallästhesie Skala der Patienten. Alter der Patienten (in Jahren), durchschnittlich erreichte Punktzahl und die dazugehörige Skala.

Patient	Alter in Jahren	Durchschnittliche Punktzahl	Skala
1	78	7	3
2	65	7	3
3	69	8	3
4	80	8	3
5	79	8	3
6	77	7	3
7	54	8	3
8	75	8	3
9	76	8	3
10	55	8	3
11	69	8	3

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der klinischen Parameter nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden. Die detaillierten Ergebnisse der Kraftgrade und Pallästhesie kann Anhang 4 entnommen werden.

5.3. Screening-Instrumente

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests (MMST) und des t-Tests für ungepaarte Stichproben (BDI) wurden die Screening-Instrumente (MMST und BDI) ausgewertet. Dabei ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (vgl. Tabelle 11 und Abbildung 11).

Tabelle 11. Auswertung der Screening-Instrumente. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
MMST#	1,00	1,00	0,333	0,330
BDI**	7,10	8,30	0,649	0,207

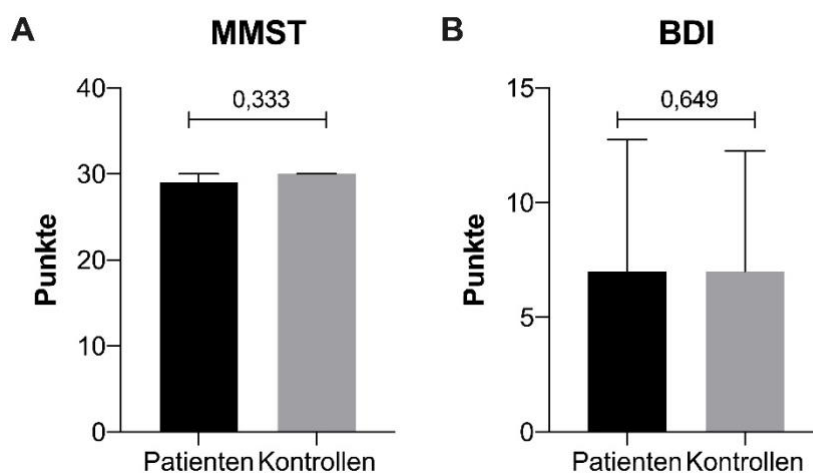


Abbildung 11. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden bei dem Mini-Mental-Status-Test (MMST; A) und dem Becks-Depressions-Inventar (BDI; B).

Dies bedeutet, dass kein Patient oder Kontrollproband aufgrund von Demenz oder Depression ausscheiden musste und sich die Patienten in dieser Testung nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

5.4. Fragebögen

Mithilfe des t-Tests für ungepaarte Stichproben wurden die Fragebögen (FIFI-K und FSS) ausgewertet. Dabei ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 12, Abbildung 12).

*Tabelle 12. Auswertung der Fragebögen Fragebogeninventar für Freizeitinteressen (FIFI-K) und Fatigue Severity Scale (FSS). FIFI-K¹ = „Wie gerne üben Sie das aus / würden Sie das ausüben?“ und FIFI-K² = „Wie häufig üben Sie das aus?“. Mittelwert und Standardabweichung (**).*

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
FIFI-K ¹ **	3,205	2,990	0,333	0,588
FIFI-K ² **	2,802	2,705	0,695	0,234
FSS**	3,960	3,250	0,244	0,537

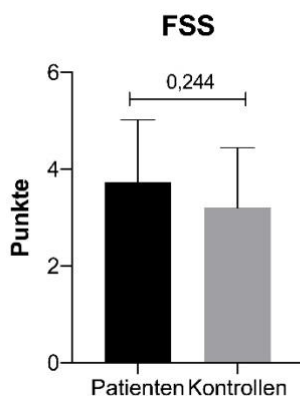


Abbildung 12. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden bei der Fatigue-Severity-Scale (FSS).

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Freizeitgestaltung und Fatigue nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

5.5. Kognitive Testung

Die Ergebnisse der kognitiven Testungen werden auf den nächsten Seiten dargestellt. Die Statistische Auswertung im Detail wird im Anhang 6 dieser Arbeit eingesehen werden.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Bei dem ungepaarten t-Test war die Variable Gesamtleistung im Gruppenunterschied signifikant ($p = 0,003$; $|d| = 1,463$). Die anderen beiden Variablen zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 13, Abbildung 13).

Tabelle 13. Auswertung des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest. Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV) und Wiedererkennungslleistung (WF). Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
Gesamtleistung**	38,60 (8,99)	52,10 (9,40)	0,003	1,468
AzV**	2,45 (1,51)	2,00 (2,19)	0,578	0,239
WF**	0,22 (4,63)	1,11 (4,17)	0,958	0,202

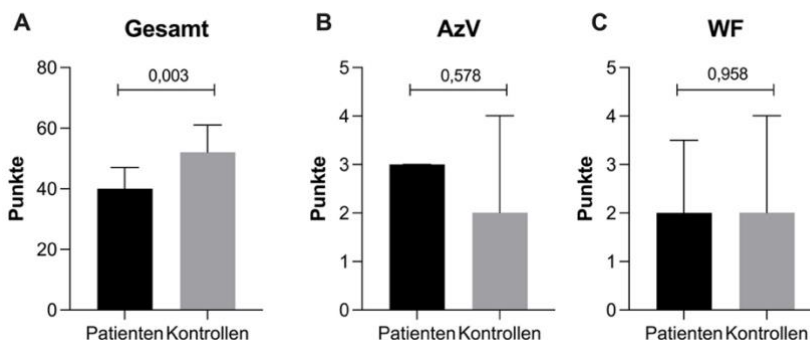


Abbildung 13. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest. A: Gesamtleistung. B: Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV). C: Wiedererkennungslleistung (WF).

Dies bedeutet, dass die Patienten in dieser Testung ein signifikant geringeres Maß an verbaler Lernleistung und dem Kurzzeitgedächtnis aufwiesen als die Kontrollprobanden. Hinsichtlich des Langzeitgedächtnisses und der Wiedererkennungslleistung unterschieden sich die beiden Gruppen in dieser Testung nicht signifikant.

Zahlen Nachsprechen-Test

Im ZNS-Test wurde mit dem ungepaarten t-Test kein signifikanter Gruppenunterschied getestet (Tabelle 14).

Tabelle 14. Auswertung des Zahlen Nachsprechen-Test. Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
ZNS-Test**	16,60 (5,87)	20,70 (4,08)	0,074	0,811

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich des auditiven Kurzzeitgedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

Farb-Wort-Test

Der FWT bestand aus drei Testtafeln, bei denen jeweils die Variablen „Reaktionszeit“ und die Variable „Fehler“ gewertet wurden. Die drei Tafeln waren mit dem Mann-Whitney-U-Test in den Gruppenunterschieden nicht signifikant (Tabelle 15, Abbildung 14).

Tabelle 15. Auswertung des Farb-Wort-Test. Median und Interquartilsabstand (#).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
Reaktionszeit 1 [#]	19,50 (3,60)	17,50 (2,80)	0,138	0,650
Reaktionszeit 2 [#]	24,00 (5,60)	23,00 (1,80)	0,789	0,410
Reaktionszeit 3 [#]	44,50 (17,00)	43,00 (13,70)	0,569	0,270
Fehler 2 [#]	0,00 (75,00)	0,00 (0,00)	0,549	0,330
Fehler 3 [#]	0,00 (2,50)	0,50 (1,00)	0,933	0,330

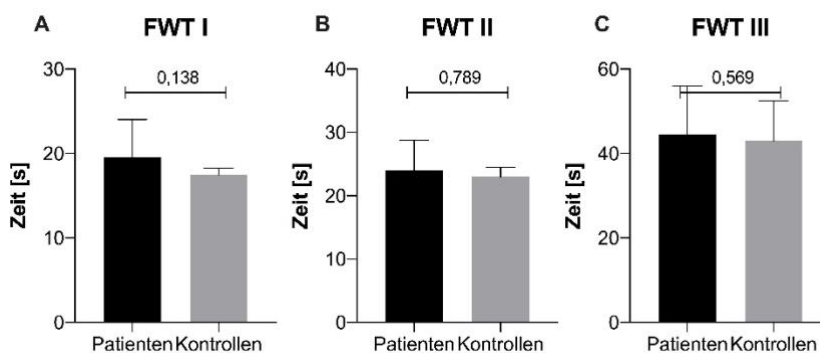


Abbildung 14. Benötigte Zeit der Patienten und Kontrollprobanden im Farb-Wort-Test (FWT).
A: Tafel I. B: Tafel II. C: Tafel III.

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Informationsverarbeitung im optisch-verbale Bereich nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterscheiden.

Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der RWT wurde gleichermaßen bei Erfüllung der Normalverteilungskriterien mit dem ungepaarten t-Test und bei Nichterfüllen mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet (Tabelle 16).

Tabelle 16. Auswertung des Regensburger Wortflüssigkeitstest. Formallexikalische Kategorie (FL), Semantische Kategorie (S), Formallexikalischen Kategorienwechselfaufgabe (FLW) und Semantische Kategorienwechselfaufgabe (SW). Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
FL Gesamt **	15,60 (6,53)	18,50 (4,93)	0,253	0,501
FL Repetition#	1,00 (2,00)	1,00 (1,50)	0,832	0,800
S Gesamt**	26,10 (6,59)	29,60 (4,59)	0,161	0,616
S Repetition#	0,50 (1,75)	0,50 (1,00)	0,743	0,210
FLW Gesamt**	14,90 (3,99)	15,50 (3,98)	0,712	0,151
FLW Repetition#	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)	0,869	0,000
SW Gesamt**	18,50 (3,70)	20,40 (4,18)	0,293	0,481
SW Repetition#	0,00 (1,00)	1,00 (2,00)	0,150	0,680

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Wortflüssigkeit nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

Die zwei Untertestungen SSP und OTS des CANTABs wurden in dieser Studie getestet (Tabelle 17, Abbildung 15). Die Variablen „Length“ war im ungepaarten t-Test signifikant ($p = 0,034$; $|d| = 1,466$). Die drei weiteren Variablen zeigten sich nicht signifikant.

Tabelle 17. Auswertung der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
SSP Score**	4,83 (0,41)	4,33 (1,37)	0,424	0,494
SSP Standard Score**	- 0,54 (0,64)	- 1,05 (1,00)	0,257	0,607
SSP Length **	6,53 (1,27)	4,98 (0,79)	0,034	1,466
OTS Time**	27,70 (10,30)	20,20 (4,68)	0,114	0,938

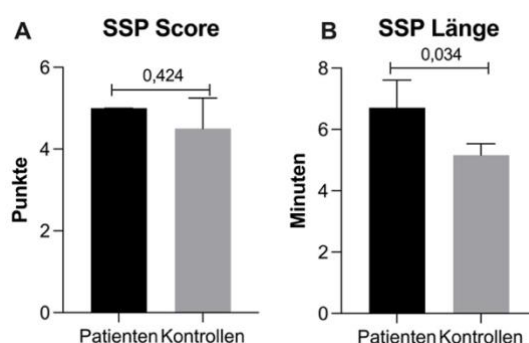


Abbildung 15. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden im Spatial-Span (SSP) der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB).

Dies bedeutet, dass die Patienten in dieser Testung eine signifikant verminderte Exekutivfunktion aufwiesen als die Kontrollprobanden. Hinsichtlich der Raumplanung unterschieden sich die beiden Gruppen in dieser Testung nicht signifikant.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Bei der TAP wurden drei Untertestungen ausgewertet. Die nicht signifikanten Ergebnisse können der Tabelle 18 entnommen werden.

*Tabelle 18. Auswertung der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Alertness (A), ohne Wahnsignal (oW), mit Wahnsignal (mW), Geteilte Aufmerksamkeit (G. A.), Go/Nogo (G/N). Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).*

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen´s d
A. oW Median**	297,00 (54,0)	303,00 (49,20)	0,812	0,116
A. oW Stdabw**	68,00 (32,5)	52,00 (24,50)	0,287	0,556
A. mW Median**	280,00 (39,8)	309,00 (69,00)	0,286	0,515
A. mW Stdabw**	48,80 (12,8)	53,9,00 (22,60)	0,566	0,278
A. Kennwert#	0,01 (0,09)	- 0,02 (0,07)	0,860	0,110
G.A. Auslasser**	1,88 (1,13)	1,88 (1,89)	1,000	0,000
G/N Median**	613,00 (105)	607,00 (52,10)	0,898	0,072
G/N Fehler#	2,00 (3,00)	0,00 (1,00)	0,072	0,800

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Aufmerksamkeitsleitung, der Reaktionsbereitschaft und -kontrolle nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

5.6. Motorische und sensorische Testung sowie Orientierungstestung

Die Ergebnisse der Auswertung der motorischen, sensorischen sowie Orientierungs-Testungen werden im Folgenden beschrieben. Die Statistische Auswertung im Detail wird im Anhang 6 gezeigt.

Distance Perception

Der DP wurde mit dem ungepaarten t-Test sowie dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Dabei wurden zunächst die einzelnen Entfernungen analysiert. Abschließend wurden die Mittelwerte aller gelaufenen Entfernungen der Patienten mit den Mittelwerten der Kontrollen verglichen (Tabelle 19, Abbildung 16).

*Tabelle 19. Auswertung des Distance Perception. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).*

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen´s d
2 m#	56,00 (36,40)	32,50 (16,80)	0,074	0,830
2,5 m**	55,70 (26,90)	41,00 (29,80)	0,351	0,518
3 m#	94,50 (72,20)	68,00 (56,20)	0,430	0,380
Gesamt**	56,00 (36,40)	32,50 (16,80)	0,129	0,874

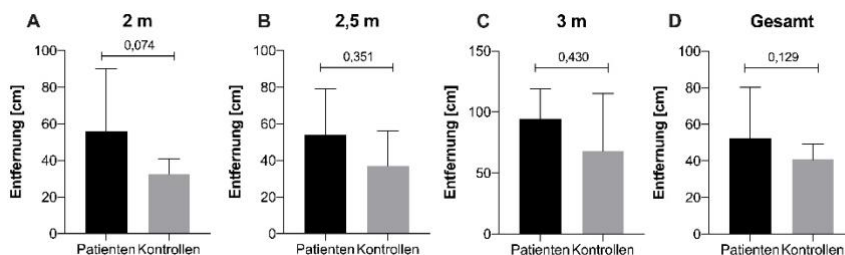


Abbildung 16. Entfernung (in cm) vom Startpunkt bei 2 m (A), 2,5 m (B), 3 m (C) und gesamte Entfernung (D) der Patienten und Kontrollprobanden im Distance Perception Test.

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Orientierungsfähigkeit nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterscheiden.

Triangle Completion Test

Der TCT wurde in drei Schritten mit dem ungepaarten t-Test sowie dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Zuerst wurden die Mittelwerte aller Entfernungen der Patienten mit den Mittelwerten der Kontrollprobanden verglichen. Im zweiten Schritt wurden zum einen die geführten Werte und zum anderen die Rollstuhl-Werte zwischen den Patienten und Kontrollen bewertet (Abbildung 17). Die geführten Werte waren im Gruppenvergleich signifikant ($p = 0,003$, $|d| = 3,019$), wo hingegen die Rollstuhl-Werte im Gruppenvergleich nicht signifikant waren ($p = 0,080$, $|d| = 0,845$).

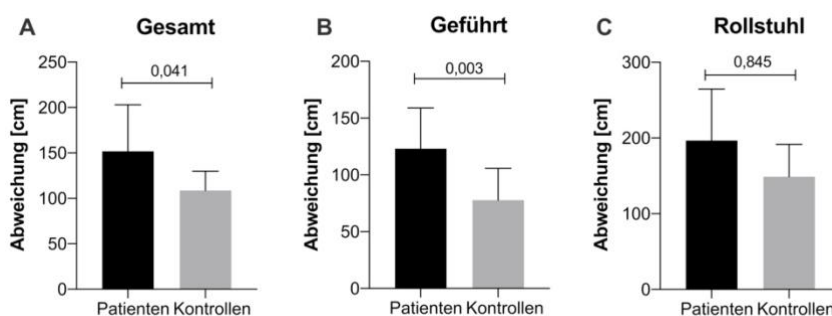


Abbildung 17. Abweichung (in cm) im Triangle-Completion-Test für Patienten und Kontrollprobanden.

In der dritten Auswertung wurden die einzelnen gelaufenen bzw. im Rollstuhl gefahrenen Entfernungen analysiert. Dabei waren alle Ergebnisse, bis auf drei (Geführt rechts und links 60 Grad sowie Rollstuhl links 120 Grad), im Gruppenvergleich nicht signifikant. Die statistische Auswertung wird in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20. Auswertung des Triangle Completion Test. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen		Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
Gesamt #		152 (44)	109 (26)	0,041	0,890
Geführt					
Gesamt #		123 (8)	77,7 (33,2)	0,003	1,200
Rechts	60° **	123 (191)	73,5 (76,8)	0,049	1,000
	90° **	126 (89,2)	64,5 (57,8)	0,082	0,770
	120° **	130 (50,5)	96,4 (52,9)	0,189	0,650
Links	60° **	138 (54,2)	60,5 (39,8)	0,009	1,500
	90° **	81,5 (66)	66,0 (39)	0,104	0,790
	120° **	122 (165)	118 (105,8)	0,151	0,740
Rollstuhl					
Gesamt **		197 (68)	149 (42,8)	0,080	0,845
Rechts	60° **	189 (129)	160 (93,9)	0,569	0,257
	90° **	196 (107)	129 (92,9)	0,150	0,669
	120° **	166 (109)	180 (93,3)	0,753	0,138
Links	60° **	202 (128)	126 (77,9)	0,129	0,717
	90° **	170 (103)	136 (88,3)	0,434	0,584
	120° **	257 (108)	164 (70,8)	0,037	1,018

Dies bedeutet, dass die Patienten in der gesamten Testung ein signifikant geringeres Maß an Orientierungsfähigkeit zeigten. Detaillierter wiesen die Patienten ein signifikant geringeres Maß an Orientierungsfähigkeit unter sensomotorischen Einfluss auf als die Kontrollprobanden. Hinsichtlich der Orientierungsfähigkeit unter vestibulären Einfluss unterschieden sich die beiden Gruppen in dieser Testung nicht signifikant.

C-Screen

Der C-Screen wurde von drei Patienten und Kontrollen bis zur Testung durchlaufen. Die anderen Probanden benötigten zu viele Versuche (vier Patienten) oder konnten aufgrund von Schwindel (vier Patienten) nicht an der Testung teilnehmen. Der ungepaarte t-Test wertete im Gruppenvergleich den C-Screen nicht signifikant aus ($p = 0,531$, $|d| = 0,569$).

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Orientierungsfähigkeit nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

Rotational Memory

Der RM wurde zunächst in einem Gesamtvergleich der Stichprobe (Patienten gegen Kontrollprobanden) mit dem ungepaarten t-Test ausgewertet. Das Ergebnis zeigte sich in diesem Gruppenvergleich nicht signifikant ($p = 0,153$, $|d| = 0,760$). Anschließend wurde jede Rotationwiederholung einzeln ausgewertet. Dabei waren alle Ergebnisse im Gruppenvergleich gleichermaßen nicht signifikant (Abbildung 18, Tabelle 21).

Tabelle 21. Auswertung des RM. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
Gesamt**	35,5 (11,9)	27,4 (9,25)	0,153	0,760
Eine Rotation#	22,8 (15,2)	24,5 (43,9)	0,713	0,410
Zwei Rotationen**	32,2 (18,3)	44,3 (20,2)	0,264	0,628
Vier Rotationen**	41,1 (25,9)	26,3 (16,9)	0,200	0,677
Acht Rotationen**	43,2 (24,3)	37,4 (24,6)	0,641	0,237

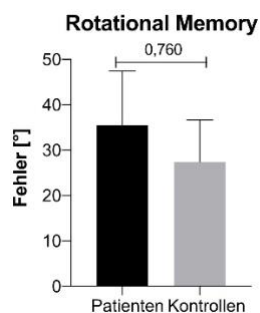


Abbildung 18. Fehler (in °) der Patienten und Kontrollprobanden im Rotational Memory.

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der Orientierungsfähigkeit nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterscheiden.

5.7. BDNF

Die BDNF-Spiegel im Serum ergaben mit dem ungepaarten t-Test ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,001$, $|d| = 2,040$). Im Plasma zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis (Tabelle 22).

Tabelle 22. Auswertung der BDNF Serum und Plasma Spiegel. Mittelwert und Standardabweichung (**).

Messungen	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d
BDNF Serum	24162 (4148)	14257 (5474)	0,001	2,040
BDNF Plasma	1824 (803)	1689 (769)	0,729	1,299

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich der BDNF-Spiegel im Serum signifikant von den Kontrollprobanden unterscheiden.

5.8. MRT-Daten

Im folgenden Kapitel werden die MRT-Daten anhand von VBM- und Gehirnvolumenanalysen untersucht.

VBM

Bei einem Vergleich des Volumens der GS zwischen Patienten und Kontrollprobanden mittels einer VBM konnten auf family-wise error korrigiert keine Unterschiede gefunden werden. Unkorrigiert zeigten sich bei den Patienten und Kontrollprobanden drei Regionen mit Volumenunterschieden, die in der gerenderten Abbildung 19 dargestellt werden.

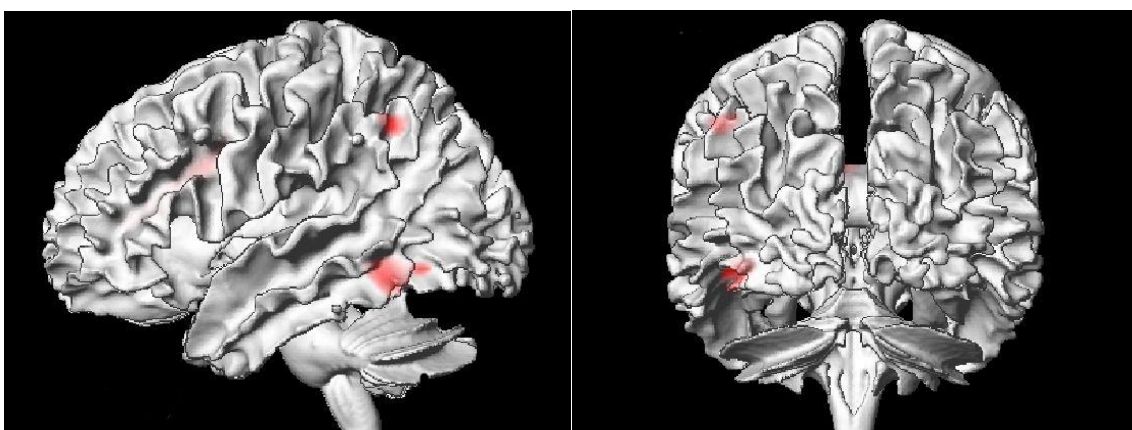


Abbildung 19. Gerenderte Ansicht des Gehirns. Rote Flächen verdeutlichen die Volumenzunahmen der Kontrollprobanden.

Genauer beschrieben zeigten sich unkorrigiert im linken Occipitallappen im Gyrus fusiformis, im linken limbischen System im Gyrus cinguli und im linken unteren Parietallappen Veränderungen. In allen drei Regionen trat eine signifikante Volumenzunahme bei den Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten auf. Die detaillierten Ergebnisse der VBM-Analyse (MNI-Koordinaten, statistische Kennwerte und Hemisphäre der signifikanten Volumenunterschiede) sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23. Signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz der Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten. MNI-Koordinaten und Kennwerte.

Hemisphäre	Region	t-Wert	p (unkorr.)	x (mm)	y (mm)	z (mm)
Links	Gyrus fusiformis	5,73	< 0,001	- 41	- 51	- 6
Links	Gyrus cinguli	4,08	< 0,001	- 3	12	29
Links	Parietallappen	3,70	0,001	- 48	- 56	44

In Abbildung 20 werden die signifikanten Volumenzunahmen der Kontrollprobanden mithilfe von MNI-Koordinaten verdeutlicht.

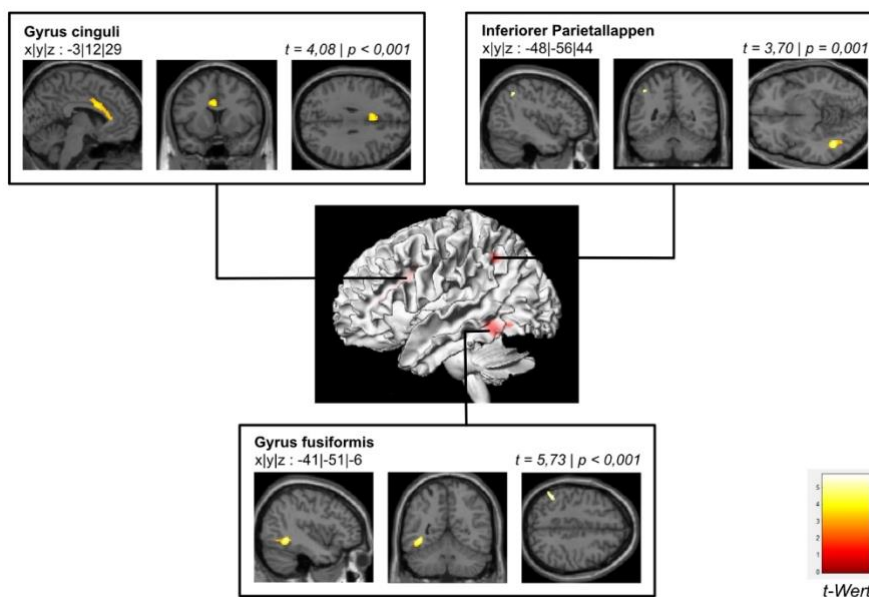


Abbildung 20. Signifikante Volumenverringernungen der grauen Substanz bei Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. MNI-Koordinaten, statistische Parameter und Hemisphäre der signifikanten Volumenunterschiede.

Gehirnvolumenanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gehirnvolumenanalyse präsentiert. Das Volumen wurde in drei Unterkategorien eingeteilt: erstens die GS, zweitens die WS und drittens die CSF. Der t-Test für unabhängige Stichproben ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Volumina der Patienten und Kontrollprobanden (Tabelle 24).

Tabelle 24. Mittelwerte und Standardabweichungen der Gehirnsbstanzvolumina in mm^3 (des gesamten Gehirns, der grauen Substanz, der weißen Substanz und der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)).

	Patienten		Kontrollprobanden		t-Test	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	t-Wert	Sig. (2-seitig)
Gesamtes Gehirn (G)	1616,32	155,58	1695,23	154,50	-0,416	0,683
Graue Substanz (GS)	644,17	74,92	658,36	73,40	-0,889	0,386
Weißer Substanz (WS)	466,26	78,74	787,39	73,87	-0,820	0,423
CSF	505,90	87,99	539,35	89,59	-1,106	0,284

Dies bedeutet, dass sich die Patienten in dieser Testung hinsichtlich des Gehirnvolumens nicht bedeutsam von den Kontrollprobanden unterscheiden.

5.9. Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse zwischen signifikanten Veränderungen der GS und den Verhaltenstests ergab keine signifikante Korrelation (Tabelle 25).

Tabelle 25. Korrelationsanalyse. Gyrus cinguli und Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Gesamtleistung), Gyrus cinguli und Spatial Span (SSP; Länge); Inferiörer Parietallappen (IPL) und räumliche Navigation (Triangle Completion Test; TCT; Geführt Gesamt), IPL und VLMT (Gesamtleistung); Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Serum und VLMT (Gesamtleistung); BDNF Serum und SSP (Länge), Serum BDNF und räumliche Navigation (TCT; Geführt Gesamt).

Region/Testung	Test	Cor	95% CI	t	df	p-Wert
Gyrus cinguli	VLMT	0,046	- 0,417; 0,490	0,191	17	0,851
Gyrus cinguli	SSP	- 0,413	- 0,845; 0,346	- 1,20	7	0,270
IPL	TCT	0,293	- 0,257; 0,700	1,107	13	0,288
IPL	VLMT	0,240	- 0,240; 0,626	1,020	17	0,322
BDNF	VLMT	- 0,336	- 0,703; 0,172	- 1,383	15	0,187
BDNF	SSP	0,381	- 0,379; 0,834	- 1,090	7	0,312
BDNF	TCT	0,375	- 0,194; 0,756	1,403	12	0,186

6. Diskussion

Der Schwerpunkt dieser Studie lag auf dem Vergleich der kognitiven, motorischen und sensorischen sowie strukturellen Messungen von MG-Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Mittels einer VBM wurden Volumenveränderungen der GS analysiert. Die im Folgenden berichteten Ergebnisse sind nicht mit dem family-wise error korrigiert, da korrigierte Analysen keine signifikanten Veränderungen zeigten. MG-Patienten wiesen signifikant geringere Volumina der GS im Gyrus cinguli, im inferioren Parietallappen und im Gyrus fusiformis auf. Darüber hinaus zeigten MG-Patienten, obwohl sie in einem kognitiven Screening-Test (MMST) normal abschnitten, signifikant niedrigere Ergebnisse im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (SSP, $p = 0,034$, $|d| = 1,466$) und im verbalen Lernen (VLMT, $p = 0,003$, $|d| = 1,468$) sowie in der nicht-visuellen, sensomotorisch abhängigen räumlichen Orientierung (TCT, Geführt, $p = 0,003$, $|d| = 1,200$). Im verbalen Langzeitgedächtnis und im vestibulär abhängigen räumlichen Gedächtnis wurden keine Defizite beobachtet.

6.1. Kognitive Defizite in MG-Patienten – generell

Vor allem bei Testungen der verbalen und räumlichen Funktionen beobachteten wir niedrigere Ergebnisse. Signifikante Verschlechterungen wurden in den Variablen „Gesamtleistung“ des VLMT und der Variable „Length“ im SSP des CANTAB ermittelt. Die Variable „Gesamtleistung“ untersucht das (Kurzzeit-)Gedächtnis, die Fähigkeit der verbalen Lernmaßnahmen und der Informationsverarbeitung. Die Variable „Length“ testet die Exekutivfunktionen sowie die visuell-räumliche Vorstellungsvermögen bzw. Gedächtnis. Auch Paul, Cohen, Gilchrist et al. (2000) wiesen eine signifikante Verschlechterung der Reaktionsgeschwindigkeit, der verbalen und visuellen Lernmaßnahmen und der Informationsverarbeitung der MG-Patient*innen nach. Dieses konnte zum Teil in dem SSP bestätigt werden. Die Spannenlänge der Patienten war signifikant schlechter als die Spannlänge der Kontrollprobanden. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Patienten und Kontrollprobanden nicht signifikant in der Anzahl der maximal korrekt wiedergegebenen Quadrate (Patienten $\bar{X} = 4,9$ und Kontrollprobanden $\bar{X} = 4,5$). Zudem fanden Paul, Cohen, Gilchrist et al. (2000) keinen Zusammenhang zwischen den kognitiven Ergebnissen und Stimmungsstörungen, der Krankheitsdauer oder der Medikamenteneinnahme. Diese Aussage steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie. Es wurde keine Korrelation zwischen den klinischen (Erkrankungsdauer, Therapie und Schwere der Symptome) und den funktionellen wie strukturellen Daten nachgewiesen.

Mao et al. (2015) stellten in ihrer Metaanalyse eine insgesamt kognitiv schlechtere Leistung der MG-Patient*innen fest. Sie gaben vor allem in den Bereichen verbales Lernen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis signifikante Verschlechterungen an. Da die Studie eine sehr hohe methodische und klinische Heterogenität besaß, sind die Ergebnisse zu hinterfragen. Auch im „Wechsler Memory Scale“ zeigten die MG-Patient*innen ein signifikant schlechteres

Gesamtergebnis (Drozdick et al., 2012). Weitere überprüften kognitiven Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate von Marra et al. (2009), da ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede in Testungen wie dem MMST, ZNS-Test, VLMT, RWT semantisch, FWT gefunden wurden. Auch Feldmann et al. (2005) zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung sowie der Intelligenz. Sie stellen die Hypothese auf, dass die berichteten schlechteren Messungen auf Schläfrigkeit im Tagesverlauf und Erschöpfbarkeit zurückzuführen sind. Wie auch Kaltsatou et al. (2015) wurden in dieser Studie bei der Auswertung der Depression-Fragebögen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die signifikant schlechteren Ergebnisse der Patient*innen bei der MMST-Messung von Iwasaki et al. (1990) konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. Auch in den Fragebögen zu Depression und Müdigkeit zeigten unsere MG-Patienten keinen signifikanten Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse zeigten, dass MG-Patienten in Bezug auf die Messung der Ansprechfrequenz, der Informationsverarbeitung und der meisten verbalen und visuellen Lernmaßnahmen signifikant schlechter abschnitten als ihre Kontrollpersonen. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich dagegen weder im Maß der Aufmerksamkeitsspanne noch in den Indices der Informationsretention.

Anhand der vorliegenden Daten konnten wir nicht feststellen, ob diese Defizite direkt durch MG-spezifische AAK oder indirekt durch somatosensorische Deprivation verursacht wurden. Es könnte jedoch spekuliert werden, dass kognitive Funktionen und damit verbundene Gehirnstrukturen, die auf somatosensorischen Input angewiesen sind (z. B. nicht-visuelle räumliche Orientierung), eher durch indirekte Effekte beeinflusst werden, während andere kognitive Defizite (z. B. verbales Gedächtnis) eher mit einem direkten Einfluss der AAK auf das cholinerge System zusammenhängen könnten.

Zusammenfassend konnten bei der vorliegenden Studie Differenzen in den kognitiven sowie motorischen und sensorischen Leistungen, insbesondere in der exekutiven Funktion, der Gedächtnisleistung und den Folgen des fehlenden sensomotorischen Einflusses, zwischen den Patienten mit MG sowie den gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden.

6.2. Kognitive Defizite in MG-Patienten – räumliche Orientierung

Auf der Grundlage unserer Hypothese der sensomotorischen Deprivation bei MG erwarten wir vor allem Defizite bei Funktionen, wie etwa der räumlichen Orientierung, die stark von ebendiesem Input abhängig sind. In Übereinstimmung mit unserer Vorhersage zeigten MG-Patienten signifikant reduzierte Ergebnisse in der somatosensorischen räumlichen Navigation, insbesondere in der Gehbedingung des TCT. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den räumlichen Navigationsfähigkeiten, die auf vestibulärem Input beruhen (Rollstuhlbedingung des TCT, Rotationsgedächtnisaufgabe), keine

Gruppenunterschiede (Rambold, 2017). Es kann also davon ausgegangen werden, dass die vestibuläre Funktion bei MG intakt ist.

6.3. Diskussion der MRT-Daten

Volumenveränderungen wurden in drei Bereichen (Gyrus cinguli, inferiorer Parietallappen und Gyrus fusiformis) analysiert, wobei jeweils das Volumen der Kontrollprobanden größer war als das der Patienten.

6.3.1. Gyrus cinguli

Zunächst wurden die signifikanten Veränderungen im Gyrus cinguli, auch cingulärer Cortex genannt, untersucht. Der Gyrus cinguli gehört funktionell zum limbischen System (Isaacson, 1980). Debaere et al. (2001) zeigten in ihrer funktionellen MRT-Studie, dass bei koordinativen Bewegungen der Extremitäten das Kleinhirn und der cinguläre motorische Kortex zusammen mit primären und assoziativen motorischen und sensorischen Regionen des Kortex aktiv sind. Aufgrund der Tatsache, dass MG-Patienten*innen durch die belastungsabhängigen Lähmungserscheinungen weniger koordinative Bewegungen durchführen können (Paul et al., 2001), lässt sich der gefundene Volumenunterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden im Gyrus cinguli erklären.

Der Papez-Neuronenkreis befindet sich anatomisch auch im Gyrus cinguli und somit im limbischen System. Dieser Neuronenkreis ist für das Abspeichern neuer Erinnerungsinhalte und die räumliche Orientierung mitverantwortlich (Shah et al., 2012). Das verringerte Volumen des Gyrus cinguli bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden könnte in Zusammenhang mit den signifikanten Unterschieden im VLMT gebracht werden. Die Patienten erzielten in der Variablen „Gesamtleistung“ eine signifikant schlechtere Leistung als die Kontrollprobanden. Diese Variable prüft in erster Linie das (Kurzzeit-)Gedächtnis, die Lern- und Abrufstrategien, die verbale Lernleistung und die Informationsverarbeitung der Patienten (Helmstaedter et al., 2001). Da wie oben beschrieben ein großer Teil dieser Gedächtnisleistung im Papez-Neuronenkreis und damit auch im Gyrus cinguli stattfindet, sind die signifikanten kognitiven Unterschiede mit den MRT-Volumenunterschieden zu erklären. Es wurde jedoch keine Korrelation zwischen Gehirnvolumen und Verhalten festgestellt. Eine mögliche Erklärung dafür könnte unsere geringe Stichprobengröße sein.

Wu et al. (2000) wiesen eine Verbindung zwischen Veränderungen in der Somatotopie und Veränderungen der Kortexregionen nach. Der posteriore cinguläre Kortex ist an der räumlichen Orientierung und der Gedächtnisfunktion beteiligt und somit von evaluativer Funktion. Der anteriore Part dagegen ist verantwortlich für Exekutivfunktionen und ist für skelett- und viszeromotorische Funktionen, Aufmerksamkeit, Schmerz und Emotionen von großer Bedeutung (Neafsey et al., 1993; Vogt et al., 1992). Auch wenn der anteriore und posteriore Bereich funktionell getrennt sind, sind diese sicherlich nicht unabhängig. Untersuchungen an verschiedenen Tiergruppen unterstützen diese

These (Baleyrier & Mauguier, 1980; Musil & Olson, 1993). Van Hoesen and Vogt (1993) beschrieben die Konnektivitätsmuster zwischen der anterioren Exekutivfunktion und der posterioren Evaluationsregion, demnach die anteriore durch die posteriore Region gesteuert werden kann. Diese Exekutivfunktion sowie das visuell-räumliche Vorstellungsvermögen bzw. Gedächtnis wurden mit der Variablen „Length“ des Untertests SSP in der Testbatterie CANTAB überprüft. Die Patienten erreichten ein signifikant schlechteres Ergebnis als die gesunden Kontrollprobanden. Dieses Ergebnis war mit dem im Vergleich erniedrigten Volumen im Gyrus cinguli der Patienten zu verbinden. Chen et al. (2010), Merkley et al. (2013) und Szeszko et al. (2000) bestätigten in ihren Studien die Annahme der schlechteren exekutiven Leistung in Verbindung mit einem erniedrigten Volumen des Gyrus cinguli. Im Gegensatz dazu konnte im FWT, der gleichfalls die Exekutivfunktionen prüft, kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Lange et al. (2005) untersuchten in ihrer Studie Patient*innen mit einem chronischen Erschöpfungssyndrom. Sie zeigten eine mögliche Korrelation zwischen der Volumenabnahme in der GS (auch im Gyrus cinguli) und der chronischen Fatigue und der damit verbundenen Bewegungsarmut. In dieser Arbeit wurden die Patienten und Kontrollprobanden auf ihre Freizeitgestaltung und -einschränkung (mithilfe des FIFI-K) sowie auf ihre subjektive Fatigue (mithilfe des BDI) befragt. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Einschätzung der Ermüdungs- und Erschöpfungsqualitäten zeigen. Die gefundene Volumenabnahme könnte auf eine erhöhte Ermüdbarkeit als zusätzlichen Faktor zurückgeführt werden.

6.3.2. Inferiorer Parietallappen

In Übereinstimmung mit der Annahme einer peripheren Deprivation fanden wir bei MG-Patienten signifikant kleinere Volumina der GS im inferioren Parietallappen. Die Funktion des Parietallappens ist entscheidend für die Kontrolle von Kraft und Haltung sowie für die Körperwahrnehmung und seiner Beziehung zum Außenraum (das Führen von Bewegungen, einschließlich der Augenbewegungen, zu externen Objekten) (Freund, 2003). Auch ist er ein wichtiger Bestandteil des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Dieses besteht aus zwei Hauptkomponenten: zum einen einen phonologischen Speicher, in dem auditorisch-verbale Informationen kurzzeitig gespeichert werden. Zum anderen aus einem artikulatorischen Probenprozess, mit dem diese Informationen aktualisiert und somit länger im Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden können (Baddeley, 2000). Der inferiore Parietallappen unterstützt phonologische Kodierungs-, Rekodierungs- sowie Speicherungsprozesse. Diese Prozesse sind von zentraler Bedeutung bei einer Vielzahl von Sprachaufgaben (Chen & Desmond, 2005; Ravizza et al., 2004). Baldo and Dronkers (2006) wiesen bei Patient*innen mit fokalen Läsionen im inferioren Parietallappen eine signifikant schlechtere Leistung der Spannen-, Reim- und Wiederholungsaufgaben nach. Die Patient*innen zeigten somit ein phonologisches Speicherdefizit. Auch Awh et al. (1995) kamen zu dem Schluss, dass sich im BA40 (Teil des inferioren Parietallappen) der phonologische

Arbeitsspeicher befindet. Awh et al. testeten gesunde Proband*innen mit zwei verbalen Arbeitsgedächtnisaufgaben. Sie fanden unter anderem eine Volumenvergrößerung des BA40 und wiesen diesem Areal das phonologische Arbeitsgedächtnis zu. In dieser Studie zeigten die Patienten ein signifikant schlechteres Ergebnis in der Variablen „Gesamtleistung“ des VLMT. Diese prüft das (Kurzzeit-)Gedächtnis, die Lern- und Abrufstrategien sowie die verbale Lernleistung und die Informationsverarbeitung der Patient*innen (Helmstaedter et al., 2001). Somit lässt sich annehmen, dass die Volumenverminderung im BA40 mit der signifikant verschlechterten verbalen Lernleistung der Patienten zu assoziieren ist.

Die Volumenunterschiede im inferioren Parietallappen liegen an der Grenze der BA39/BA40. Diese Areale werden unter anderem mit den sensorischen Projektionszentren in Verbindung gebracht (Whitlock, 2017). Die Hypothese, dass die MG-Patienten durch fehlenden sensomotorischen Input benachteiligt sind und sie Nachfolgen im zentralen Nervensystem haben, lässt sich aufgrund der VBM-Ergebnisse annehmen. Die MG-Patienten wiesen in diesem Bereich eine signifikante Volumenverminderung im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf. Der Parietallappen ist außerdem wichtig für das zielgerichtete motorische Verhalten (Freund, 2001). Auch zeigten die Patienten ein signifikant schlechteres Ergebnis in den geführten TCT Wiederholungen zu Fuß. Die geführte Messung des TCT beruht auf dem sensomotorischen und somatosensorischen Input der Probanden während der Testung. Das Ergebnis lässt auf eine verminderte sensomotorische und somatosensorische Funktion der MG-Patienten schließen. Somit kann eine direkte Verbindung zwischen den gezeigten Volumenverminderungen und den signifikant schlechteren Ergebnissen der Patienten gezeigt werden. Dies unterstützt die Hypothese, dass der (krankheitsbedingt) verminderte sensomotorische und somatosensorische Input zu einer strukturellen Volumenabnahme der GS bei MG-Patient*innen führen kann.

Im Gegensatz dazu waren die im Rollstuhl gefahrenen Wiederholungen, die auf dem vestibulären System beruhen, nicht signifikant unterschiedlich. Daraus könnte gefolgert werden, dass das vestibuläre System während der Durchführung der Rollstuhl-Wiederholungen normgerecht funktioniert. Dafür spricht auch, dass im RM, der das vestibuläre System untersucht, keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden wurden. Dagegen aber waren die sensomotorischen Fähigkeiten der Patienten in den geführten Wiederholungen, im Vergleich zu den Fähigkeiten der Kontrollprobanden eingeschränkt, so dass sie ein schlechteres Ergebnis als die Kontrollprobanden erzielten. Das schlechtere Ergebnis könnte auf die krankheitsbedingte sensomotorische Eingeschränktheit zurückgeführt werden (Leon-Sarmiento et al., 2016). Dies würde mit den VBM-Ergebnissen im inferioren posterioren Parietallappen korrelieren.

Daher kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Volumenverringerung im inferioren Parietallappen bei unseren MG-Patienten sowohl zu einer beeinträchtigten verbalen Lernleistung als auch zu Defiziten bei der somatosensorisch abhängigen räumlichen Orientierung führte.

6.3.3. Gyrus fusiformis

Der Gyrus fusiformis liegt im Temporallappen, im BA19. Dieser Gyrus ist vor allem für die Erkennung von Gesichtern, für das Lesen und die Wahrnehmung von Objekten wichtig (Bar et al., 2001; Kassuba et al., 2011; Sadato et al., 2004; Weiner & Zilles, 2016). Bei einer Störung des Gyrus fusiformis können Gesichter, darunter auch bereits bekannte, nicht mehr erkannt werden. Dies wird als Prosopagnosie bezeichnet (Weiner & Zilles, 2016). In früheren Studien zeigten Probanden, die die Braille-Schrift lernten, eine Volumenzunahme im Gyrus fusiformis (Debowska et al., 2016). Der erhöhte sensorische Input bei Debowska et al. und die nachgewiesene Volumenzunahme sprechen für die in dieser Studie beobachtete Volumenabnahme bei erniedrigtem sensorischem Input. Diese Ergebnisse sind kongruent zu Studien, in welchen Probanden Morsezeichen decodierten (Schlaffke et al., 2015), blinde sowie sehende Probanden passive taktile Aufgaben ausübten (Sadato et al., 2002) und blinde Probanden verbale Gedächtnisaufgaben lösten sowie die Braille-Schrift lasen (Amedi et al., 2003). Diese Studien zur multisensorischen Objektwahrnehmung und zum taktilen Erkennen sprechen für eine Beteiligung und Umgestaltung des somatosensorischen Signalwegs und der multimodalen Gehirnregionen. Die gefundene Veränderung im Gyrus fusiformis (größeres Volumen bei den Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten) in dieser Studie könnte somit auf den fehlenden somatosensorischen Input der MG-Patienten zurückgeführt werden.

6.4. Diskussion der klinischen Daten

Die Auswertung der klinischen Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Muskelkraft, Sehnenreflexen und Pallästhesie. Insbesondere die fehlenden Unterschiede in der Muskelkraft weisen auf eine ausreichende medikamentöse Behandlung mit Cholinesterasehemmern hin. Die neuromuskuläre Ermüdung wurde in dieser Studie jedoch nicht primär untersucht. In nachfolgenden Studien wäre eine detaillierte Messung derer interessant. Pallästhesie und ENG-Messungen schlossen eine periphere Neuropathie aus, die aufgrund einer ähnlichen klinischen Manifestation die Ergebnisse verfälscht hätte können. Ein MG-Patient, der nicht analog zu den anderen zehn Probanden das bestmögliche Ergebnis, lag mit seiner Erkrankungsdauer und seiner Therapie im Durchschnitt der Stichprobe dieser Studie. Die Auswertung der Pallästhesie ergab keinen signifikanten Unterschied unter den Patienten. Alle elf Patienten erzielten das bestmögliche Ergebnis der Pallästhesie-Skala. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten somit keinen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer oder der Medikamenteneinnahme und den Ergebnissen der kognitiven sowie motorischen und sensorischen Testung. Diese Aussage steht in Einklang mit jenen von Paul, Cohen, Gilchrist et al. (2000). Sie wiesen gleichermaßen milde, aber signifikante Verschlechterungen der Patient*innen in ihren

kognitiven Messungen nach. Diese standen jedoch darüber hinaus nicht in Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer oder der Prednisolon-Einnahme sowie der Stimmungen der Patient*innen. Eine ähnliche Einschätzung teilt auch Blum et al. (2015). Sie zeigten signifikant schlechtere kognitive Ergebnisse der MG-Patient*innen im Vergleich zu der gesunden Kontrollproband*innengruppe sowie keinen Zusammenhang zu der Medikamentengabe, der Erkrankungsdauer und der Stimmungslage. Auf Ebene der neuromuskulären Ermüdbarkeit zeigten Wolfsegger et al. (2011) Ergebnisse, die im Widerspruch zu den Erkenntnissen dieser Studie stehen. Sie zeigten bei therapierten MG-Patient*innen eine erhöhte neuromuskuläre Ermüdung. Die neuromuskuläre Ermüdung wurde in dieser Studie nicht vorrangig untersucht. Bei nachfolgenden Studien biete es sich an auf diese Aspekte einen Fokus zu legen.

6.5. Diskussion der BDNF-Spiegel

BDNF ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung des zentralen Nervensystems (Brigadski & Leßmann, 2020; Huang & Reichardt, 2001; Klein, 1994). Bei zahlreichen Krankheiten, darunter Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder entzündliche Erkrankungen wie Asthma bronchiale, wurden Veränderungen der BDNF-Konzentration im Gewebe und Blut beschrieben (Jiang et al., 2019; Ng et al., 2019; Prakash & Martin, 2014; Tapia-Arancibia et al., 2008). Unsere Ergebnisse zeigten signifikant höhere BDNF-Serumspiegel bei MG-Patienten. Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den BDNF-Spiegeln und der Dauer der MG-Erkrankung festgestellt.

Das cholinerge System ist eng mit der neuronalen Reifung, der Plastizität, der Axonführung, der Regulation von Genexpressionen und dem Zellüberleben verbunden (Abreu-Villaça et al., 2011; Knipper et al., 1994). Ebenso wurde die Erhöhung des BDNF-Spiegels unter Therapie mit direkten und indirekten Parasympathomimetika, die auf das cholinerge System einwirken, in etlichen Studien belegt. Schon da Penha Berzaghi et al. zeigten 1993 eine Erhöhung des BDNF-Spiegels unter der Therapie mit direkten Parasympathomimetika (Pilocarpin). Sie wiesen in Ratten erhöhte BDNF-Werte im Hippocampus nach. Auch das indirekte Parasympathomimetikum Huperizin A erhöhte die BDNF-Spiegel bei stetiger Gabe im Hippocampus (Li et al., 2012; Wang et al., 2006). Einen ähnlichen Effekt zeigten Kotani et al. (2006). Sie wiesen nach, dass die Behandlung mit dem indirekten Parasympathomimetikum Donepezil die Phosphorylierung von CREB (cAMP-Response-Element-Bindungsprotein), welches eine wichtige Upstream-Signalisierung von BDNF darstellt, erhöht. Auch Leyhe et al. (2008) zeigten unter der Therapie mit Donepezil einen signifikanten Anstieg des BDNF-Serumspiegels. Die Patienten in dieser Studie wurden gleichermaßen mit Parasympathomimetika behandelt und zeigten einen signifikant erhöhten BDNF-Serumspiegel im Vergleich zu den nicht therapierten gesunden Kontrollprobanden.

Molin et al. (2017) zeigten in ihrer Studie fast vierfach erhöhte BDNF-Spiegel bei den LOMG im Vergleich zur EOMG. Sie führten diesen Anstieg auf die Unterschiede des Thymusparenchyms bei EOMG und LOMG zurück. Die LOMG wird derzeit in der Literatur mit einem Erkrankungsalter zwischen 45-70 Jahren definiert (Alkhawajah & Oger, 2013; de Meel, Robert H P et al., 2015; Zivković et al., 2012). In unserer Studie war der jüngste Patient bei der Testung 54 Jahre alt, mit einer Krankheitsdauer von 35 Monaten. Den aktuellen Definitionen zufolge haben die Patienten dieser Studie eine LOMG. Pro-inflammatorische Zytokine reduzieren die BDNF-Genexpression (Calabrese et al., 2014). Da LOMG mit weniger Entzündung als EOMG assoziiert ist, könnte auch dies ein möglicher Zusammenhang sein. Außerdem spielt BDNF eine sehr wichtige Rolle für das Langzeitgedächtnis (Lu et al., 2008). Andere Studien zeigten bereits schlechtere Leistungen von MG-Patienten bei logischen, räumlichen und visuellen Aufgaben (Bohbot et al., 1997). Dies wurde auf eine möglicherweise gestörte cholinerge Signalübertragung im ZNS zurückgeführt. Diese verminderte BDNF-Expression könnte die kognitiven Defizite der Patienten dieser Studie erklären.

6.6. Stärken und Schwächen der Studie

Diese Studie ist eine der ersten, die die strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen bei der MG untersucht. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden Studien veröffentlicht, die jeweils nur einen Teilaspekt des Themas beleuchteten. Die Aufmerksamkeit vergangener Arbeiten lag strukturell ausschließlich auf Läsionen und Demyelinisierungen. Mit den Testungen in dem Bereich Kognition, Motorik, MRT (VBM und Volumenanalyse) und Klinik (Pallästhesie und Kraftgrade) wurde das Krankheitsbild MG detailliert ausgewertet. Die MRT-Untersuchung konnte durch die Software SPM12 auf verschiedenen Ebenen analysiert werden. Vor allem auf die umfangreiche kognitive Testbatterie, mit der möglichst viele Aspekte der kognitiven Funktionen abgedeckt und untersucht werden sollten, wurde ein Augenmerk gelegt. Diese Arbeit erhebt jedoch nicht den Anspruch, alle Teilaspekte der Kognition zu behandeln, da vor allem die Dauer und Anzahl an Untersuchungen die Testbereitschaft der Probanden überschreiten würde. Ermüdungserscheinungen hätten die Ergebnisse verfälscht. Die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse können dazu beitragen, Krankheitsbilder mit Einfluss auf das Gehirn besser zu verstehen und Diagnose und Therapiemöglichkeiten weiterzuentwickeln.

Zudem ist hervorzuheben, dass die gesamte Probandengruppe, sowohl Patienten als auch gematchte Kontrollprobanden, sehr homogen war. Diese Einheitlichkeit bezieht sich nicht nur auf das Alter der Probanden, sondern auch auf die Bildungsjahre und das Geschlecht. Die gemessene Probandengruppe entspricht dem zweiten Häufigkeitsgipfel der Erkrankung (männlich zwischen 60-80 Jahren). Aufgrund dieser Homogenität ist auf eine hohe interne Validität und eine hohe Vergleichbarkeit sowie ein Ausschluss von systematischen Fehlervariablen zu schließen. Damit können valide Rückschlüsse auf

die Ursächlichkeit der Krankheit für die Symptome geschlossen werden. Die externe Validität dagegen ist geringer.

Als Schwäche dieser Studie ist die kleine gemessene Stichprobe zu nennen. Diese war vor allem durch die Aussortierung der Studien-MRT-Tauglichkeit und durch die vergleichsweise geringe Prävalenz der Krankheit bedingt. Mit aktuell weiterlaufenden Messungen wird diese Problematik aber an Bedeutung verlieren. Auch die rein männliche Stichprobe ist als Schwäche anzusehen.

Zudem tritt die Ermüdbarkeit der Probanden während der Messung in Erscheinung. Mit kleinen Pausen und einem abwechslungsreichen Ablauf wurde versucht, diese Ermüdung gering zu halten. Es darf dabei aber nicht vernachlässigt werden, dass die durch das Krankheitsbild MG bereits bestehende schnellere Ermüdbarkeit möglicherweise weiter verstärkt wurde. Ein Einfluss auf die Ergebnisse (auch die der Kontrollprobanden) ist daher nicht auszuschließen. Auch der Besinger-Score fehlt für eine verbesserte Vergleichbarkeit.

Zum Zeitpunkt der MRT-Daten Auswertung gab es keine standardisierten und einheitlichen Vorlagen (Wahl der Clustergröße und des Glättungswerts). Damit konnten die Ergebnisse nicht nach festen Vorgaben ausgewertet werden. Es sollte festgehalten werden, dass die Kopfspule des MRTs im Laufe der Messungen ausgewechselt wurde und die MRT-Daten nur unkorrigiert signifikant waren.

6.7. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse bieten einen ersten umfassenderen Einblick in die strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns bei MG-Patient*innen. Damit wurde ein neuer Forschungszweig aufgewiesen, der die Grundlage für weitere Studien sein kann.

Da es sich hier um eine Querschnittstudie handelt, wäre es in Zukunft von Interesse, eine Langzeitstudie zu konzipieren. In dieser könnten die Veränderungen im Gehirnvolumen genauer betrachtet werden. Zum einen könnte dies durch regelmäßige Messungen der Patient*innen und zum anderen durch vordefinierte Bereiche von hohem Interesse (region of interest) erreicht werden. Damit könnte bewertet werden, ob die anatomischen Veränderungen Ursache oder Folge der Krankheit sind. Zudem könnte die Auswahl der kognitiven Testungen optimiert und verfeinert werden, um auch subtilere kognitive Veränderungen festzustellen. Auch könnten die Krankheitsdauer und die spezifischen sich verändernden Symptome über eine lange Zeitspanne erfragt und eine umfassendere klinische Untersuchung durchgeführt werden. Eine größere Stichprobe könnte neue, bisher unbekannte Ergebnisse liefern und die hier aufgeführten Ergebnisse fundieren. Zudem könnte auch der Liquor untersucht werden, um die Wirkung der AAK im ZNS zu erforschen.

Mit den Erkenntnissen der vorheriger Forschung sowie dieser Studie könnten protektive Therapiemöglichkeiten weiterentwickelt werden: zum einen z.B. durch die protektive Wirkung der

motorisch, sensorisch und kognitiven Tätigkeiten wie Tanzen und zum anderen die detaillierte Erforschung der möglichen zentralen Beteiligung der spezifischen MG-AK.

Die Frage, inwiefern das zentrale cholinerge System von der MG-Erkrankung betroffen ist, konnte zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden. Zusammenfassend konnten bei der vorliegenden Studie Differenzen in den kognitiven sowie den motorischen und sensorischen Leistungen, insbesondere in der exekutiven Funktion, der Gedächtnisleitung und den Folgen des fehlenden sensomotorischen Einflusses, zwischen den Patient*innen mit MG sowie den gesunden Kontrollproband*innen gezeigt werden. Allerdings konnten in dieser Studie nicht die direkte Konsequenz einer möglichen zentralen Beteiligung beleuchtet werden. Es wurden erstmals Ergebnisse in diesem neuen Forschungszweig erbracht und damit die Grundlage geschaffen, auf dem entwickelten Ansätzen und Resultaten aufzubauen.

7. Zusammenfassung

Bei der chronisch peripheren Autoimmunerkrankung MG ist die neuromuskuläre Übertragung gestört (Gilhus et al., 2019). Aktuell werden zudem kognitive Defizite beschrieben. Der genaue Pathomechanismus, die vermuteten Veränderungen der Neuroplastizität und die Implikationen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt (Kaltsatou et al., 2015). Zwei mögliche Mechanismen, die zu kognitiven Dysfunktionen führen könnten, werden diskutiert: einerseits die möglichen zentralen cholinergen Effekte der MG-AAk und andererseits die Effekte der somatosensorischen Deprivation (Müller et al., 2017; Tucker et al., 1988).

Im Rahmen dieser Studie wurden elf MG-Patienten sowie elf gepaarte gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Teilnehmer absolvierten vier Fragebögen sowie neun kognitive, vier motorische, sensorische und Orientierungs- sowie drei klinische Messungen. Zudem wurden mittels einer VBM Volumenberechnungen der GS durchgeführt.

Die kognitiven Daten zeigten signifikante Gruppenunterschiede im VLMT ($p = 0,003$, $|d| = 1,468$) sowie im Untertest SSP der CANTAB ($p = 0,034$, $|d| = 1,466$). Die motorischen und sensorischen Daten wiesen signifikante Gruppenunterschiede im TCT auf ($p = 0,003$, $|d| = 1,200$). Da diese Messung auf dem sensomotorischen Input beruht (Dordevic et al., 2017), kann dieses Ergebnis auf den krankheitsbedingt verminderten sensomotorischen Informationsfluss bei MG-Patienten zurückgeführt werden. Die signifikant erniedrigten BDNF-Serumspiegel der Patienten ($p = 0,001$, $|d| = 2,040$) lassen sich auf die Therapie mit Parasympathomimetika zurückführen (Knipper et al., 1994). Bei unkorrigierten Analysen konnten geringere Gehirnvolumina der MG-Patienten im Gyrus cinguli, im inferioren Parietallappen und im Gyrus fusiformis festgestellt werden. Diese Ergebnisse sprechen für strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei MG-Patienten. Die Volumenunterschiede im inferioren Parietallappen könnten mit den signifikanten Gruppenunterschieden in der somatosensorisch abhängigen räumlichen Orientierung korrelieren, wie auch die Volumenunterschiede im Gyrus cinguli und Gyrus fusiformis mit den kognitiven Defiziten in Exekutiv- und Gedächtnisfunktionen korrelieren könnten (Baldo & Dronkers, 2006; Freund, 2001; Marra et al., 2009; Paul, Cohen, Gilchrist et al., 2000).

Die vorliegenden Ergebnisse wiesen erstmalig die Veränderungen der GS bei MG-Erkrankungen mittels einer VBM nach. Da es sich hier um eine Querschnittstudie handelt, ist der Aufbau einer Langzeitstudie relevant, um erweiterte Erkenntnisse zu Volumenveränderungen im Gehirn zu generieren.

8. Literaturverzeichnis

- Abreu-Villaça, Y., Filgueiras, C. C., & Manhães, A. C. (2011). Developmental aspects of the cholinergic system. *Behavioural Brain Research*, *221*(2), 367–378. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.049>
- Alkhawajah, N. M., & Oger, J. (2013). Late-onset myasthenia gravis: A review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle & Nerve*, *48*(5), 705–710. <https://doi.org/10.1002/mus.23964>
- Alvarez, X. A., Alvarez, I., Iglesias, O., Crespo, I., Figueroa, J., Aleixandre, M., Linares, C., Granizo, E., Garcia-Fantini, M., Marey, J., Masliah, E., Winter, S., Muresanu, D., & Moessler, H. (2016). Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(6), pyw024. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw024>
- Amedi, A., Raz, N., Pianka, P., Malach, R., & Zohary, E. (2003). Early 'visual' cortex activation correlates with superior verbal memory performance in the blind. *Nature Neuroscience*, *6*(7), 758–766. <https://doi.org/10.1038/nn1072>
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange. (2001). *RWT - Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. <https://www.testzentrale.de/shop/regensburger-wortfluessigkeits-test.html>
- Ashburner, J., & Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. *NeuroImage*, *6*(3), 209–217. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0290>
- Awh, E., Smith, E., & Jonides, J. (1995). Human Rehearsal Processes and the Frontal Lobes: PET Evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *769*(1), 97–118. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb38134.x>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Baldo, J. V., & Dronkers, N. F. (2006). The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology*, *20*(5), 529–538. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.5.529>
- Baleydier, C., & Mauguiere, F. (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain*, *103*(3), 525–554. <https://doi.org/10.1093/brain/103.3.525>
- Baller, K.-B. (2000). Die Untersuchung der Wirbelsäule in der Sportmedizin: Teil 2. *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin*, *51*(1), 34. https://www.germanjournalsportsmedicine.com/fileadmin/content/archiv2000/heft01/ort_0100.pdf

- Bar, M., Tootell, R. B.H., Schacter, D. L., Greve, D. N., Fischl, B., Mendola, J. D., Rosen, B. R., & Dale, A. M. (2001). Cortical Mechanisms Specific to Explicit Visual Object Recognition. *Neuron*, 29(2), 529–535. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00224-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00224-0)
- Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, 1(5), 549–553.
- Barnett, C., Bril, V., Kapral, M., Kulkarni, A., & Davis, A. M. (2016). Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. *Neurology*, 87(9), 879–886. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002971>
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT): nach J. R. Stroop* (1st ed.). Verlag für Psychologie; Dr. C. J. Hogrefe.
- Bergonzi, P., Mazza, S., Mennuni, G., Morante, M., Sollazzo, D., & Scoppetta, C. (1981). Central nervous system involvement in Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 377(1 Myasthenia Gr), 810–811. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1981.tb33780.x>
- Blaes, F. (2018). Diagnostik der Myasthenia gravis [Diagnosis of Myasthenia gravis]. *Aktuelle Neurologie*, 45(04), 249–252. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122598>
- Blum, S., Lee, D., Gillis, D., McEniery, D. F., Reddel, S., & McCombe, P. (2015). Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 22(7), 1164–1169. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>
- Bohbot, V. D., Jech, R., Bures, J., Nadel, L., & Růžicka, E. (1997). Spatial and nonspatial memory involvement in myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 244(8), 529–532. <https://doi.org/10.1007/s004150050139>
- Bramham, C. R., & Messaoudi, E. (2005). Bdnf function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 76(2), 99–125. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.003>
- Brigadski, T., & Leßmann, V. (2020). The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*, 382(1), 15–45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>
- Burns, T. M., Grouse, C. K., Wolfe, G. I., Conaway, M. R., & Sanders, D. B. (2011). The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 43(1), 14–18. <https://doi.org/10.1002/mus.21883>

- Calabrese, F., Rossetti, A. C., Racagni, G., Gass, P., Riva, M. A., & Molteni, R. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 430. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00430>
- Cambridge Cognition Ltd. (2020a, March 4). *One Touch Stockings of Cambridge (OTS): Cambridge Cognition*. <https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/executive-function/one-touch-stockings-of-cambridge-ots/>
- Cambridge Cognition Ltd. (2020b, March 4). *Spatial Span (SSP): Cambridge Cognition*. <https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/executive-function/spatial-span-ssp/>
- Castrén, E. (2014). Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *220*, 461–479. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_17
- Chau, W., & McIntosh, A. R. (2005). The Talairach coordinate of a point in the MNI space: How to interpret it. *NeuroImage*, *25*(2), 408–416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.007>
- Chen, S. A., & Desmond, J. E. (2005). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage*, *24*(2), 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.032>
- Chen, W., Meng, Q., & Zhang, L. (2010). Influence of myasthenia gravis on executive function. *Journal of Clinical Neurology*(05). http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-LCSJ201005015.htm
- Cibis, W. (04.2016). *Kraftgrad*. Grundlagenfächer der Medizin. <https://www.pschyrembel.de/Kraftgrad/S02WL>
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(20). <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Compston, D. A., Vincent, A., Newsom-Davis, J., & Batchelor, J. R. (1980). Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain*, *103*(3), 579–601. <https://doi.org/10.1093/brain/103.3.579>
- Craig, M., Dewar, M., Harris, M. A., Della Sala, S., & Wolbers, T. (2016). Wakeful rest promotes the integration of spatial memories into accurate cognitive maps. *Hippocampus*, *26*(2), 185–193. <https://doi.org/10.1002/hipo.22502>
- da Penha Berzaghi, M., Cooper, J., Castren, E., Zafra, F., Sofroniew, M., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1993). Cholinergic regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth

- factor (NGF) but not neurotrophin-3 (NT-3) mRNA levels in the developing rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *13*(9), 3818–3826. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03818.1993>
- de Meel, Robert H P, Lipka, A. F., van Zwet, E. W., Niks, E. H., & Verschuuren, Jan J G M (2015). Prognostic factors for exacerbations and emergency treatments in myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*, *282*, 123–125. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.03.018>
- de Sousa Fernandes, Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plasticity*, *2020*, 8856621. <https://doi.org/10.1155/2020/8856621>
- Debaere, F., Swinnen, S. P., Béatse, E., Sunaert, S., van Hecke, P., & Duysens, J. (2001). Brain Areas Involved in Interlimb Coordination: A Distributed Network. *NeuroImage*, *14*(5), 947–958. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0892>
- Debowska, W., Wolak, T., Nowicka, A., Kozak, A., Szwed, M., & Kossut, M. (2016). Functional and Structural Neuroplasticity Induced by Short-Term Tactile Training Based on Braille Reading. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 460. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00460>
- Dordevic, M., Hökelmann, A., Müller, P., Rehfeld, K., & Müller, N. G. (2017). Improvements in Orientation and Balancing Abilities in Response to One Month of Intensive Slackline-Training. A Randomized Controlled Feasibility Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 55. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00055>
- Dordevic, M., Schrader, R., Taubert, M., Müller, P., Hökelmann, A., & Müller, N. G. (2018). Vestibulo-Hippocampal Function Is Enhanced and Brain Structure Altered in Professional Ballet Dancers. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *12*, 50. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00050>
- Drachman, D. B. (1994). Myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine*, *330*(25), 1797–1810. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406233302507>
- Draganski, B., Moser, T., Lummel, N., Gänssbauer, S., Bogdahn, U., Haas, F., & May, A. (2006). Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *NeuroImage*, *31*(3), 951–957. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.018>
- Drozdzick, L. W., Wahlstrom, D., Zhu, J., & Weiss, L. G. (2012). The Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition and the Wechsler Memory Scale - Fourth Edition. *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues*, Article 978-1-60918-995-2, 197–223.

- Edelmann, E., Lessmann, V., & Brigadski, T. (2014). Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, *76 Pt C*, 610–627. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.043>
- Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W., & Taub, E. (1994). Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, *5*(18), 2593–2597. <https://doi.org/10.1097/00001756-199412000-00047>
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science (New York, N.Y.)*, *270*(5234), 305–307. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.305>
- Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., Macko, R., Marquez, D. X., Petruzzello, S. J., & Powell, K. E. (2019). Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(6), 1242–1251. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology*, *48*(1), 649–684. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.649>
- Farrugia, M. E., Robson, M. D., Clover, L., Anslow, P., Newsom-Davis, J., Kennett, R., Hilton-Jones, D., Matthews, P. M., & Vincent, A. (2006). MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain*, *129*(6), 1481–1492. <https://doi.org/10.1093/brain/awl095>
- Feldmann, R., Kiefer, R., Wiegard, U., Evers, S., & Weglage, J. (2005). Intelligenz, Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei Patienten mit Myasthenia gravis. *Der Nervenarzt*, *76*(8), 960–966. <https://doi.org/10.1007/s00115-005-1877-x>
- Fitzthum, K. (2015). *Lebensqualität bei Myasthenia gravis*. <https://doi.org/10.17169/REFUBIUM-11102>
- Freund, H.-J. (2001). The Parietal Lobe as a Sensorimotor Interface: A Perspective from Clinical and Neuroimaging Data. *NeuroImage*, *14*(1), S142-S146. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0863>
- Freund, H.-J. (2003). Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. *Advances in Neurology*, *93*, 179–193.
- Fujimura, H., Altar, C., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J.-i., Sun, B., & Tandon, N. (2002). Brain-derived Neurotrophic Factor Is Stored in Human Platelets and Released by

- Agonist Stimulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 87(04), 728–734.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1613072>
- Gejl, A. K., Enevold, C., Bugge, A., Andersen, M. S., Nielsen, C. H., & Andersen, L. B. (2019). Associations between serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and influence of storage time and centrifugation strategy. *Scientific Reports*, 9(1), 9655. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45976-5>
- Giannopoulou, I., Pagida, M. A., Briana, D. D., & Panayotacopoulou, M. T. (2018). Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*, 17(1), 25–32. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7>
- Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. J. G. M. (2019). Myasthenia gravis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
- Gómez-Palacio-Schjetnan, A., & Escobar, M. L. (2013). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 15, 117–136. https://doi.org/10.1007/7854_2012_231
- Gottmann, K., Mittmann, T., & Lessmann, V. (2009). BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Experimental Brain Research*, 199(3), 203–234. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1994-z>
- Grace, J., Mendelsohn, A., & Friedman, J. H. (2007). A comparison of fatigue measures in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(7), 443–445. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.09.001>
- Grehl, H., Reinhardt, F., & Erbguth, F. (2016). *Checkliste Neurologie* (6., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage). *Checklisten der aktuellen Medizin*. Georg Thieme Verlag.
- Hamed, S. A. (2012). Comorbid nervous system manifestations and disorders with myasthenia gravis: Evidences and possible mechanisms. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 3(1). <http://www.jneuro.com/neurology-neuroscience/comorbid-nervous-system-manifestations-and-disorders-with-myasthenia-gravis-evidences-and-possible-mechanisms.pdf>
- Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J. L., Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B., Dietel, M., Kasper, D. L., Fauci, A. S., & Harrison, T. R. (Eds.). (2016). *Harrisons Innere Medizin* (19. Auflage). McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI): Testhandbuch Zweite, überarbeitete Auflage* (2nd ed.). Verlag Hans Huber.

- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2009). *BDI II - Beck Depressions-Inventar: Revision*.
<https://www.testzentrale.de/shop/beck-depressions-inventar.html>
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior: A neuropsychological theory. *Science Education*,
 34(5), 336–337. <https://doi.org/10.1002/sce.37303405110>
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: Manual*
 (No. 0422502).
- Hemmerich, W. (2020). *Ausreißer*. StatistikGuru. <https://statistikguru.de/spss/einfaktorielle-anova/ausreisser-2.html>
- Hennigan, A., Callaghan, C. K., Kealy, J., Rouine, J., & Kelly, A. M. (2009). Deficits in LTP and recognition memory in the genetically hypertensive rat are associated with decreased expression of neurotrophic factors and their receptors in the dentate gyrus. *Behavioural Brain Research*,
 197(2), 371–377. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.037>
- Hilger, E., & Kasper, S. (2002). Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal Für Neurologie, Neurochirurgie Und Psychatrie*(4), 19.
<https://scilogs.spektrum.de/wblogs/gallery/51/Strooptest.gif>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677–736.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Hughes, B. W., Moro De Casillas, M. L., & Kaminski, H. J. (2004). Pathophysiology of myasthenia gravis. *Seminars in Neurology*, 24(1), 21–30. <https://doi.org/10.1055/s-2004-829585>
- Isaacson, R. L. (1980). A perspective for the interpretation of limbic system function. *Physiological Psychology*, 8(2), 183–188. <https://doi.org/10.3758/BF03332849>
- Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., Takamiya, K., & Shiojima, T. (1990). Cognitive Dysfunction in Myasthenia Gravis. *International Journal of Neuroscience*, 54(1-2), 29–33.
<https://doi.org/10.3109/00207459008986619>
- J. Fray, P., W. Robbins, T., & J. Sahakian, B. (1996). Neuropsychiatric applications of CANTAB. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(4), 329–336.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199604\)11:4<329::AID-GPS453>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199604)11:4<329::AID-GPS453>3.0.CO;2-6)
- Jiang, N., Lv, J.-w., Wang, H.-x., Lu, C., Wang, Q., Xia, T.-j., Bao, Y., Li, S.-s., & Liu, X.-m. (2019). Dammarane saponins alleviates depression-like behaviours induced by chronic social defeat stress in mice through the promotion of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the

- hippocampus. *Brain Research Bulletin*, 153, 239–249.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.007>
- Jordan, B., Schweden, T. L. K., Mehl, T., Menge, U., & Zierz, S. (2017). Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, 56(3), 449–457. <https://doi.org/10.1002/mus.25540>
- Kaltsatou, A., Fotiou, D., Tsiptsios, D., & Orologas, A. (2015). Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis. *BBA Clinical*, 3, 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.04.003>
- Karege, F., Schwald, M., & Cisse, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*, 328(3), 261–264. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00529-3)
- Kassuba, T., Klinge, C., Hölig, C., Menz, M. M., Ptito, M., Röder, B., & Siebner, H. R. (2011). The left fusiform gyrus hosts trisensory representations of manipulable objects. *NeuroImage*, 56(3), 1566–1577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.032>
- Keene, K. R., van Vught, L., van de Velde, N. M., Ciggaar, I. A., Notting, I. C., Genders, S. W., Verschuuren, J. J. G. M., Tannemaat, M. R., Kan, H. E., & Beenakker, J.-W. M. (2021). The feasibility of quantitative MRI of extra-ocular muscles in myasthenia gravis and Graves' orbitopathy. *NMR in Biomedicine*, 34(1), e4407. <https://doi.org/10.1002/nbm.4407>
- Keeseey, J. C. (1999). Does myasthenia gravis affect the brain? *Journal of the Neurological Sciences*, 170(2), 77–89. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00205-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00205-1)
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493–495. <https://doi.org/10.1038/386493a0>
- Kessler, J., Denzler, P., & Markowitsch, H. J. (1990). *MMST: Mini-Mental-Status-Test*. Beltz. <https://portal.hogrefe.com/dorsch/mini-mental-status-test-mmst/>
- Keysers, C., Gazzola, V., Bastiaansen, J., den Boer, H., Bartels, A., & Spreen, M. (2009). *Voxel-based morphometry: The methods and the interpretation (SPM based)* [Harma Meffert Methodology meeting 14 april ppt download]. NeuroImaging Center - Social Brain lab; FPC Dr. S. van Mesdag; Department of Psychiatry, UMCG. <https://slideplayer.com/slide/8753910/>
- Klauschen, F. (2005). *Gehirnvolumenberechnung aus multispektralen MRT-Bildern* [Dissertation]. Universität zu Lübeck, Lübeck. <https://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss19.pdf>
- Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M., & Aznar, S. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species.

- The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 347–353.
<https://doi.org/10.1017/S1461145710000738>
- Klein, R. (1994). Role of neurotrophins in mouse neuronal development. *The FASEB Journal*, 8(10), 738–744. <https://doi.org/10.1096/fasebj.8.10.8050673>
- Knipper, M., da Penha Berzaghi, M., Blöchl, A., Breer, H., Thoenen, H., & Lindholm, D. (1994). Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus. *The European Journal of Neuroscience*, 6(4), 668–671. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00312.x>
- Kotani, S., Yamauchi, T., Teramoto, T., & Ogura, H. (2006). Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats. *Neuroscience*, 142(2), 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.035>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Kulkantrakorn, K., Sawanyawisuth, K., & Tiamkao, S. (2010). Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurological Sciences*, 31(5), 571–573. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0285-6>
- Lacadie, C. M., Fulbright, R. K., Rajeevan, N., Constable, R. T., & Papademetris, X. (2008). More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *NeuroImage*, 42(2), 717–725. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.240>
- Lange, F. P. de, Kalkman, J. S., Bleijenberg, G., Hagoort, P., van der Meer, Jos W.M., & Toni, I. (2005). Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *NeuroImage*, 26(3), 777–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.037>
- Langmann, A., Lindner, S., Koch, M., & Diez, J. (2004). Okuläre Myasthenie: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung--eine Übersicht [Ocular myasthenia: a diagnostic and management challenge--a review]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 221(2), 77–86. <https://doi.org/10.1055/s-2004-812718>
- Laschkowski, W., Dichtler, O., Flessa, R., Käsdorf, M., Tharandt, K., & Walden, K. (2010). *Arbeitsmaterialien zum HAWIK-IV*. Essener Lerntherapie. https://essener-lerntherapie.de/wp-content/uploads/2015/10/HAWIK-IV_IQ.pdf

- Lee, B.-H., Kim, H., Park, S.-H., & Kim, Y.-K. (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders, 101*(1-3), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.005>
- Lefvert, A., Bergström, K., Matell, G., Osterman, P. O., & Pirskanen, R. (1978). Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: Clinical usefulness and pathogenetic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 41*(5), 394–403. <https://doi.org/10.1136/jnnp.41.5.394>
- Lefvert, A., & Pirskanen, R. (1977). Acetylcholine-receptor antibodies in cerebrospinalfluid of patients with Myasthenia Gravis. *The Lancet, 310*(8033), 351–352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91506-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91506-9)
- Leonardi, M., Raggi, A., Antozzi, C., Confalonieri, P., Maggi, L., Cornelio, F., & Mantegazza, R. (2010). The relationship between health, disability and quality of life in Myasthenia Gravis: results from an Italian study. *Journal of Neurology, 257*(1), 98–102. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5279-z>
- Leon-Sarmiento, F. E., Leon-Ariza, J. S., Prada, D., Leon-Ariza, D. S., & Rizzo-Sierra, C. V. (2016). Sensory aspects in myasthenia gravis: A translational approach. *Journal of the Neurological Sciences, 368*, 379–388. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.014>
- Lessmann, V., Gottmann, K., & Malsangio, M. (2003). Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology, 69*(5), 341–374. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00019-4](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00019-4)
- Lewis, S. W., Ron, M. A., & Newsom-Davis, J. (1989). Absence of central functional cholinergic deficits in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 52*(2), 258–261. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.2.258>
- Leyhe, T., Stransky, E., Eschweiler, G. W., Buchkremer, G., & Laske, C. (2008). Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 258*(2), 124–128. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0764-9>
- Li, C., Wang, T., Jiang, N., Yu, P., DU, Y., Ren, R., & Fu, F. (2012). Steady and fluctuant methods of inhibition of acetylcholinesterase differentially regulate neurotrophic factors in the hippocampus of juvenile mice. *Experimental and Therapeutic Medicine, 3*(2), 269–272. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.391>

- Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Updated overview on interplay between physical exercise, neurotrophins, and cognitive function in humans. *Journal of Sport and Health Science*, *9*(1), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.07.012>
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, *26*(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002>
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). Bdnf and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *220*, 223–250. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9
- Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). Bdnf: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*(3), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018>
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, *16*(12), 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/hipo.20233>
- Mao, Z., Yin, J., Lu, Z., & Hu, X. (2015). Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *18*(2), 131–137. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.156560>
- Marra, C., Marsili, F., Quaranta, D., & Evoli, A. (2009). Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients. *Muscle & Nerve*, *40*(6), 952–959. <https://doi.org/10.1002/mus.21478>
- Martínez-Lapiscina, E. H., Martínez De Lapiscina, E. H., Erro, M. E., Erro Aguirre, M. E., Ayuso, T., Ayuso Blanco, T., Jericó, I., & Jericó Pascual, I. (2012). Myasthenia gravis: Sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle & Nerve*, *46*(2), 174–180. <https://doi.org/10.1002/mus.23296>
- Marx, A. (1998). Immunpathologische Grundlagen der Myasthenia gravis. *Zeitschrift Für Herz-, Thorax- Und Gefäßchirurgie*, *12*(6), 243–249. <https://doi.org/10.1007/s003980050050>
- Marx, A., Pfister, F., Schalke, B., Saruhan-Direskeneli, G., Melms, A., & Ströbel, P. (2013). The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmunity Reviews*, *12*(9), 875–884. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.007>

- Merkley, T. L., Larson, M. J., Bigler, E. D., Good, D. A., & Perlstein, W. M. (2013). Structural and Functional Changes of the Cingulate Gyrus following Traumatic Brain Injury: Relation to Attention and Executive Skills. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(8), 899–910. <https://doi.org/10.1017/S135561771300074X>
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *224*(4), 591–605. <https://doi.org/10.1002/cne.902240408>
- Minkwitz, K. (2005). *Standardisierte Therapieverfahren und Grundlagen des Lernens in der Neurologie: Herbsttagung DVE-Fachkreis Neurologie 2005* (1. Aufl.). *Das Gesundheitsforum: Vol. 11*. Schulz-Kirchner.
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*, 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- Molin, C. J., Westerberg, E., & Punga, A. R. (2017). Profile of upregulated inflammatory proteins in sera of Myasthenia Gravis patients. *Scientific Reports*, *7*(1), 39716. <https://doi.org/10.1038/srep39716>
- Mörkl, S. (2011). *Stimmgabeltest: Englisch: tuning-fork-test Synonyme: Rydell-Seifer-Test, Vibrationsgabeltest*. DocCheck Flexicon. <https://flexikon.doccheck.com/de/Stimmgabeltest>
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrester, E., Andersen, P., & Morris, R. G. (1995). Spatial learning with a minilab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(21), 9697–9701.
- Müllbacher, W. (2011). Neuroplastizität. In J. Lehrner, G. Pusswald, E. Fertl, W. Strubreither, & I. Kryspin-Exner (Eds.), *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen - Diagnostik - Rehabilitation* (2nd ed., pp. 611–625). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0064-6_44
- Müller, K., Taskinen, E., Lefvert, A. K., Pirskanen, R., & Iivanainen, M. (1987). Immunoactivation in the central nervous system in myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, *80*(1), 13–23. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(87\)90217-6](https://doi.org/10.1016/0022-510x(87)90217-6)
- Müller, P., Rehfeld, K., Schmicker, M., Hökelmann, A., Dordevic, M., Lessmann, V., Brigadski, T., Kaufmann, J., & Müller, N. G. (2017). Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 56. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00056>

- Musil, S. Y., & Olson, C. R. (1993). The Role of Cat Cingulate Cortex in Sensorimotor Integration. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook* (Vol. 230, pp. 345–365). Birkhäuser. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6704-6_12
- Neafsey, E. J., Terreberry, R. R., Hurley, K. M., Ruit, K. G., & Fryszak, R. J. (1993). Anterior Cingulate Cortex in Rodents: Connections, Visceral Control Functions, and Implications for Emotion. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook* (Vol. 40, pp. 206–223). Birkhäuser. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6704-6_7
- Nehring, C. (2003). *Sensitivität elektrophysiologischer Parameter bei der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) in der Beurteilung des Langzeitverlaufes* [Dissertation]. Universität Würzburg, Medizinische Fakultät, Würzburg. <https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/655>
- Ng, T. K. S., Ho, C. S. H., Tam, W. W. S., Kua, E. H., & Ho, R. C.-M. (2019). Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2). <https://doi.org/10.3390/ijms20020257>
- Nicolle, M. W. (2016). Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders), 1978–2005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000415>
- Osserman, K. E., & Genkins, G. (1971). Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 38(6), 497–537.
- Pabst, C. (2013). *Magnetresonanztomographie: Lernskript für Mediziner Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg. https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553–1561. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)

- Park, H., & Poo, M.-m. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews. Neuroscience*, *14*(1), 7–23. <https://doi.org/10.1038/nrn3379>
- Paul, R. H., Cohen, R. A., Goldstein, J. M., & Gilchrist, J. M. (2000). Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, *23*(9), 1402–1406. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200009\)23:9<1402::aid-mus11>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200009)23:9<1402::aid-mus11>3.0.co;2-b)
- Paul, R. H., Nash, J. M., Cohen, R. A., Gilchrist, J. M., & Goldstein, J. M. (2001). Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*, *24*(4), 512–516. <https://doi.org/10.1002/mus.1034>
- Paul, R. H., Cohen, R. A., Gilchrist, J. M., Aloia, M. S., & Goldstein, J. M. (2000). Cognitive dysfunction in individuals with myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, *179*(1), 59–64. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00367-1)
- Piepenburg, A., & Kandler, C. (2015). *Entwicklung und Validierung des Fragebogen-Inventars für Freizeitinteressen (FIFI)*. https://www.researchgate.net/publication/283333144_Entwicklung_und_Validierung_des_Fragebogen-Inventars_fur_Freizeitinteressen_FIFI
- Prakash, Y. S., & Martin, R. J. (2014). Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacology & Therapeutics*, *143*(1), 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.006>
- Radka, S. F., Holst, P. A., Fritsche, M., & Altar, C. A. (1996). Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Research*, *709*(1), 122–301. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01321-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01321-0)
- Rambold, H. A. (2017). Clinical Value of Rotational-Chair Testing in Vestibular Disease. *Clinics of Otorhinolaryngology*(1Volume 1: Issue 1: 013).
- Ravizza, S. M., Delgado, M. R., Chein, J. M., Becker, J. T., & Fiez, J. A. (2004). Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *NeuroImage*, *22*(2), 562–573. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.039>
- Rehfeld, K., Lüders, A., Hökelmann, A., Lessmann, V., Kaufmann, J., Brigadski, T., Müller, P., & Müller, N. G. (2018). Dance training is superior to repetitive physical exercise in inducing brain plasticity in the elderly. *PloS One*, *13*(7), e0196636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196636>

- Rostedt, A., Padua, L., & Stålberg, E. V. (2006). Correlation between regional myasthenic weakness and mental aspects of quality of life. *European Journal of Neurology*, *13*(2), 191–193. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01149.x>
- Sabre, L., Evoli, A., & Punga, A. R. (2019). Cognitive dysfunction in mice with passively induced MuSK antibody seropositive myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, *399*, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.02.001>
- Sadato, N., Okada, T., Honda, M., & Yonekura, Y. (2002). Critical Period for Cross-Modal Plasticity in Blind Humans: A Functional MRI Study. *NeuroImage*, *16*(2), 389–400. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1111>
- Sadato, N., Okada, T., Kubota, K., & Yonekura, Y. (2004). Tactile discrimination activates the visual cortex of the recently blind naive to Braille: A functional magnetic resonance imaging study in humans. *Neuroscience Letters*, *359*(1-2), 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.005>
- Sanes, J. N., Suner, S., & Donoghue, J. P. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Experimental Brain Research*, *79*(3), 479–491. <https://doi.org/10.1007/BF00229318>
- Saphier, D., Birmanns, B., & Brenner, T. (1993). Electroencephalographic changes in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, *114*(2), 200–204. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90298-D](https://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90298-D)
- Schäfers, A. (2020, March 9). *Gehirn und Lernen: Plastizität*. <https://www.gehirnlernen.de/gehirn/plastizit%C3%A4t/>
- Schega, L., Peter, B., Brigadski, T., Leßmann, V., Isermann, B., Hamacher, D., & Törpel, A. (2016). Effect of intermittent normobaric hypoxia on aerobic capacity and cognitive function in older people. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *19*(11), 941–945. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.02.012>
- Schlaffke, L., Rüter, N. N., Heba, S., Haag, L. M., Schultz, T., Rosengarth, K., Tegenthoff, M., Bellebaum, C., & Schmidt-Wilcke, T. (2015). From perceptual to lexico-semantic analysis—cortical plasticity enabling new levels of processing. *Human Brain Mapping*, *36*(11), 4512–4528. <https://doi.org/10.1002/hbm.22939>
- Schmidt, R. F. (1998). *Neuro- und Sinnesphysiologie* (Dritte, korrigierte Auflage). *Springer-Lehrbuch*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-22216-4>

- Schneider, F., & Fink, G. R. (Eds.). (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013). Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-29800-4.pdf>
- Schneider-Gold, & Hartung (2004). Myasthenia gravis: Pathogenese, Diagnostik und Therapie [Myasthenia gravis: pathology, diagnosis and treatment]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 72(1), 45-56; quiz 56-7. <https://doi.org/10.1055/s-2003-812457>
- Shah, A., Jhavar, S. S., & Goel, A. (2012). Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(2), 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.04.039>
- Sitek, E. J., Bilińska, M. M., Wieczorek, D., & Nyka, W. M. (2009). Neuropsychological assessment in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*, 30(1), 9–14. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0001-y>
- Szeszko, P. R., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Goldman, R. S., Reiter, G., Wu, H., & Lieberman, J. A. (2000). Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 43(2), 97–108. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00155-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00155-3)
- Talairach, J., Tournoux, P., & Rayport, M. (1997). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging* [Reprint]. Thieme classics. Thieme.
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, 59(1), 201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>
- Tapia-Arancibia, L., Rage, F., Givalois, L., & Arancibia, S. (2004). Physiology of BDNF: Focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(2), 77–107. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.04.001>
- Tartara, A., Mola, M., Manni, R., Moglia, A., Lombardi, M., Poloni, M., & Piccolo, G. (1982). EEG findings in 118 cases of myasthenia gravis. *Revue D'electroencéphalographie Et De Neurophysiologie Clinique*, 12(3), 275–279. [https://doi.org/10.1016/S0370-4475\(82\)80055-5](https://doi.org/10.1016/S0370-4475(82)80055-5)
- Thomas, C. E., Mayer, S. A., Gungor, Y., Swarup, R., Webster, E. A., Chang, I., Brannagan, T. H., Fink, M. E., & Rowland, L. P. (1997). Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 48(5), 1253–1260. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1253>

- Treusch, F. (2009). *Mini-Mental-Status-Test (MMST)*.
<https://www.arztpraxistreusch.de/pdfs/mmst.pdf>
- Tsiptsios, D., Fotiou, D. F., Haidich, A. B., Brozou, G. C., Nakou, M., Giantselidis, C., Karlovasitou, A., & Fotiou, F. (2008). Evaluation of pupil mobility in patients with myasthenia gravis. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, *48*(5), 209–218.
- Tsuchimine, S., Sugawara, N., Ishioka, M., & Yasui-Furukori, N. (2014). Preanalysis storage conditions influence the measurement of brain-derived neurotrophic factor levels in peripheral blood. *Neuropsychobiology*, *69*(2), 83–88. <https://doi.org/10.1159/000358061>
- Tucker, D. M., Roeltgen, D. P., Wann, P. D., & Wertheimer, R. I. (1988). Memory dysfunction in myasthenia gravis. *Neurology*, *38*(8), 1173. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1173>
- Twork, S., Wiesmeth, S., Klewer, J., Pöhlau, D., & Kugler, J. (2010). Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, *8*, 129. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-129>
- Valko, P. O., Bassetti, C. L., Bloch, K. E., Held, U., & Baumann, C. R. (2008). Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep*, *31*(11), 1601–1607. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1601>
- Van Hoesen, G. W., & Vogt, B. A. (1993). Connections of the Monkey Cingulate Cortex. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook* (pp. 249–284). Birkhäuser Boston. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6704-6_9
- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional Heterogeneity in Cingulate Cortex: The Anterior Executive and Posterior Evaluative Regions. *Cerebral Cortex*, *2*(6), 435–443. <https://doi.org/10.1093/cercor/2.6.435-a>
- Wall, J.T., Xu, J., & Wang, X. (2002). Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Research Reviews*, *39*(2), 181–215. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00192-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00192-3)
- Walsh, J. J., Myette-Côté, É., & Little, J. P. (2020). The Effect of Exogenous Ketone Monoester Ingestion on Plasma BDNF During an Oral Glucose Tolerance Test. *Frontiers in Physiology*, *11*, 1094. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01094>

- Walter, H. (2005). Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. *Dtsch Arztebl International*, 4(11), 89-104. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=49094>
- Wang, Z.-f., Tang, L.-l., Yan, H., Wang, Y.-j., & Tang, X.-c. (2006). Effects of huperzine A on memory deficits and neurotrophic factors production after transient cerebral ischemia and reperfusion in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 83(4), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.03.027>
- Weiner, K. S., & Zilles, K. (2016). The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, 83, 48–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033>
- Wetmore, C., Olson, L., & Bean, A. J. (1994). Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression and release from hippocampal neurons is mediated by non-NMDA type glutamate receptors. *The Journal of Neuroscience*, 14(3), 1688. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-03-01688.1994>
- Whitlock, J. R. (2017). Posterior parietal cortex. *Current Biology*, 27(14), R691-R695. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.007>
- Wiendl, H. (2015). *Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms*. It. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Aufl. 5, 2012. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-087l_S2k_Myasthenia_gravis_Lambert-Eaton-Syndrom_2017-03-verlaengert.pdf
- Williams, L., Pirouz, N., Mizelle, J. C., Cusack, W., Kistenberg, R., & Wheaton, L. A. (2016). Remodeling of cortical activity for motor control following upper limb loss. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(9), 3128–3134. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.07.004>
- Wirtz, M. A. (2020). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)*. Dorsch – Lexikon der Psychologie. <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/farbe-wort-interferenztest-fwit/>
- Wolfe, G. I., Herbelin, L., Nations, S. P., Foster, B., Bryan, W. W., & Barohn, R. J. (1999). Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*, 52(7), 1487–1489. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1487>
- Wolfsegger, Stieglbauer, Topakian, Weiss, & Aichner. (2011). *Belastungsintensitäten für ein Ausdauer- und Krafttraining bei Patienten mit Myasthenia gravis*. Landes-Nervenlinik Wagner-Jauregg. <https://www.germanjournalsportsmedicine.com/archiv/archiv-2011/heft->

5/belastungsintensitaeten-fuer-ein-ausdauer-und-krafttraining-bei-patienten-mit-myasthenia-gravis/

- Wu, C. W.-H., Bichot, N. P., & Kaas, J. H. (2000). Converging evidence from microstimulation, architecture, and connections for multiple motor areas in the frontal and cingulate cortex of prosimian primates. *Journal of Comparative Neurology*, *423*(1), 140–177. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000717\)423:1<140::AID-CNE12>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000717)423:1<140::AID-CNE12>3.0.CO;2-3)
- Yamaji, K., Hirata, Y., & Usui, S. (2000). A method for monitoring autonomic nervous activity by pupillary flash response. *Systems and Computers in Japan*, *31*(4), 22–31. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-684X\(200004\)31:4<22::AID-SCJ3>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-684X(200004)31:4<22::AID-SCJ3>3.0.CO;2-W)
- Yan, Q., Rosenfeld, R. D., Matheson, C. R., Hawkins, N., Lopez, O. T., Bennett, L., & Welcher, A. A. (1997). Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*, *78*(2), 431–448. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00613-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00613-6)
- Yang, T. T., Gallen, C., Schwartz, B., Bloom, F. E., Ramachandran, V. S., & Cobb, S. (1994). Sensory maps in the human brain. *Nature*, *368*(6472), 592–593. <https://doi.org/10.1038/368592b0>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (Eds.). (2009). *TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.2 Teil 1* (2nd ed.). Psytest.
- Zivković, S. A., Clemens, P. R., & Lacomis, D. (2012). Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, *259*(10), 2167–2171. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6478-6>
- Zouvelou, V., Rentzos, M., Toulas, P., & Evdokimidis, I. (2011). MRI Evidence of Early Muscle Atrophy in MuSK Positive Myasthenia Gravis. *Journal of Neuroimaging*, *21*(3), 303–305. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2009.00456.x>
- Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews. Neurology*, *5*(6), 311–322. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1. Der Synaptische Spalt und die neuromuskuläre Signalübertragung. A: physiologisch. B: Bei Myasthenia gravis. AChE: Acetylcholinesterase. AChR: Acetylcholin-Rezeptor. Nach Drachman (1994) und Hauser et al. (2016).	3
Abbildung 2. Formen der Neuroplastizität. Nach Schäfers (2020).	9
Abbildung 3. Rekrutierung.	15
Abbildung 4. Farb-Wort-Test (Hilger & Kasper, 2002).	21
Abbildung 5. C-Screen	24
Abbildung 6. TCT.	25
Abbildung 7. Voxel-basierte Morphometrie (Keysers et al., 2009).	29
Abbildung 8. Talairach-Koordinatensystem. Koordinatenursprung: Commissur anterior (CA). Commissur posterior (CP). Mit y-Achse (posterior-anterior (links-rechts Ausdehnung; hier nicht zu sehen) (Walter, 2005).	30
Abbildung 9. Lineare (affine) und nichtlineare räumliche Normalisierung (Walter, 2005).	30
Abbildung 10. Segmentierung in die graue Substanz (GS), weiße Substanz (WS) und die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) (Walter, 2005).	31
Abbildung 11. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden bei dem Mini-Mental-Status-Test (MMST; A) und dem Becks-Depressions-Inventar (BDI; B).	34
Abbildung 12. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden bei der Fatigue-Severity-Scale (FSS).	35
Abbildung 13. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden im Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest. A: Gesamtleistung. B: Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV). C: Wiedererkennungslleistung (WF).	36
Abbildung 14. Benötigte Zeit der Patienten und Kontrollprobanden im Farb-Wort-Test (FWT). A: Tafel I. B: Tafel II. C: Tafel III.	37
Abbildung 15. Erreichte Punktzahl der Patienten und Kontrollprobanden im Spatial-Span (SSP) der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB).	38
Abbildung 16. Entfernung (in cm) vom Startpunkt bei 2 m (A), 2,5 m (B), 3 m (C) und gesamte Entfernung (D) der Patienten und Kontrollprobanden im Distance Perception Test.	40
Abbildung 17. Abweichung (in cm) im Triangle-Completion-Test für Patienten und Kontrollprobanden.	40
Abbildung 18. Fehler (in °) der Patienten und Kontrollprobanden im Rotational Memory.	42
Abbildung 19. Gerenderte Ansicht des Gehirns.	43
Abbildung 20. Signifikante Volumenverringernngen der grauen Substanz bei Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. MNI-Koordinaten, statistische Parameter und Hemisphäre der signifikanten Volumenunterschiede.	44
Tabelle 1. Klinische Klassifikation der MG (Osserman & Genkins, 1971).	1
Tabelle 2. Auswahl der Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung nach Wiendl (2015). Anti-AChR-AK = Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren; Anti-MuSk-AK = Autoantikörper gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase; Anti-LRP4-AK = Autoantikörper gegen LDL-receptor related protein 4; Anti-Agrin-AK = Autoantikörper gegen Agrin.	2
Tabelle 3. Therapie der MG nach Wiendl (2015) und Gilhus et al. (2019).	4
Tabelle 4. Kontrollprobanden und Patienten. Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre (A.), Krankheitsdauer bis zum Messzeitpunkt (in Monaten, Kd.), Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA; modifiziert nach Ossermann), Medikation, Autoantikörperstatus (AAb) und Besinger-Score.	16

Tabelle 5. Übersicht der Messung. Fragebögen und Screening-Instrumente: Mini Mental Status Test (MMST); Becks-Depression-Inventar (BDI); Fragebogen für Freizeitinteressen (FIFI-K); Fatigue Severity Scale (FSS). Kognitive Testung: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT); Zahlen nachsprechen (ZNS-Test); Farb-Wort-Test (FWT); Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT); Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB); Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Motorische und sensorische sowie Orientierungs-Testung: Distance Perception (DP); Triangle Completion Test (TCT); C-Screen; Rotational Memory (RM). Klinische Testung: Kraftgrade; Pallästhesie; Reflexe; BDNF.....	17
Tabelle 6. Skala der Kraftgrade.	28
Tabelle 7. Skala der Pallästhesie.	28
Tabelle 8. Anzahl und Mittelwert des Alters (in Jahren) und der Bildung (in Jahren) der Probanden..	33
Tabelle 9. Kraftgrade der Patienten. Nach dem Standard der Medical-Research-Council-Skala (MRC). Gesamt-Score, Ergebnis der MRC Formel und die dazugehörige Skala.....	33
Tabelle 10. Pallästhesie Skala der Patienten. Alter der Patienten (in Jahren), durchschnittlich erreichte Punktzahl und die dazugehörige Skala.....	34
Tabelle 11. Auswertung der Screening-Instrumente. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	34
Tabelle 12. Auswertung der Fragebögen Fragebogeninventar für Freizeitinteressen (FIFI-K) und Fatigue Severity Scale (FSS). FIFI-K ¹ = „Wie gerne üben Sie das aus / würden Sie das ausüben?“ und FIFI-K ² = „Wie häufig üben Sie das aus?“. Mittelwert und Standardabweichung (**).	35
Tabelle 13. Auswertung des Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV) und Wiedererkennungslleistung (WF). Mittelwert und Standardabweichung (**).	36
Tabelle 14. Auswertung des Zahlen Nachsprechen-Test. Mittelwert und Standardabweichung (**)..	36
Tabelle 15. Auswertung des Farb-Wort-Test. Median und Interquartilsabstand (#).....	37
Tabelle 16. Auswertung des Regensburger Wortflüssigkeitstest. Formallexikalische Kategorie (FL), Semantische Kategorie (S), Formallexikalischen Kategorienwechselfaufgabe (FLW) und Semantische Kategorienwechselfaufgabe (SW). Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	38
Tabelle 17. Auswertung der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Mittelwert und Standardabweichung (**).	38
Tabelle 18. Auswertung der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Alertness (A), ohne Wahnsignal (oW), mit Wahnsignal (mW), Geteilte Aufmerksamkeit (G. A.), Go/Nogo (G/N). Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	39
Tabelle 19. Auswertung des Distance Perception. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	39
Tabelle 20. Auswertung des Triangle Completion Test. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	41
Tabelle 21. Auswertung des RM. Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	42
Tabelle 22. Auswertung der BDNF Serum und Plasma Spiegel. Mittelwert und Standardabweichung (**).	42
Tabelle 23. Signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz der Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten. MNI-Koordinaten und Kennwerte.....	43
Tabelle 24. Mittelwerte und Standardabweichungen der Gehirnschubstanzvolumina in mm ³	44
Tabelle 25. Korrelationsanalyse. Gyrus cinguli und Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Gesamtleistung), Gyrus cinguli und Spatial Span (SSP; Länge); Inferiorer Parietallappen (IPL) und räumliche Navigation (Triangle Completion Test; TCT; Geführt Gesamt), IPL und VLMT (Gesamtleistung); Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Serum und VLMT (Gesamtleistung); BDNF Serum und SSP (Länge), Serum BDNF und räumliche Navigation (TCT; Geführt Gesamt).	45

Tabelle 26. Interpretationstabelle der Ergebnisse. Die mögliche Punktzahl sowie die Bewertung dieser werden gezeigt. Fragebögen: Fragebogeninventar für Freizeitinteressen-Kurzversion (FIFI-K), Wie gerne (G), Wie häufig (H); Becks-Depression-Inventar (BDI); Fatigue Severity Scale (FSS). Kognitive Testung: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Gesamtleistung (Gesamt), Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV), Wiedererkennungslleistung (WF); Zahlen nachsprechen (ZNS-Test); Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Formalexikalische Kategorie (FL), Semantische Kategorie (S), Formalexikalischen Kategorienwechselfaufgabe (FLW), Semantische Kategorienwechselfaufgabe (SW); Farb-Wort-Test (FWT); Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Spatial Span (SSP), One Touch Stocking (OTS); Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Alertness (A), ohne Wahnsignal (oW), mit Wahnsignal (mW), Geteilte Aufmerksamkeit (G. A.), Go/Nogo (G/N). Motorische Testung: Distance Perception (DP); Triangle Completion Test (TCT); Rotational Memory (RM).	94
Tabelle 27. Kraftgrade und Pallästhesie der Patienten. Soweit nicht anders mit links (li) und rechts (re) betitelt, werden beidseitige Werte angegeben. Normwerte für Kraftgrade: 5 - normal: aktive Bewegung gegen starken Widerstand, 4 - gut: aktive Bewegung gegen leichten Widerstand (Baller, 2000). Normwerte der Pallästhesie: > 4 / 8 für > 60 Jahre (Mörkl, 2011).	95
Tabelle 28. Statistische Auswertung im Detail. Kognitive Testung: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Gesamtleistung (Gesamt), Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV), Wiedererkennungslleistung (WF); Zahlen nachsprechen (ZNS-Test); Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Formalexikalische Kategorie (FL), Semantische Kategorie (S), Formalexikalischen Kategorienwechselfaufgabe (FLW), Semantische Kategorienwechselfaufgabe (SW); Farb-Wort-Test (FWT); Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Spatial Span (SSP), One Touch Stocking (OTS); Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Alertness (A), ohne Wahnsignal (oW), mit Wahnsignal (mW), Geteilte Aufmerksamkeit (G. A.), Go/Nogo (G/N). Motorische, sensorische sowie Orientierungs-Testung: C-Screen; Distance Perception (DP); Triangle Completion Test (TCT); Rotational Memory (RM). Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).	96

10. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

11. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich, Benita Klaus, die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei Myasthenia gravis

im Deutschen Zentrum Neurodegenerativer Erkrankungen Magdeburg und der Neurologie der Universitätsklinik Magdeburg

mit Unterstützung von Prof. Dr. med. Notger Müller, Prof. Dr. med. Stephanie Schreiber, Dr. rer. medic. Patrick Müller und Dr. rer. nat. Marlen Schmicker

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 04.02.2022

Benita Klaus

12. Curriculum vitae

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

13. Anhang

1. Informationsblatt zur MRT	83
2. CRF.....	84
3. Interpretation der Ergebnisse	94
4. Kraftgrade und Pallästhesie	95
5. Statistische Auswertung im Detail	96

1. Informationsblatt zur MRT

Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)



Informationsblatt zur Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (auch Kernspintomographie genannt) ermöglicht die Erstellung von Bildern des Körpers ohne Röntgenstrahlen, sondern mit Hilfe von Magnet- und Hochfrequenzfeldern (entspricht Radiowellen).

Ablauf der Untersuchung

Für die Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen, auf welcher Sie dann langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben oder gefahren werden. Die Untersuchung dauert zwischen 40 und 80 Minuten. Es werden die besten Ergebnisse erzielt, wenn Sie sich während der Messung nicht bewegen. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie müssen Sie zusätzlich einige Aufgaben erfüllen, die Ihnen zuvor vom Untersuchungsleiter erklärt werden. Auch bei diesen Untersuchungen ist es von großer Bedeutung, dass Sie ruhig und entspannt liegen und sich wenig bewegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei fixiert.

Das Gerät besitzt eine Gegensprechanlage. Sie können sich während der Untersuchung jederzeit über ein Klingelsignal bemerkbar machen.

Im gesamten Untersuchungsraum herrscht immer, also auch wenn keine Messung stattfindet und auch, wenn Sie im Magneten gelagert werden, ein starkes Magnetfeld. Daher dürfen keine Metallteile getragen werden, die vom Magneten angezogen werden könnten; es besteht sonst Verletzungsgefahr. Während der Messungen erzeugt das Gerät laute Geräusche, Sie bekommen deshalb einen Gehörschutz.

Mögliche Risiken der Methode

Der Magnetresonanztomograph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden erforderlichen Grenzwerte ein. Dennoch müssen die nachfolgenden Punkte beachtet werden:

- (a) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (b) Personen mit Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem hohen Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte oder Felder kommen kann.
- (c) Metallische Implantate und andere Fremdkörper wie Geschloßteile können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- (d) Auf ferromagnetische Gegenstände (z. B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z. B. Messer, Schraubenzieher, Münzen, Haarspangen, etc.) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Die Gegenstände werden mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Versuchspersonen erheblich verletzen.
- (e) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (f) Bei einer Messung mit der Magnetresonanztomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z. B. bei Radiosendern und

Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)



Fragebogen zu Magnetresonanztomographie

Name: _____ Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____ Telefon: _____
 Straße + Nr.: _____
 PLZ: _____ Ort: _____
 Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes ggf. unterstreichen):

- 1. Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers, Defibrillators oder eines Neurostimulators? ja () nein () unbekannt ()
- 2. Hatten Sie bereits Herz- oder Hirnoperationen? ja () nein () unbekannt ()
- 3. Tragen Sie ein Hörgerät oder eine herausnehmbare Zahnprothese? (wenn ja, nehmen Sie es/sie bitte vor Untersuchungsbeginn heraus) ja () nein () unbekannt ()
- 4. Haben Sie einen Tinnitus oder hatten Sie in den letzten 6 Monaten einen? ja () nein () unbekannt ()
- 5. Sind Sie schon einmal operiert worden? Falls ja, tragen Sie bitte ein an welchem Organ: ja () nein () unbekannt ()
- 6. Sind in Ihrem Körper evtl. Metallteile? (Clips nach Operationen, frühere Metallsplitterverletzungen oder Schussverletzungen) ja () nein () unbekannt ()
- 7. Besteht eine schwere Nierenfunktionsstörung? ja () nein () unbekannt ()
- 8. Leiden Sie an einer Herz-, Kreislauf- oder Lungenerkrankung? ja () nein () unbekannt ()
- 9. Ist eine Lebertransplantation geplant oder erfolgt? ja () nein () unbekannt ()
- 10. Gibt es Gründe, dass Sie nicht längere Zeit still liegen können? (Husten, Zittern, Juckreiz, starke Schmerzen, Platzangst) Wenn ja, welche: ja () nein () unbekannt ()

Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)



- Funktelefone aufrift. Dies kann zu einer geringfügigen, aber nicht spürbaren Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.
- (g) Bei großflächigen Tätowierungen kann es zu starken Erwärmungen kommen.
- (h) Das Schalten der Magnetfeldgradienten erzeugt als unerwünschten Nebeneffekt Lärm, der Schalldruck von über 100 dB(A) erreichen kann. Deshalb sollten Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstöpsel tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

Bitte beantworten Sie vor der Untersuchung noch nachfolgend gestellten Fragen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Achtung!!! Vor Betreten des Untersuchungsraumes müssen Sie alle Metallgegenstände ablegen. Dazu zählen insbesondere:

- Uhren und Schmuck (auch Körperschmuck)
- Scheckkarten und andere Karten mit Magnetstreifen (diese werden sonst gelöscht)
- Metallgegenstände wie Uhren, Feuerzeuge, Taschenmesser, Schlüssel, Haarklammern, Münzen u.ä.
- herausnehmbare Zahnersatz
- Handys

Ihre Wertsachen werden in der Kabine eingeschlossen. Wenden Sie sich an uns, wenn Sie noch weitere Fragen haben.

Bitte füllen Sie nun den nachfolgenden Fragebogen aus!!!

Probandeninformation
Magnetresonanztomographie (MRT)



- 11. Reagieren Sie allergisch auf bestimmte Medikamente, Nahrungsmittel oder Kosmetika? ja () nein () unbekannt ()
- 12. Haben Sie Tätowierungen? ja () nein () unbekannt ()
- 13. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Besteht bei Ihnen zurzeit eine Schwangerschaft? ja () nein () unbekannt ()

Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen (optional zu streichen):

- Sind Sie Brillenträgerin? ja () nein () unbekannt ()
- Tragen Sie Kontaktlinsen? ja () nein () unbekannt ()
- Haben Sie Hörprobleme? ja () nein () unbekannt ()
- Sind Sie linkshändig oder rechtshändig? links () rechts () unbekannt ()

Einverständniserklärung

Ich habe alle Fragen wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet. Mit der Durchführung der Magnetresonanztomographie bin ich einverstanden. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, dass die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich weiß, dass die Erstellung einer individuellen Diagnostik nicht das Ziel der hier durchgeführten Messungen ist und dass die aufgenommenen Bilder nicht systematisch auf Auffälligkeiten untersucht werden. Sollten dennoch zufällig in den erhobenen Daten Besonderheiten bemerkt werden, bin ich damit einverstanden, dass die Bilder zur Beurteilung an einen Arzt weitergeleitet werden. Erscheint es nach dieser ersten Beurteilung sinnvoll und notwendig, werde ich über den Befund informiert und beraten.

Mir ist bekannt, dass für meine Wege zur und von der Untersuchung kein Unfallversicherungsschutz besteht.

Ort, Datum _____ Unterschrift _____

2. CRF

1



Strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit CIDP/Myasthenia gravis

Probandenkürzel: _____

ALLGEMEIN	FRAGEBÖGEN	KOGNITION 1
Daten	FFI-K	TAP Alertness
Stammdatenblatt	BDI	TAP Geteilte Aufmerksamkeit
Anamnese	PSS	TAP Go/No Go
Erkrankungen		
Medikamente		
MRT Fragebogen		
Einverständnis		

ORIENTIERUNG	KOGNITION 2	KLINIK
DP	VLMT	Polisäthese
TCT	ZNS	Kraftgrade MRC
RM	FWT	Elektrophysiologie
Zweipunktschwelle	Cantab SSP	Blut
	Cantab OTS	

- MMST Mini-Mental-State Examination
- FFI-K Fragebogen-Inventar für Freizeitinteressen – kurzversion
- BDI Beck-Depressions-Inventar
- PSS Fatigue Severity Scale
- TAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
- DP Distance Perception
- TCT Triangle Completion Task
- RM Rotational Memory
- VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
- FWT Farb-Wort-Test
- RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest
- SSP Spatial Span
- OTS One Touch Stockings of Cambridge

2 [Geben Sie den Dokumenttitel ein]



Stammdatenblatt

Name: _____ Vorname: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Alter: _____

Geburtsdatum: _____

Straße/Hausnummer: _____

Wohnort: _____

Telefon: _____

Email: _____

Schulabschluss: _____

Anzahl der Bildungsjahre: _____

Aktuelle Tätigkeit: Student Studienrichtung: _____

Berufstätig Beruf: _____

Ausbildung Ausbildungsfach: _____

arbeitssuchend

Rentner/Rentnerin

Erfahrungen im Umgang mit dem Computer: Ja Nein

Art der Erfahrungen am Computer (Internet, Schreibprogramme, Spiele, usw.): _____

Anzahl der Stunden am Computer pro Woche: _____

Interesse an weiteren Studien: Ja Nein

3 [Geben Sie den Dokumenttitel ein]



Fragebogen für Teilnehmer/innen an Kernspinsonanzuntersuchungen

Beantworten Sie bitte folgende Fragen (Zutreffendes ankreuzen):

- Befinden sich in Ihrem Körper metallische Fremdkörper oder elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Stents, Zahnschrauben, metallische/mechanische Verhütungsmittel)? ja weiß nicht nein
- Haben Sie eine Allergie gegen bestimmte Substanzen (Medikamente, Kontrastmittel)? ja weiß nicht nein
- Leiden Sie unter Platzangst? ja weiß nicht nein
- Sind Sie tätowiert oder gepierct? ja weiß nicht nein
- Besteht eine Nieren-, Leber- oder Lungenerkrankung oder wurde eine Transplantation durchgeführt? ja weiß nicht nein
- Haben Sie Probleme mit Augen und/oder Ohren (z.B. grauer Star, Tinnitus)? ja weiß nicht nein
- Benötigen Sie eine Sehhilfe? Brille mit der Stärke: _____ Kontaktlinsen keine Sehhilfe
- Sind bei Ihnen oder in Ihrer Familie Anfallsleiden (Epilepsie, Fallsucht) aufgetreten? ja weiß nicht nein
- Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind? ja weiß nicht nein
- Sind Sie linkshändig oder rechtshändig? Links weiß nicht rechts
- Sind Sie mehrsprachig aufgewachsen? ja weiß nicht nein
- Sind Sie Raucher/in? ja weiß nicht nein

Bitte listen Sie alle Medikamente auf, die Sie aktuell einnehmen:

Bitte listen Sie alle Medikamente auf, die Sie innerhalb des letzten Jahres eingenommen haben:

Ich habe alle Fragen auf diesen Seiten wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet.

Ort, Datum _____ Unterschrift Proband/in _____

4 [Geben Sie den Dokumenttitel ein]



Beteiligte Stellen:

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
 Leipziger Straße 44, Haus 64
 39120 Magdeburg

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 Universitätsklinik für Neurologie
 Leipziger Straße 44, Haus 60
 39120 Magdeburg

Probandeninformation zur Studie „Strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit peripherer Nerven- oder Muskelerkrankung“

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie nach Ihrer Bereitschaft fragen, an einer wissenschaftlichen Studie mit dem oben genannten Titel teilzunehmen. Bitte lesen Sie die nachfolgenden Informationen sorgfältig durch und fragen Sie den Studienleiter, wenn Sie etwas nicht verstehen.

Ziel der Studie

Diese Studie untersucht, ob Erkrankungen des peripheren Nervensystems oder der Muskeln zu Veränderungen des Gehirns und seiner Leistungen führen.

Wer kann an der Studie teilnehmen?

An der Studie teilnehmen können erwachsene Frauen und Männer mit Neuro- oder Myopathie sowie gesunde Frauen und Männer als Kontrollen. Voraussetzungen sind außerdem kognitive Gesundheit (keine Demenz o.ä.) und MRT-Tauglichkeit (keine Platzangst, kein Tinnitus, keine metallischen Implantate, keine Tattoos etc.).

Art und Ablauf der Untersuchungen

Im Rahmen der Studie sind folgende Untersuchungen geplant:

Neuropsychologische Testung: Mit Hilfe neuropsychologischer Tests werden Ihr Gedächtnis und andere geistige Funktionen untersucht. Die Tests sind entweder papierbasiert oder werden am Computer bearbeitet.

Tests zur Orientierungsfähigkeit: Anhand der Tests zur Orientierungsfähigkeit wird Ihr räumliches Gedächtnis sowie Ihre räumliche Navigationsleistung unter verschiedenen Bedingungen analysiert. Diese Tests werden im DZNE mit bestimmten Messinstrumenten (C-Screen; rotational memory chair etc.) durchgeführt.

Gleichgewichtstest: Der GGT nach Wydra ist ein Test zur Erfassung des statischen und dynamischen Gleichgewichts bei Menschen zwischen 17 und 90 Jahren. Hierbei müssen sieben motorische Aufgaben zum statischen Gleichgewicht und sieben motorische Aufgaben zum dynamischen Gleichgewicht bewältigt werden.

3 (Geben Sie den Dokumenttitel ein)



3T- und 7T-Magnetresonanztomographie (MRT): Die MRT ermöglicht die Darstellung von Gehirnstrukturen und Aktivierungsänderungen im Gehirn mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen. Während der Messung liegen Sie in einer 1m langen Röhre. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn Sie ruhig und entspannt liegen.

Vor der Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die für den Tag geplanten Messungen und die Ziele informiert. Sie haben das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an den Messungen abzulehnen. Auch im Verlauf der Untersuchung werden Sie vom Untersucher jederzeit gehört. Sie werden lediglich einmal an einer Untersuchung im Kernspintomographen teilnehmen.

Blutentnahme: Neben dem Einsatz von bildgebenden Verfahren soll eine Untersuchung des Wachstumsfaktors BDNF und des Muskelproteins Agrin stattfinden. BDNF ist ein Protein aus der Gruppe der Neurotrophine und ist mit den Nervenwachstumsfaktoren eng verwandt. BDNF ist eines der aktivsten Neurotrophine und ist vor allem wichtig bei der adulten Neurogenese. Agrin wird in Muskelzellen gebildet und ist für die Funktion der motorischen Endplatte wichtig. Zur Bestimmung dieser Faktoren ist die Entnahme einer Blutprobe (ca. 10ml) aus einer peripheren Vene erforderlich. Die Blutentnahme erfolgt wie allgemein üblich nach Hautdesinfektion aus einer Vene in der Armbeuge. Außerdem möchten wir Sie um Ihre Zustimmung zu weiteren, noch nicht absehbaren Untersuchungen Ihrer Blutprobe bitten, damit ggf. zu einem späteren Zeitpunkt nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen Analysen durchgeführt werden können, die im Zusammenhang mit der Studienfrage stehen.

Untersuchungstermin 1 in der Universitätsklinik für Neurologie

- Probandeninformation, MRT-Fragebogen, Einwilligungserklärung
- MMSE (kognitiver Eingangstest)
- Krankheitsanamnese (Beginn, Verlauf, subjektiver Schweregrad, Begleiterkrankungen)
- Klinisch-neurologische Untersuchung mit Bestimmung der Kraftgrade, des Vibrationsempfindens und der 2-Punkte Diskrimination
- Blutentnahme (nüchtern!) zur Bestimmung des BDNF (neuronaler Nervenwachstumsfaktor) und des Agrins (Marker der Muskelintegrität)
- Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit an Arm und Bein
- Ausgabe verschiedener Fragebögen: Beck-Depressions-Inventar (BDI), Fragebogen zum Freizeitverhalten (FIFI-K), FatigueSeverityScale

Dauer: 1,5 h

Untersuchungstermin 2 im Haus 60a auf dem Universitätsklinikum

- MRT-Untersuchung

Dauer: 0,5 h

Untersuchungstermin 3 im Haus 64 auf dem Universitätsklinikum (DZNE)

- Neuropsychologische Testung (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Intelligenz etc.)
- Tests zur räumlichen Orientierungsfähigkeit
- Gedächtnisaufgabe auf dem Drehstuhl

Dauer: 2-2,5 h

Bei einigen Studienteilnehmern sollen die genannten Untersuchungen im Verlauf der Krankheit wiederholt werden.

7 (Geben Sie den Dokumenttitel ein)



Zufallsbefunde sind Befunde für die zuvor keine erkennbaren Hinweise bestanden und die nicht im Rahmen einer gezielten Suche festgestellt wurden.

Zufallsbefunde sind selten. Zu möglichen relevanten Auffälligkeiten zählen beispielsweise bildgebende Befunde wie Durchblutungsstörungen oder Hirntumore. Die Entdeckung von Auffälligkeiten kann ggf. die Therapie dieser Veränderungen in einem frühen Stadium ermöglichen. Die Entdeckung eines solchen Befundes kann aber auch psychisch belastend sein, insbesondere wenn es keine oder nur risikoreiche Behandlungsmöglichkeiten gibt. Bitte setzen Sie sich im Vorfeld der Studie mit dieser Situation auseinander und klären Sie Fragen im Gespräch mit Ihrem Ansprechpartner in der Studie.

Die Vorgehensweise bei Zufallsbefunden orientiert sich an Richtlinien, die von der Gruppe Neuroethik in Bonn entwickelt wurden. Diese Richtlinien sehen vor, dass Sie mit der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, dass Ihnen diese Zufallsbefunde in jedem Fall mitgeteilt werden und zu diesem Zwecke die Pseudonymisierung aufgehoben wird (Wiederherstellung des Personenbezuges). Sie verzichten damit auf Ihr Recht auf „Nicht-Wissen“.

Die Entdeckung eines Zufallsbefundes kann eine weitere Diagnostik erforderlich machen. Daher ist die Einwilligung zur Weitergabe der erhobenen Daten an weiterbehandelnde ärztliche Kollegen im Falle eines relevanten Zufallsbefundes Voraussetzung für die Studienteilnahme.

Bitte beachten Sie auch versicherungsrechtliche Konsequenzen aus Zufallsbefunden, insbesondere ggf. eine Mitteilungspflicht gegenüber privaten Kranken- oder Lebensversicherungen.

Was geschieht mit meinen Daten und Proben?

Im Rahmen der Studie werden persönliche Informationen über Sie erhoben und in der Prüfstelle in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet. Des Weiteren werden Ihnen Blutproben entnommen. Die Daten und Proben werden in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Namen, Initialen oder Geburtsdatum, mit einem Ihren Daten/Proben zugeordneten Code) im DZNE gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Die Daten und Proben sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Wenn die Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden, werden diese weder persönliche Informationen enthalten, noch Sie als Teilnehmer erkennbar machen.

Versicherung

Das DZNE hat Ihre Teilnahme an den studienbezogenen Untersuchungen freiwillig versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Ihnen ausgehändigt werden.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich Ihrem Ansprechpartner in der Studie oder der Versicherung anzeigen, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Ansprechpartner in der Studie.

Name und Anschrift der Versicherung: HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Niederlassung Düsseldorf, Am Schönenkamp 45, 40599 Düsseldorf; Telefon: 0211-7482-5404; Fax: 0511-645-1150023; Versicherungsnummer: 42750097-03050

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden oder zu mindern.

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4 (zu Ihren Obliegenheiten) hin. Wir weisen Sie darauf hin,

6 (Geben Sie den Dokumenttitel ein)



Nutzen und Risiken

Sie haben die Möglichkeit Ihre aktuelle geistige Leistungsfähigkeit in relativ kurzer Zeit messen zu lassen und einzusehen. Die Ergebnisse werden im Vergleich zu Ihrer Altersgruppe ausgewertet und in einem öffentlichen Auswertungstermin in anonymisierter Form dargestellt. Außerdem leisten Sie einen wichtigen Beitrag zur Forschung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften.

Blutentnahme: Die Entnahme von insgesamt 10 ml Blut ist für Sie gesundheitlich unbedenklich. Es gibt jedoch Risiken der Blutabnahme. So können blaue Flecken an der Stelle auftreten, an der die Nadel in die Vene eingeführt wird. Manchmal kommt es zu einer geringen Blutung an der Einstichstelle, die wenige Minuten anhalten kann, nachdem die Nadel herausgezogen wird. Gelegentlich entsteht eine lokale Entzündung der Haut oder der Vene. In seltenen Fällen kann es zu Nervenschädigungen durch den Einstich kommen, ebenso zu Kreislaufreaktionen.

Bei den MRT-Untersuchungen sind keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Das Verfahren arbeitet ohne Röntgenstrahlung, so dass Sie keiner ionisierenden Strahlenbelastung ausgesetzt sind. Kontrastmittel werden nicht verabreicht. Trotzdem sind folgende Risiken und Begleitscheinungen möglich, auf die Sie achten sollten:

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen
- Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können
- kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in die Untersuchungsrohre (den Tomographen)
- Während der Untersuchung liegen Sie in einer relativ engen Röhre und sollen sich möglichst wenig bewegen. Auch bei Personen, bei denen zuvor keine Angst vor engen Räumen bekannt ist, kann dies zu unangenehmen Empfindungen bis hin zur Panik führen.
- Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrühungen an Kontaktstellen an den Armen oder Beinen kommen. Die Lagerung erfolgt daher durch speziell geschultes Personal.

In der Studie wird auch ein MRT-Scanner verwendet, der mit einer sehr hohen Magnetfeldstärke von 7 Tesla arbeitet. Dieser MRT-Scanner wird noch nicht in Routine-Untersuchungen eingesetzt, sondern nur zu Forschungszwecken. Zurzeit ist er nicht als Medizinprodukt zugelassen. Der Hersteller des Gerätes hält jedoch alle notwendigen Sicherheitsrichtlinien für Medizinprodukte ein. Zu den Besonderheiten bei 7 Tesla gehört, dass ein Temperaturanstieg im Gewebe örtlich sehr konzentriert erfolgen kann. Hinweise auf bleibende gesundheitliche Beeinträchtigungen liegen bislang nicht vor. Allerdings sind die oben beschriebenen Begleitscheinungen bei hohen Feldstärken wie 7 Tesla häufiger als bei geringeren Feldstärken. Um solche Beschwerden zu minimieren, oder ganz auszuschließen, sollten schnelle Bewegungen im Kernspintomographen vermieden werden. So wird z.B. das Herein- und Herausfahren des Tisches, auf dem Sie liegen werden, besonders langsam erfolgen.

Zufallsbefunde

Diese Untersuchungen werden nicht im Rahmen einer klinisch-diagnostischen Fragestellung durchgeführt, so dass möglicherweise bestehende Befunde nicht erfasst werden, falls sie außerhalb der wissenschaftlichen Fragestellung liegen. Jedoch kann es sein, dass im Rahmen der Untersuchungen Zufallsbefunde erhoben werden, die weitere diagnostische Untersuchungen und/oder eine Behandlung notwendig machen.

8 (Geben Sie den Dokumenttitel ein)



dass ein Verstoß gegen die Obliegenheiten des Versicherungsvertrages zum Verlust des Versicherungsschutzes führen kann.

Die Höchstleistung für die einzelne versicherte Person beträgt 250 000 Euro.

Zudem hat das DZNE eine Wegeunfallversicherung für Teilnehmer, die nicht als Patienten der Uniklinik behandelt werden, abgeschlossen. Diese Versicherung greift, wenn Sie und/oder Ihre Begleitperson auf dem Weg zu und von den Untersuchungen einen Unfall haben und dabei dauerhafte Schäden erleiden.

Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus der Versicherungsbestätigung, die Ihnen ausgehändigt wird. Bitte beachten Sie, dass der Versicherungsschutz entfällt, wenn Sie vom direkten Weg abweichen oder der Weg selbst durch rein private und eigenwirtschaftliche Maßnahmen (z.B. durch Einkauf) unterbrochen wird.

Die Höhe der Versicherungsleistung ist nach Alter gestaffelt. Die genauen Summen entnehmen Sie bitte der Versicherungsbestätigung.

Nach einem Unfall müssen Sie unverzüglich einen Arzt hinzuziehen und Ihren Ansprechpartner in der Studie oder die Versicherung unterrichten. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Ansprechpartner in der Studie.

Name und Anschrift der Versicherung: HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Niederlassung Düsseldorf, Am Schönenkamp 45, 40599 Düsseldorf; Telefon: 0211 7482-287; Fax: 0211 7482-465; Versicherungsnummer: 42750097-03085

Im Schadensfall werden Ihre personenbezogenen Daten an die Versicherung weitergeleitet, jedoch nur in dem Umfang, wie sie für den Versicherungsfall relevant sind.

Widerrufrecht

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden und Anonymisierung oder Löschung Ihrer Daten bzw. Anonymisierung oder Vernichtung Ihrer Proben verlangen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Wenden Sie sich dazu bitte an die unten angegebene Kontaktadresse. Wurden die Daten und Proben bereits anonymisiert (die Daten und Proben können nicht mehr mit Ihnen in Verbindung gebracht werden), ist eine Löschung bzw. Vernichtung nicht mehr möglich.

Aufwandsentschädigung

9 [Geben Sie das Dokumenttitel ein]



Wenn Sie als Kontrollproband an der Studie teilnehmen, erhalten Sie eine Probandenvergütung in Höhe von 70 Euro nach Beendigung aller Untersuchungstermine.

Kontaktadressen

Herr Prof. Dr. med. Notger Müller
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Leipziger Straße 44, Haus 64
39120 Magdeburg
E-Mail: notger.mueller@dzne.de
Tel: 0391/67-24517

Frau PD Dr. med. Stephanie Schreiber
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Universitätsklinik für Neurologie
Leipziger Straße 44, Haus 64
39120 Magdeburg
E-Mail: stephanie.schreiber@med.ovgu.de
Tel: 0391/67-15001

Frau Dr. Marlen Schmicker
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Leipziger Straße 44, Haus 64
39120 Magdeburg
E-Mail: marlen.schmicker@dzne.de
Tel: 0391/67-24505

10 [Geben Sie den Dokumenttitel ein]



Beteiligte Stellen:

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Leipziger Straße 44, Haus 64 39120 Magdeburg	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Universitätsklinik für Neurologie Leipziger Straße 44, Haus 60 39120 Magdeburg
--	---

Einwilligungserklärung zur Studie „Strukturelle und funktionelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit peripher Nerven- oder Muskelerkrankung“

Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über die oben genannte Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die Teilnehmerinformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. meine Daten, insbesondere medizinische Gesundheitsdaten, zum Zwecke der Durchführung dieser Studie elektronisch und in Papierform erhebt, verarbeitet und nutzt. Wenn ich der Entnahme von Biomaterial zugestimmt habe, willige ich auch in dessen Verarbeitung, Aufbewahrung und Nutzung ein. Meine Gesundheitsdaten, Biomaterialien und Bilddaten werden vom DZNE in pseudonymisierter Form verarbeitet. Meine identifizierenden Daten (z. B. Name, Anschrift) werden getrennt von den Gesundheitsdaten gespeichert.

Drei Jahre nach Beendigung der Studie werden meine Daten und Proben anonymisiert. Meine Proben werden spätestens fünf Jahre nach der Entnahme vernichtet. Meine erhobenen Daten können zeitlich unbegrenzt auch nach meinem Tod für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden.

Meine Daten dürfen in pseudonymisierter Form für Kooperationsprojekte mit Kooperationspartnern ggf. auch internationalen Kooperationspartnern ausgetauscht werden. Aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen werden keine Rückschlüsse auf meine Person möglich sein.

11 [Geben Sie den Dokumenttitel ein]



Entbindung von der Schweigepflicht:

Den an der Studie beteiligten Beschäftigten des DZNE gewähre ich Einblick in meine Patientenakte des Klinischen Kooperationspartners zur Erhebung relevanter Behandlungsdaten für die oben genannte Studie.
Das DZNE beauftragt Dritte mit der Analyse oder Befundung von pseudonymisierten Bilddaten und Biomaterialproben. Das DZNE vereinbart mit diesem Auftragnehmer geeignete Maßnahmen zum Schutz meiner Bilddaten, Biomaterialproben sowie deren Analyse- bzw. Befundergebnisse.
Einsicht in meine Studiendaten dürfen alle an der Studiendurchführung Beteiligten nehmen sowie hierfür gesondert zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen, die die Qualität der Daten gewährleisten.
Für diese Maßnahmen entbinde ich den Studienarzt und Beschäftigte des DZNE bzw. alle an dieser Studie darüber hinaus beteiligten Personen von ihrer Schweigepflicht, sofern dies für die Durchführung dieser Studie erforderlich ist.

Einwilligung zur Durchführung weiterer Blutanalysen

Ich willige ein, dass ggf. weitere, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht absehbare Untersuchungen meiner Blutprobe durchgeführt werden, die im Zusammenhang mit der Studienfrage stehen. ja nein

Widerruf der Einwilligung:

Meine Einwilligung kann ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber dem DZNE e.V. widerrufen. Mir entstehen durch den Widerruf keinerlei Nachteile. Im Falle meines Widerrufs werden meine Daten auf meinen Wunsch gelöscht oder anonymisiert, meine Proben vernichtet oder anonymisiert. Dies gilt nur, soweit die Daten und Proben nicht bereits anonymisiert wurden.

Mit der Teilnahme an dieser Studie stimme ich zu, dass mir Zufallsbefunde in jedem Fall mitgeteilt werden. Für diesen Fall erkläre ich mein Einverständnis zur Aufhebung der Pseudonymisierung (Wiederherstellung des Personenbezuges) und zur Weitergabe der erhobenen Daten an weiterbehandelnde Ärzte.

Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

12 [Geben Sie den Dokumenttitel ein]



Kopien der Teilnehmerinformation und dieser Einwilligung sowie der Versicherungsunterlagen wurden mir ausgehändigt.

Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

Ort, Datum _____ Name, Vorname (Druckschrift) _____ Unterschrift des Probanden _____

Der Proband wurde von mir über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen und sämtliche Risiken der Untersuchung mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgelesene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Proband hat ohne Zwang seine Einwilligung erteilt. Die schriftliche Teilnehmerinformation und eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich dem Probanden ausgehändigt.

Ort, Datum _____ Name, Vorname (Druckschrift) _____ Unterschrift des Studienarztes _____

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Anleitung: Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, dass gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

- 1) Traurigkeit**
0. Ich bin nicht traurig.
1. Ich bin traurig.
2. Ich bin ständig traurig.
3. Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.
- 2) Pessimismus**
0. Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht.
1. Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht.
2. Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert.
3. Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.
- 3) Frühere Misserfolge**
0. Ich fühle mich nicht als Versager.
1. Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
2. Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
3. Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- 4) Verlust von Freude**
0. Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen.
1. Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher.
2. Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.
3. Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben.
- 5) Schuldgefühle**
0. Ich habe keine Schuldgefühle.
1. Ich habe häufig Schuldgefühle.
2. Ich habe fast immer Schuldgefühle.
3. Ich habe immer Schuldgefühle.

- 6) Gefühle bestraft zu werden**
0. Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
1. Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
2. Ich erwarte, bestraft zu werden.
3. Ich habe das Gefühl bestraft zu gehören.
- 7) Abneigung gegen sich selbst**
0. Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben.
1. Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
2. Ich bin von mir selbst enttäuscht.
3. Ich mag mich nicht.
- 8) Selbstvorwürfe**
0. Ich bin mir selbst gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst.
1. Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher.
2. Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler.
3. Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.
- 9) Selbstmordgedanken oder -wünsche**
0. Ich denke nicht daran, mich umzubringen.
1. Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
2. Ich möchte mich umbringen.
3. Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte.
- 10) Weinen**
0. Ich weine nicht öfter als früher.
1. Ich weine mehr als früher.
2. Ich weine wegen jeder Kleinigkeit.
3. Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht.

- 11) Unruhe**
0. Ich bin nicht unruhiger oder reizbarer als sonst.
1. Ich bin unruhiger oder reizbarer als sonst.
2. Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen.
3. Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung bleiben oder etwas tun muss.
- 12) Interesselosigkeit**
0. Ich habe das Interesse an Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
1. Ich interessiere mich jetzt weniger für an Menschen oder an Tätigkeiten als früher.
2. Ich habe mein Interesse an Menschen oder an Tätigkeiten zum größten Teil verloren.
3. Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.
- 13) Entschlussfähigkeit**
0. Ich bin so entschlossen wie immer.
1. Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
2. Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
3. Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- 14) Wertlosigkeit**
0. Ich fühle mich nicht wertlos.
1. Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher.
2. Ich habe das Gefühl, weniger Wert zu sein als andere Menschen.
3. Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.
- 15) Verlust an Energie**
0. Ich habe so viel Energie wie früher.
1. Ich habe weniger Energie wie früher.
2. Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun.
3. Ich habe nicht genügend Energie, irgendetwas zu tun.

- 16) Veränderungen des Schlafverhaltens**
0. Ich schlafe so gut wie sonst.
1a. Ich schlafe etwas mehr als sonst.
1b. Ich schlafe etwas weniger als sonst.
2a. Ich schlafe viel mehr als sonst.
2b. Ich schlafe viel weniger als sonst.
3a. Ich schlafe die meiste Zeit des Tages.
3b. Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann nicht mehr einschlafen.

- 17) Reizbarkeit**
0. Ich bin nicht reizbarer als sonst.
1. Ich bin reizbarer als sonst.
2. Ich bin viel reizbarer als sonst.
3. Ich bin ständig reizbar.
- 18) Veränderungen des Appetits**
0. Mein Appetit hat sich nicht verändert.
1a. Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst.
1b. Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
2a. Mein Appetit ist viel kleiner als sonst.
2b. Mein Appetit ist viel größer als sonst.
3a. Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
3b. Ich habe ständig großen Hunger.
- 19) Konzentrationsschwierigkeiten**
0. Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
1. Ich kann mich so gut konzentrieren wie sonst.
2. Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren.
3. Ich kann mich auf gar nichts mehr konzentrieren.
- 20) Müdigkeit**
0. Ich bin nicht müder als sonst.
1. Ich ermüde schneller als früher.
2. Ich bin für viele Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.
3. Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde.
- 21) Verlust des Interesses an Sex**
0. Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
1. Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
2. Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
3. Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.



Fatigue Severity Scale (FSS)

Bitte bewerten Sie jede Aussage auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu).

	1	2	3	4	5	6	7
Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin.							
Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung.							
Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden.							
Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich.							
Die Erschöpfung beeinflusst meine Körperliche Belastbarkeit.							
Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung.							
Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten.							
Ich bin schnell erschöpft.							
Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben.							

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

- PC hochfahren
- TAP öffnen
- Tasten vorher prüfen (unter Tastatur)

- Allgemeine Instruktion:**
- Instruktion für jeweiligen Test plus Beispiel vorher gezeigt
 - Nach gelesener und verstandener Instruktion
 - Enter → Experiment beginnt
 - So schnell und korrekt wie möglich Taster (1) drücken

- Aufgaben:**
1. **Alertness**
 - Ca. 4:50 min
 - Reaktion auf erscheinendes Kreuz
 - Reaktion auf erscheinendes Kreuz mit vorherigem Warnton
 - Ausgabe: Reaktionszeit
 2. **Geteilte Aufmerksamkeit audio-visuell**
 - Ca. 3:30 Minuten (inklusive Instruktion)
 - Gleichzeitig zwei Reizdarbietungen:
 - Achten auf Kreuze
 - Achten auf Töne (hoch und tief)
 - Taste drücken, wenn:
 - Kreuze kleines Quadrat bilden oder
 - Zweimal nacheinander derselbe Ton kommt
 - Ausgabe:
 - Auslassungen
 - Fehler
 - Reaktionszeiten
 3. **Go-NoGo – 2. aus 5**
 - Ca. 6:20 Minuten (inklusive Instruktion)
 - 5 Quadrate mit unterschiedlichem Füllmuster, von denen 2 als kritisch definiert sind (5 Reize, 2 kritisch)
 - Ausgabe:
 - Auslassungen
 - Fehler
 - Reaktionszeiten

Daten drucken und in den CRF heften



Probandenquittung

Probanden und Probandinnen stehen in keinem Beschäftigungsverhältnis zum DZNE. Die „Entschädigung“ (Reisekostenerstattung und Aufwandsentschädigung) ist nicht sozialversicherungspflichtig, jedoch als „sonstige Einkünfte“ dem Finanzamt zu melden.

Name, Vorname des Probanden	Privatschrift		Freiwillige Angabe
	Reisekostensperrchale (Reisefall) in €	Reisekostenabrechnung (Belege beigefügt) in €	
Proband	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Begleitperson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Betrag _____

Studiennummer/ Datum _____

Kostenstelle-/ Innesauftrag-Nr. _____

Bitte überwiesen Sie den Betrag auf das Konto:

Kontoinhaber	Geldinstitut
--------------	--------------

IBAN

BIC oder SWIFT-Code

Ich stehe in keinem Beschäftigungsverhältnis zum DZNE. Die „Entschädigung“ (Reisekostenerstattung und Aufwandsentschädigung) ist nicht sozialversicherungspflichtig, jedoch als „sonstige Einkünfte“ dem Finanzamt zu melden. Ich versichere, dass ich den erhaltenen Betrag (Reisekostenerstattung und Aufwandsentschädigung) meinem Finanzamt als steuerpflichtige Einnahme mitteile. Ferner versichere ich, dass keine Kostenerstattung von anderer Seite erfolgen kann bzw. erfolgt. Die beigefügte Datenschutzerklärung habe ich zur Kenntnis genommen. Eine Kopie wurde mir ausgehändigt.

Datum, Unterschrift Proband/Probandin

Datum, Unterschrift de/irs Zeichnungsberechtigten



Erklärung des DZNE zum Datenschutz

Verantwortliche Stelle im Sinne der Europäischen Datenschutzgrundverordnung (EU-DS-GVO) und andere Datenschutzgesetze und Bestimmungen ist das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Venusberg-Campus 1, Gebäude 99, 53127 Bonn, vertreten durch den Vorstand Prof. Puschig Nicoletta MD, PhD (Wissenschaftlicher Vorstand und Vorstandsvorsitzender) und Dr. Sabine Helling-Moegen, LL. M. (Administrativer Vorstand). Das DZNE verarbeitet die personenbezogenen Daten zum Zweck der Abwicklung dieser Entschädigung sowie zu deren Nachweis in Verbindung mit der Studienbezeichnung. Es folgt zu keiner Zeit eine Weitergabe an Dritte oder gemeinsame Verarbeitung dieser Abrechnungsdaten mit anderen personenbezogenen Daten aus wissenschaftlichen Studien. Rechtsgrundlagen dieser Verarbeitung sind in Art. 6 Abs. 1 lit b EU-DS-GVO hinsichtlich der Abrechnung sowie Art. 6 Abs. 1 lit. c EU-DS-GVO hinsichtlich der Nachweis- und Aufbewahrungspflichten. Nach Ablauf der gesetzlichen Aufbewahrungspflicht von 10 Jahren werden die Abrechnungsdaten gelöscht.

Probandinnen und Probanden können Auskunft darüber verlangen, ob personenbezogene Daten, die sie betreffen, verarbeitet werden. Sie haben ein Recht auf Berichtigung und/oder Vervollständigung, sofern die verarbeiteten personenbezogenen Daten, die sie betreffen, unrichtig oder unvollständig sind. Unter gesetzlichen Voraussetzungen können sie die Einschränkung der Verarbeitung der sie betreffenden personenbezogenen Daten verlangen.

Würde die Einschränkung der Verarbeitung eingeschränkt, werden sie unterrichtet, bevor die Einschränkung aufgehoben wird. Sie haben das Recht, gegen die Verarbeitung der sie betreffenden personenbezogenen Daten, Widerspruch einzulegen. Eine Verarbeitung der sie betreffenden personenbezogenen Daten erfolgt dann nicht mehr, es sei denn, es können zwingende schutzwürdige Gründe für die Verarbeitung nachgewiesen werden, die Interessen, Rechte und Freiheiten überwiegen, oder die Verarbeitung dient der Geltendmachung, Ausübung oder Verteidigung von Rechtsansprüchen. Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die bereitgestellt wurden, in einem strukturierten, gängigen und maschinenlesbaren Format zu erhalten oder zu erwirken, dass die sie betreffenden personenbezogenen Daten direkt einem anderen Verantwortlichen übermittelt werden, soweit dies technisch machbar ist. Freiheiten und Rechte anderer Personen dürfen hierdurch nicht beeinträchtigt werden. Ihnen steht das Recht auf Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde, insbesondere in dem Mitgliedstaat ihres Aufenthaltsorts, ihres Arbeitsplatzes oder des Ortes des mutmaßlichen Verstoßes, zu, wenn sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die EU-DS-GVO verstößt.

Die für das DZNE zuständige Aufsichtsbehörde für den Datenschutz ist die Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit, Husarenstraße 30, 53117 Bonn, Deutschland, Telefon: +49 228 997799-0.

Zur Wahrnehmung der Rechte aus dem Datenschutz kontaktieren Probandinnen und Probanden bitte den Datenschutzbeauftragten des DZNE:

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)
 Stabsstelle Datenschutz
 Datenschutzbeauftragter
 Venusberg-Campus 1, Gebäude 99
 53127 Bonn
 Deutschland
 Telefon: +49-22843302-0
 datenschutz@dzne.de

3. Interpretation der Ergebnisse

Tabelle 26. Interpretationstabelle der Ergebnisse. Die mögliche Punktzahl sowie die Bewertung dieser werden gezeigt. Fragebögen: Fragebogeninventar für Freizeitinteressen-Kurzversion (FIFI-K), Wie gerne (G), Wie häufig (H); Becks-Depression-Inventar (BDI); Fatigue Severity Scale (FSS). Kognitive Testung: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Gesamtleistung (Gesamt), Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV), Wiedererkennungslleistung (WF); Zahlen nachsprechen (ZNS-Test); Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Formallexikalische Kategorie (FL), Semantische Kategorie (S), Formallexikalischen Kategorienwechselfaufgabe (FLW), Semantische Kategorienwechselfaufgabe (SW); Farb-Wort-Test (FWT); Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Spatial Span (SSP), One Touch Stocking (OTS); Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Alertness (A), ohne Wahnsignal (oW), mit Wahnsignal (mW), Geteilte Aufmerksamkeit (G. A.), Go/Nogo (G/N). Motorische Testung: Distance Perception (DP); Triangle Completion Test (TCT); Rotational Memory (RM).

Variablen	Mögl. Punktzahl	Bewertung
FIFI-K G	0 – 5	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
FIFI-K H	0 – 5	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
BDI	0 – 90	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
FSS	0 – 63	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
VLMT Gesamt	0 – 75	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
VLMT AzV	0 - 15	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
VLMT WF	- 30 – 15	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
ZNS-Test	0 – 30	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
FWT 1 Reaktionszeit	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
FWT 2 Reaktionszeit	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
FWT 3 Reaktionszeit	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
FWT 1 Fehler	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
FWT 2 Fehler	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
FWT 3 Fehler	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT FL Gesamt	Ab 0 Wörter	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT FL Repetitionen	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT S Gesamt	Ab 0 Wörter	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT S Repetitionen	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT FLW Gesamt	Ab 0 Wörter	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT FLW Repetitionen	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT SW Gesamt	Ab 0 Wörter	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
RWT SW Repetitionen	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
OTS Zeit	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
SSP Score	1 – 7	Größere Werte entsprechen besseren Leistungen
TAP A. oW Median	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
TAP A. mW Median	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
TAP G.A. Auslasser	Ab 0 Auslasser	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
TAP G/N Median	Ab 0 sec	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
TAP G/N Fehler	Ab 0 Fehler	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
DP	Ab 0 cm	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
TCT	Ab 0 cm	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen
RM	Ab 0 cm	Kleinere Werte entsprechen besseren Leistungen

4. Kraftgrade und Pallästhesie

Tabelle 27. Kraftgrade und Pallästhesie der Patienten. Soweit nicht anders mit links (li) und rechts (re) betitelt, werden beidseitige Werte angegeben. Normwerte für Kraftgrade: 5 - normal: aktive Bewegung gegen starken Widerstand, 4 - gut: aktive Bewegung gegen leichten Widerstand (Baller, 2000). Normwerte der Pallästhesie: > 4 / 8 für > 60 Jahre (Mörkl, 2011).

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Kraftgrade											
Armadduktion/Armabduktion	5 von 5	5 von 5	4,5 von 5 (li)	5 von 5	4,5 von 5	4 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Armbeugung/Armstreckung	5 von 5	5 von 5	4,5 von 5 (li)	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Streckung/Beugung Ellenbogen	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Handgelenksbeugung/Streckung	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5 (li)
Fingerbeugung/Streckung	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5
Fingerspreizung	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5	4,5 von 5 (re)	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Hüftbeugung/Streckung	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5
Kniebeugung/Streckung	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Hüftadduktion/Abduktion	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4,5 von 5	4,5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Fußhebung/Senkung	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5
Großzehenhebung/Senkung	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	5 von 5	4 von 5
Pallästhesie											
Malleolär	4 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	6 von 8 (re)	8 von 8	8 von 8	8 von 8	7 von 8	7 von 8
Prätibial	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	7 von 8 (re)	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8
Radial	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	7 von 8 (li)	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8	8 von 8

5. Statistische Auswertung im Detail

Tabelle 28. Statistische Auswertung im Detail. Kognitive Testung: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Gesamtleistung (Gesamt), Abruf nach zeitlicher Verzögerung (AzV), Wiedererkennungslleistung (WF); Zahlen nachsprechen (ZNS-Test); Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Formalexikalisches Kategorie (FL), Semantische Kategorie (S), Formalexikalischen Kategorienwechsellaufgabe (FLW), Semantische Kategorienwechsellaufgabe (SW); Farb-Wort-Test (FWT); Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Spatial Span (SSP), One Touch Stocking (OTS); Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Alertness (A), ohne Wahnsignal (oW), mit Wahnsignal (mW), Geteilte Aufmerksamkeit (G. A.), Go/Nogo (G/N). Motorische, sensorische sowie Orientierungs-Testung: C-Screen; Distance Perception (DP); Triangle Completion Test (TCT); Rotational Memory (RM). Median und Interquartilsabstand (#) oder Mittelwert und Standardabweichung (**).

Kognitive Domäne	Test	Kondition	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Cohen's d				
Verbales Gedächtnis	VLMT	Gesamt**	38,6 (8,99)	52,1 (9,40)	0,003	1,468				
		AzV**	2,45 (1,51)	2,00 (2,19)	0,578	0,239				
		WF**	0,22 (4,63)	1,11 (4,17)	0,958	0,202				
Arbeitsgedächtnis	ZNS-Test**	Gesamt**	16,6 (5,87)	20,7 (4,08)	0,074	0,811				
	Visuell-verbale Leistung	FWT	Reaktionszeit 1#	19,5 (3,60)	17,5 (2,80)	0,138	0,650			
Reaktionszeit 2#			24,0 (5,60)	23,0 (1,80)	0,789	0,410				
Reaktionszeit 3#			44,5 (17)	43,0 (13,7)	0,569	0,270				
Fehler 2#			0,00 (75)	0,00 (0,00)	0,549	0,330				
Fehler 3#			0,00 (2,50)	0,50 (1,00)	0,933	0,330				
Wortflüssigkeit	RWT	FL Gesamt **	15,6 (6,53)	18,5 (4,93)	0,253	0,501				
		FL Repetition#	1,00 (2,00)	1,00 (1,50)	0,832	0,800				
		S Gesamt**	26,1 (6,59)	29,6 (4,59)	0,161	0,616				
		S Repetition#	0,50 (1,75)	0,50 (1,00)	0,743	0,210				
		FLW Gesamt**	14,9 (3,99)	15,5 (3,98)	0,712	0,151				
		FLW Repetition#	1,00 (1,00)	1,00 (1,00)	0,869	0,000				
		Gesamt**	18,5 (3,70)	20,4 (4,18)	0,293	0,481				
		Repetition#	0,00 (1,00)	1,00 (2,00)	0,150	0,680				
		Visuelles Arbeitsgedächtnis	CANTAB	SSP Score**	4,83 (0,41)	4,33 (1,37)	0,424	0,494		
				SSP Sta. Score**	-0,54 (0,64)	-1,05 (1,00)	0,257	0,607		
SSP Length**	6,53 (1,27)			4,98 (0,79)	0,034	1,466				
OTS Zeit**	27,7 (10,30)			20,2 (4,68)	0,114	0,938				
Exekut. Arbeitsgedächtnis	CANTAB	Aufmerksamkeitsfähigkeit	TAP	A. oW Median**	297 (54,0)	303 (49,2)	0,812	0,116		
				A. oW Stdabw**	68,0 (32,5)	52,0 (24,5)	0,287	0,556		
				A. mW Median**	280 (39,8)	309 (69,0)	0,286	0,515		
				A. mW Stdabw**	48,8 (12,8)	53,9 (22,6)	0,566	0,278		
				A. Kennwert#	0,01 (0,09)	-0,02 (0,070)	0,860	0,110		
				G.A. Auslasser**	1,88 (1,13)	1,88 (1,89)	1,000	0,000		
				G/N Median**	613 (105)	607 (52,1)	0,898	0,072		
				G/N Fehler#	2,00 (3,00)	0,00 (1,00)	0,072	0,800		
				Räumliche Orientierung	Distance Perception	2 m#	56,0 (36,4)	32,5 (16,8)	0,074	0,830
							2,5 m**	55,7 (26,9)	41,0 (29,8)	0,351
3 m#	94,5 (72,2)	68,0 (56,2)	0,430				0,380			
Gesamt**	56,0 (36,4)	32,5 (16,8)	0,129				0,874			
Triangle Completion Test	Gesamt#	152 (44)	109 (26)				0,041	0,890		
		Rechts	60° **				123 (8)	77,7 (33,2)	0,003	1,200
		90° **	123 (191)		73,5 (76,8)	0,049	1,000			
		120° **	126 (89,2)		64,5 (57,8)	0,082	0,770			
		120° **	130 (50,5)		96,4 (52,9)	0,189	0,650			
		Links	60° **		138 (54,2)	60,5 (39,8)	0,009	1,500		
		90° **	81,5 (66)		66,0 (39)	0,104	0,790			
		120° **	122 (165)		118 (105,8)	0,151	0,740			
		Rollstuhl	Gesamt**		197 (68)	149 (42,8)	0,080	0,845		
		Rechts	60° **		189 (129)	160 (93,9)	0,569	0,257		
		90° **	196 (107)		129 (92,9)	0,150	0,669			
		120° **	166 (109)		180 (93,3)	0,753	0,138			
Links	60° **	202 (128)	126 (77,9)		0,129	0,717				
90° **	170 (103)	136 (88,3)	0,434		0,584					
120° **	257 (108)	164 (70,8)	0,037	1,018						
Rotational Memory	C-Screen	Gesamt**	35,5 (11,9)	27,4 (9,25)	0,153	0,760				
		Eine Rotation#	22,8 (15,2)	24,5 (43,9)	0,713	0,410				
		Zwei Rotationen**	32,2 (18,3)	44,3 (20,2)	0,264	0,628				
		Vier Rotationen**	41,1 (25,9)	26,3 (16,9)	0,200	0,677				
		Acht Rotationen**	43,2 (24,3)	37,4 (24,6)	0,641	0,237				
		Gesamt**	18,0 (42,2)	38,1 (26,8)	0,531	0,569				