

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

# **Adaptives motorisches Lernen und seine Konsolidierung bei Multipler Sklerose**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Luis Nakchbandi  
aus Würzburg

Würzburg, März 2021

Referent: Priv.-Doz. Dr. Daniel Zeller

Koreferent: Prof. Dr. Lorenz Deserno

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2021

Der Promovend ist Arzt.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie und Ätiologie der Multiplen Sklerose.....	1
1.2	Pathogenese der Multiplen Sklerose .....	2
1.3	Diagnostik der Multiplen Sklerose.....	2
1.3.1	MRT .....	3
1.3.2	Transkranielle Magnetstimulation .....	3
1.4	Verlauf und Prognose der Multiplen Sklerose .....	4
1.5	Neuroplastizität.....	5
1.6	Motorisches Lernen .....	6
1.6.1	Paradigma .....	6
1.6.2	Grundlagen.....	7
1.6.3	Modellbasiertes Lernen .....	7
1.6.4	Nicht-modellbasierte Mechanismen .....	8
1.6.5	Konsolidierung.....	8
1.6.6	Anatomische Korrelate von Motoradaptation .....	9
1.7	Das motorische System bei MS.....	10
1.7.1	Nutzen der Untersuchung von Motoradaptation.....	10
1.7.2	Plastizität des motorischen Systems bei MS.....	11
1.7.3	Motorisches Lernen bei MS .....	12
1.8	Ziele der Arbeit .....	12
2	Studienteilnehmer und Methoden .....	14
2.1	Ethikvotum.....	14
2.2	Patienten und Kontrollprobanden.....	14
2.3	Neurologisches Basisassessment .....	14
2.3.1	Händigkeit .....	15
2.3.2	Fatigue .....	15
2.3.3	Stimmung.....	15
2.4	Motorische Beeinträchtigung .....	15
2.4.1	9-Loch-Steck-Test .....	16
2.4.2	Gehstrecke .....	16
2.4.3	SARA-Ataxie-Score .....	16
2.5	ZNS-Schädigung .....	17
2.5.1	MRT .....	17
2.5.2	MEP .....	17
2.6	Motorische Lernaufgabe: <i>visuomotor adaptation task</i> .....	18

2.6.1	Rahmenbedingungen .....	18
2.6.2	Paradigma .....	18
2.6.3	Messwerte .....	20
2.6.4	Bedeutung der Messwerte .....	21
2.7	Statistische Analyse.....	22
2.7.1	VAT .....	22
2.7.2	Mögliche Einflussgrößen auf das adaptive Lernen.....	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Teilnehmerkollektiv und klinische Basisdaten .....	24
3.2	Motorische Fähigkeiten.....	25
3.3	ZNS-Läsionen.....	26
3.3.1	MEP .....	26
3.3.2	MRT .....	26
3.4	Visuomotorische Adaptationsaufgabe.....	27
3.4.1	Baseline.....	27
3.4.2	Verlauf der Adaptationsraten .....	28
3.4.3	Parameter der Speicherung und Retention.....	29
3.5	Mögliche Einflussgrößen auf das adaptive Lernen.....	31
3.5.1	Korrelationsanalysen .....	31
3.5.2	Subgruppenanalyse.....	31
4	Diskussion .....	34
4.1	Ausgangsbedingungen .....	34
4.2	Allgemeiner Verlauf der visuomotorischen Lernaufgabe .....	34
4.3	Adaptation und Kurzeffekte .....	35
4.3.1	Erster Untersuchungstag .....	35
4.3.2	Folgeuntersuchungen: T <sub>1</sub> und T <sub>2</sub> .....	36
4.4	Abspeicherung und Langzeiteffekt.....	37
4.5	Lernen auf unterschiedlichen Zeitebenen .....	38
4.6	Adaptives Lernen, Klinik und Bildgebung.....	40
4.6.1	Klinische Behinderung .....	40
4.6.2	Läsionslast .....	42
4.7	Neuropsychologische Störfaktoren .....	43
4.8	Implikationen für Rehabilitation.....	44
4.9	Limitationen der Studie .....	45
4.10	Schlussfolgerung.....	46
5	Zusammenfassung.....	48

6	Literaturverzeichnis.....	50
	Appendix.....	
I.	Abkürzungsverzeichnis.....	
II.	Abbildungsverzeichnis.....	
III.	Tabellenverzeichnis.....	
IV.	WEIMuS und Händigkeitsfragebogen.....	
V.	Programmskript.....	
VI.	Danksagung.....	
VII.	Lebenslauf.....	
VIII.	Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme.....	

# 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit wurde als Zeitschriftenaufsatz bereits in Teilen als *Nguemeni et al. 2021* publiziert. Des Weiteren erfolgte eine Poster-Präsentation der Arbeit im Rahmen des ECTRIMS-Kongresses (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) in Berlin im Oktober 2018.

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie tritt mit einer Inzidenz von etwa 8 pro 100.000 Einwohner in Deutschland auf (Kip et al. 2016); in Mitteleuropa beträgt die Prävalenz 30-60 und die Inzidenz etwa 3-7/100.000 Einwohner (Wildemann und Diem 2016). Dabei zeigt sich die Erkrankung erstmalig v.a. bei Personen im Alter von 20-40 Jahren mit einer Tendenz zum weiblichen Geschlecht, obgleich schon zehn Jahre früher von einem latenten Krankheitsprozess auszugehen ist (Wildemann und Diem 2016). Bei globaler Betrachtung wird die Erkrankung auf der Nordhalbkugel mit zunehmender Entfernung vom Äquator häufiger (Wildemann und Diem 2016). Bislang noch nicht geklärt sind die Ursachen der MS (Wildemann und Diem 2016). Eine multifaktorielle Genese mit genetischen Faktoren und Umweltfaktoren wird angenommen. So beträgt die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge 30%, zweieiiger Zwillinge und ordinärer Geschwister 2-5%; bei Kindern von MS-Patienten beträgt das Lebenszeitrisko, ebenfalls an MS zu erkranken, 1% (Howard et al. 2016). Aus genomweiten Assoziationsstudien ist bekannt, dass v.a. Gene des *major histocompatibility complex*, darunter v.a. die Gene von HLA-DRB1, DQB1 und PDCD1, Gene der T-Zell-Funktion und anderer Facetten des Immunsystems einen Zusammenhang mit MS aufweisen (Howard et al. 2016; Olsson et al. 2017; Reich et al. 2018). Es wurden bereits über 200 Genvarianten gefunden, die mit einem erhöhten MS-Risiko verbunden sind (Reich et al. 2018). Neben diesen Einflüssen scheinen verschiedene Umweltfaktoren eine größere Rolle zu spielen. Wahrscheinliche Risikofaktoren mit hoher Evidenz sind: Rauchen, Seropositivität mit EBNA1-IgG (Epstein-Barr-Virus) und infektiöse Mononukleose (Belbasis et al. 2015). Als weitere mögliche Risikogrößen können organische Lösungsmittel, Fettleibigkeit in der Jugend, Nachtschichtarbeit, geringe Sonneneinstrahlung bzw. niedrige Vitamin D-Spiegel ins Feld geführt werden, während Alkohol-, Kaffee- und oraler Tabak-Konsum sowie CMV-Seropositivität möglicherweise protektiv wirken könnten; diese Beobachtungen unterliegen allerdings gewissen Unsicherheiten (Olsson et al. 2017).

## **1.2 Pathogenese der Multiplen Sklerose**

Hinsichtlich der Pathogenese der Multiplen Sklerose gibt es viele Unklarheiten. Von Bedeutung scheinen v.a. Entzündungsprozesse, Demyelinisierung, Axonverlust und Gliareaktion (Reich et al. 2018; Tully und Shi 2013). Die Autoreaktivität von T-Zellen – möglicherweise getriggert in Folge von molekularem Mimikry – spielt eine wichtige Rolle (Tully und Shi 2013). Falsche Antigene dieser Zellen stellen dabei v.a. das basische Myelinprotein, das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, das Myelin-assoziierte Glykoprotein und das Proteolipoprotein dar (Wildemann und Diem 2016). Die T-Zellen lösen weitere Schritte der Pathogenese wie die Störung der Blut-Hirn-Schranke, Exzitotoxizität, Aktivierung der Mikroglia oder mitochondriale Funktionsstörung aus (Tully und Shi 2013). Außerdem werden von der aktivierten Mikroglia Zytokine, proteolytische Enzyme und freie Radikale sowie oxidative Stoffe freigesetzt, wodurch die Markscheiden und die Oligodendrozyten geschädigt werden (Tully und Shi 2013). Die genaue Rolle der Mikroglia ist allerdings vielseitig und noch nicht restlos geklärt (Reich et al. 2018). Wichtige Akteure sind vermutlich auch Makrophagen und B-Zellen; letztere durch Antikörperbildung, Mediatorfreisetzung und Wechselwirkung mit T-Zellen (Reich et al. 2018; Wildemann und Diem 2016). Letztlich resultieren die Demyelinisierung und Axonschädigung als entscheidene Faktoren für neuronale Degeneration, Atrophie und Funktionsverlust (Tully und Shi 2013). Im Rahmen dieser Prozesse bilden sich auch Plaques und Glianarben (Tully und Shi 2013). Die Plaques sind Entmarkungsherde im ZNS; diese finden sich zwar hauptsächlich in der weißen Substanz, kommen aber auch in der grauen Substanz vor. Bevorzugte Lokalisationen sind periventrikuläre weiße Substanz, Nervus opticus, Corpus callosum, Cerebellum, Hirnstamm, Nähe des vierten Ventrikels, Pyramidenbahn und spinale Hinterstränge (Reich et al. 2018; Wildemann und Diem 2016).

## **1.3 Diagnostik der Multiplen Sklerose**

Für die Diagnose einer MS muss die räumliche und zeitliche Dissemination der Erkrankung belegt werden (Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018). Dem tragen die McDonald-Kriterien bzw. die revidierten McDonald-Kriterien Rechnung (Thompson et al. 2018). Hierbei kann in bestimmten Situationen die Diagnose rein klinisch gestellt werden (Wildemann und Diem 2016). In anderen Fällen bedarf es zusätzlicher Befunde: positiver Liquorbefund (z.B. oligoklonalen Banden) oder magnetresonanztomographisch-

gestützter Nachweis der zeitlichen und räumlichen Dissemination (Wildemann und Diem 2016; Thompson et al. 2018).

### **1.3.1 MRT**

Die Magnetresonanztomographie ist ein entscheidendes diagnostisches Mittel bei der MS, um die zeitliche und räumliche Dissemination nachzuweisen (Thompson et al. 2018). Diese kann bei Mangel an Befunden für eine rein klinisch gestellte Diagnose wertvolle Informationen liefern und so eine frühere Diagnose ermöglichen, wenn typische Läsionen der weißen Substanz des zentralen Nervensystems nachweisbar sind (Filippi et al. 2016). Dafür sind z.B. T2-, T2-FLAIR-, pre-/post-contrast T1-Wichtung geeignet (Filippi et al. 2016). Hierbei gilt entsprechend der 2017 revidierten McDonald-Kriterien eine räumliche Dissemination als nachgewiesen, wenn mindestens eine Läsion in der T2-Wichtung in mindestens zwei verschiedenen von vier typischen Lokalisationen zu finden sind: periventrikulär, kortikal oder juxtakortikal, spinal, infratentoriell (Filippi et al. 2016; Thompson et al. 2018). Eine zeitliche Dissemination ist gekennzeichnet durch den Nachweis von mindestens einer neuen typischen T2-/Kontrastmittel-aufnehmenden Läsion im Vergleich zu einer älteren Aufnahme oder durch die Gleichzeitigkeit von Kontrastmittel-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden asymptomatischen Läsionen (Thompson et al. 2018; Filippi et al. 2016).

### **1.3.2 Transkranielle Magnetstimulation**

Motorisch evozierte Potenziale (MEP) – ausgelöst durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) – basieren auf dem Prinzip, dass durch Anlage eines Magnetfelds über dem Kortex bzw. den spinalen Nervenwurzeln mithilfe eines Kondensators und einer Spule ein elektrischer Strom induziert wird (Fernandez et al. 2013; Bendszus et al. 2016). Für die MS-Erkrankung typisch sind verlängerte zentrale Leitungszeiten, die sich in einer erhöhten zentralmotorischen Latenz widerspiegeln; diese ist Ausdruck der zentralen Demyelinisierungsprozesse bei MS (Bendszus et al. 2016; Giffroy et al. 2016; Jung und Ziemann 2007). Im Gegensatz zum MRT hat die Elektrophysiologie in Form von evozierten Potenzialen eine untergeordnete Rolle in der primären Diagnostik der MS. Evozierte Potentiale haben ihren Stellenwert im Kontext der MS eher als supportives Diagnostikum bei unklarem MRT-Befund, zur Detektion klinisch nicht-manifester Läsionen sowie zum Monitoren von Medikamentenwirkungen und klinischem Verlauf. Darüberhinaus können sie als mögliche prognostische Parameter zur Vorhersage von krankheitsbedingten Behinderungen genutzt werden; der tatsächliche Wert für die Prognoseeinschätzung ist allerdings noch nicht klar (London et



al. 2017; Jung und Ziemann 2007; Fernandez et al. 2013; Giffroy et al. 2016; Lascano et al. 2017; Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018).

#### **1.4 Verlauf und Prognose der Multiplen Sklerose**

Die klinische Manifestation der MS ist vielfältig. Typisch sind Störungen der Okulomotorik, z.B. die internukleäre Ophthalmoplegie, und Visusstörungen infolge einer Sehnervenentzündung. Darüber hinaus sind spastische Paresen, Störungen der Sensibilität, der Kleinhirn- und der Blasenfunktion typisch (Wildemann und Diem 2016). Die Multiple Sklerose verläuft initial in ca. 85% der Fälle schubförmig-remittierend (engl. relapsing-remitting MS, RRMS), in ca. 10% primär chronisch progredient (engl. primary progressive MS, PPMS) und in ca. 5% progredient in Kombination mit Schüben (Trapp und Nave 2008; Dutta und Trapp 2011; Wildemann und Diem 2016). Die RRMS zeichnet sich durch schubartige klinische Verschlechterungen mit anschließender Symptomrückbildung im Wechsel mit Phasen der klinischen Stabilität aus (Wildemann und Diem 2016; Trapp und Nave 2008); diese Verlaufsform geht bei den meisten Betroffenen innerhalb von 8-20 Jahren über in die sekundär-chronisch progrediente Verlaufsform (SPMS), welche vorwiegend von einer beständigen – also nicht mehr schubförmigen – Krankheitsverschlechterung gekennzeichnet ist (Trapp und Nave 2008). Bei der PPMS besteht ein solcher nicht-schubförmiger Verlauf von Anfang an (Wildemann und Diem 2016; Trapp und Nave 2008). Ein wichtiges Instrument zur globalen Erfassung der Krankheitsschwere und des Verlaufs ist der EDSS-Score, der Werte von 0 bis 10 in Schritten von 0,5 annehmen kann; dabei werden acht verschiedene Funktionsbereiche (Cerebrum, Cerebellum, Sensorik, Pyramidenbahn, Hirnstamm, Blasen- und Mastdarmfunktion, visuelles System und Sonstiges) evaluiert (Kurtzke 1983). Mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert sind Alter über 40 Jahren bei Erstmanifestation, männliches Geschlecht, häufige Schubereignisse bzw. Verschlechterungen innerhalb der ersten fünf Jahre, zeitliche Nähe der ersten zwei Schübe, schneller Anstieg des EDSS-Scores auf 4, Beginn mit mehreren klinisch betroffenen Regionen, chronisch-progredienter Krankheitsverlauf sowie initiale Kleinhirn-, Mastdarm- und Bewegungsstörungen (Kantarci und Wingerchuk 2006). Knapp die Hälfte der MS-Kranken ist nach 15 Jahren angewiesen auf eine Gehhilfe (Kantarci und Wingerchuk 2006). Andererseits bleiben 10% der Patienten auch nach 25 Jahren Krankheit verschont von schweren Behinderungen. Die genauen Hintergründe des MS-Verlaufs sind noch unklar (Kantarci und Wingerchuk 2006). Die sog. benigne

MS wird definiert durch den vollständigen funktionell-neurologischen Erhalt nach 15 Jahren Krankheitsverlauf (Lublin und Reingold 1996). Es klafft oft eine große Diskrepanz zwischen (auffälligem) magnetresonanztomographischem Befund und (gutartigem) klinischem Verlauf (Barkhof 2002). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit gutartigem MS-Verlauf nicht generell eine geringere Läsionslast im MRT aufweisen als Patienten mit andersartigem Verlauf (Strasser-Fuchs et al. 2008). Es ist aber nicht klar, welche Mechanismen bei jenen klinisch milden Verläufen zum Funktionserhalt führen; individuelle Unterschiede im Ausmaß kompensatorischer Anpassungs- und Reorganisationsprozesse des Gehirns könnten für unterschiedliche Ausmaße klinischer Beeinträchtigung bei Hirnläsionen verantwortlich sein (Strasser-Fuchs et al. 2008). Da Multiple Sklerose eine der häufigsten Ursachen für Behinderungen im jungen Erwachsenenalter ist und mit einem hohen Verlust an Lebensqualität, aber auch hohen gesamtgesellschaftlichen Kosten verbunden ist (Howard et al. 2016), sind weiterreichende Erkenntnisse über die Mechanismen einer erfolgreichen Kompensation von besonderem Interesse. Eine wichtige Grundlage solcher Anpassungsprozesse könnte die Neuroplastizität sein (Zeller und Classen 2014). Es gibt Vermutungen, dass die individuelle adaptive Kapazität für den Funktionserhalt bei zunehmender Läsionslast entscheidend ist und ihre Erschöpfung zum klinischen Voranschreiten der Erkrankung mit funktionellen Einbußen beiträgt (Reddy et al. 2000), wobei tatsächlich wahrscheinlich weitere Faktoren zu berücksichtigen sind (Tomassini et al. 2012).

## **1.5 Neuroplastizität**

Neuroplastizität bezeichnet die Fähigkeit des Gehirns zur Anpassung an sich verändernde Bedingungen infolge von Umwelteinflüssen, Läsionen oder Lernprozessen und ist ein multimodales Phänomen mit zahlreichen Mechanismen unterschiedlicher Organisationsebenen (Zeller und Classen 2014). So lassen sich neuronale Netzwerke über die Erhöhung synaptischer Effektivität mittels LTP oder über die Verminderung mittels LTD modulieren (Hess und Donoghue 1996b, 1996a; Zeller und Classen 2014; Hess et al. 1996). Beide werden durch die spike-timing-dependent plasticity (STDP) reguliert (Feldman 2012). Außerdem besteht eine Regulation intrakortikaler Konnektionen über inhibitorische Schaltkreise, wobei Inhibition und Exzitation veränderlich sind (Jacobs und Donoghue 1991). Die Metaplastizität bezeichnet das Phänomen, dass frühere Aktivierungsprozesse an Synapsen einen Einfluss haben auf die Induktion synaptischer Plastizität zu einem späteren Zeitpunkt (Abraham und Bear

1996). Strukturell-morphologische Veränderungen bei Lernprozessen – möglicherweise als morphologisches Korrelat für Neubildung von Synapsen und Gliazellen – sind ebenfalls Teil neuronaler Plastizität (Draganski et al. 2004; Draganski et al. 2006). Das Gehirn besitzt eine somatotopische Gliederung der Repräsentationsbereiche (Illert und Kuhtz-Buschbeck 2006); diese sind dynamisch: das erfolgreiche Einüben einer motorischen Fähigkeit manifestiert sich vermutlich in Reorganisation kortikaler Repräsentationen (Karni et al. 1998; Elbert et al. 1995). Zur Neuroplastizität herrschen allerdings noch viele Unklarheiten (Zeller und Classen 2014).

## **1.6 Motorisches Lernen**

Das motorische Lernen basiert auf Mechanismen der Neuroplastizität (Dayan und Cohen 2011; Zeller und Classen 2014). Das motorische Lernen trägt Elemente prozeduraler Lernprozesse und erfordert somit für den definitiven Fähigkeitserwerb die wiederholte Exposition in Form von Übungen (Karni et al. 1998; Krakauer 2009). Häufig verwendete Modelle zur Erforschung des motorischen Lernens untersuchen z.B. das Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten wie z.B. Jonglieren oder das Erlernen von Bewegungsabfolgen wie z.B. *finger tapping tasks* (Dayan und Cohen 2011; Karni et al. 1998). Eine Sonderform des motorischen Lernens ist das adaptive motorische Lernen; dabei geht es nicht um das Erlernen neuer Bewegungen, sondern um die Veränderung bereits erlernter Bewegungen (King et al. 2013; Dayan und Cohen 2011). Das adaptive motorische Lernen unterscheidet sich vom Erwerb neuer motorischer Fertigkeiten, dennoch können manche Prinzipien des motorischen Lernens darauf angewandt werden (Krakauer 2009; King et al. 2013). Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf dieses adaptive motorische Lernen.

### **1.6.1 Paradigma**

Adaptives motorisches Lernen kann man als die Anpassung einer Bewegung an eine neu auftretende Ablenkung verstehen (Krakauer 2009). Der menschliche Körper ist ständig zur Anpassung seiner Bewegungsmuster gezwungen – ob kurzfristig im Alltag oder längerfristig im Wachstum (Shadmehr und Mussa-Ivaldi 1994). Die motorische Adaptation spielt eine wichtige Rolle bei der Anpassung von Bewegungen an sich verändernde Umstände (King et al. 2013). Ein Modell zur Untersuchung der motorischen Adaptation ist die Anpassung an ein Kraftfeld, welches durch eine mechanische Vorrichtung Bewegungen, die ein Proband mit seinem Arm ausführt, ablenkt (Shadmehr und Mussa-Ivaldi 1994). Ein anderes Modell ist die Adaptation an eine visuomotorische

Rotation; in wiederholten Durchgängen soll mit einer Handbewegung ein Zeiger auf einem Bildschirm in einer schnellen Zielbewegung von einem Startpunkt zu einem Zielpunkt bewegt werden, wobei später eine systematische Ablenkung der Zielbewegungen, z.B. um 45°, eingeführt wird; es ergibt sich also eine Diskrepanz zwischen der durchgeführten Bewegung und der als Feedback visualisierten Bewegung (Dayan und Cohen 2011; Ghilardi et al. 1999; Isaias et al. 2011; Krakauer 2009). Mit zunehmender Anzahl an Durchläufen stellt sich eine Adaptation des Ausführenden an die Ablenkung ein: die Abweichung der Zielbewegung vom Ziel, die durch die externale Rotation bedingt ist, nimmt im Regelfall allmählich ab (Krakauer 2009; Galea et al. 2011). Diese Anpassung zeigt sich im Normalfall auch dann noch, wenn die externale Ablenkung beendet wird, was zu einer neuen Abweichung vom Ziel in die Gegenrichtung führt: man spricht hierbei von einem sog. Aftereffekt, den man als einen Speicherungseffekt der Adaptation ansieht; dieser Effekt scheint von der Expositionsdauer der Ablenkung abzuhängen und verschwindet nach wiederholten Durchführungen der Zielbewegung ohne externale Ablenkung oder ohne Feedback der eigenen Bewegungen wieder (Galea et al. 2011; Krakauer 2009; Shadmehr und Mussa-Ivaldi 1994; Taylor et al. 2014). Die Deadaptation, die den Aftereffekt beseitigt, wird auch als washout (dt. „Auswaschung“) bezeichnet (Krakauer 2009).

### **1.6.2 Grundlagen**

Der Lernprozess unterliegt gängigen Modellen nach vereinfacht zwei Mechanismen: einem schnell ansprechenden instabilen und einem langsam ansprechenden stabilen Lernmechanismus (Smith et al. 2006; Hadipour-Niktarash et al. 2007; Krakauer 2009; Hauptmann et al. 2005; Hauptmann und Karni 2002). Der Beginn des Lernprozesses ist dabei vermutlich wesentlich weniger vom langsamen System abhängig als der gesamte Lernvorgang (Joiner und Smith 2008).

### **1.6.3 Modellbasiertes Lernen**

Der Lernprozess besteht u.a. darin, die räumlichen Dimensionen von Zielbewegungen innerhalb eines intrinsischen Referenzrahmens für die Lernaufgabe zu redefinieren bzw. ein inneres Modell der Umwelt zu erarbeiten (Krakauer 2009; Shadmehr und Krakauer 2008; Shadmehr und Mussa-Ivaldi 1994). Das sog. *forward model* geht davon aus, dass das Kleinhirn den aktuellen Umständen entsprechend das erwartete Ergebnis einer Bewegung berechnet und diese Erwartung dem parietalen Kortex übermittelt; Unterschiede zwischen wahrgenommener Bewegungsrichtung und erwarteter Bewegungsrichtung, also der sog. *prediction error*, erfordern nach Übermittlung an das

Kleinhirn eine Neuberechnung der erwarteten Eigenschaften einer Bewegung unter den nun aktuell gegebenen Umständen (Galea et al. 2011; Shadmehr und Krakauer 2008; Shadmehr et al. 2010). Gewissermaßen ergibt sich im menschlichen Gehirn eine Aktualisierung eines internalen Modells von der Außenwelt bzw. ihrer Umstände und damit eine Aktualisierung zukünftiger Vorhersagen (Shadmehr et al. 2010). In der Literatur wird neben der Reduktion der Diskrepanz zwischen geplanter und tatsächlicher Bewegung als weitere Triebkraft für die Adaptation auch die Reduktion von Kosten bzw. Aufwand eines Bewegungsmusters angenommen (Bastian 2008; Emken et al. 2007; Izawa et al. 2008).

#### **1.6.4 Nicht-modellbasierte Mechanismen**

Neben diesem modellbasierten Adaptationsmechanismus sind vermutlich noch zwei weitere Lernmechanismen am adaptiven motorischen Lernen beteiligt: das Lernen durch Verstärkung und die sog. *use-dependent plasticity* (Huang et al. 2011). Letztere ist zu verstehen als eine redundanz- und wiederholungsbedingte Tendenz einer Bewegung zur wiederholten Bewegungsrichtung am Ende des Trainings und unterliegt vermutlich u.a. Veränderungen des Motorkortex gemäß den Prinzipien des Hebb'schen Lernens (Huang et al. 2011; Diedrichsen et al. 2010; Orban de Xivry et al. 2010; Classen et al. 1998). Im Rahmen der operanten Konditionierung dagegen wird die ausgleichende Handbewegung, die eine gewünschte Fehlerreduktion erzielt, verstärkt (Huang et al. 2011). Der Lernvorgang bestünde dann zunächst aus der schneller agierenden modellbasierten Adaptation und später aus den langsameren nicht-modellbasierten Mechanismen (Huang et al. 2011). Das Verstärkungslernen, welches v.a. auf der Funktion der Basalganglien beruht, steht möglicherweise in enger Kommunikation mit den Modell-basierten Lernvorgängen im Kleinhirn (Todorov et al. 2019). Manche Studien legen ein Zusammenspiel expliziter und impliziter Prozesse bei der motorischen Adaptation nahe (Huberdeau et al. 2015; Taylor et al. 2014). Taylor et al vermuteten einen rascher ablaufenden expliziten Lernprozess, bei dem probatorisch Nachbarregionen des eigentlichen Ziels zum Ausgleich der Ablenkung angesteuert werden (Taylor et al. 2014).

#### **1.6.5 Konsolidierung**

Der Begriff Konsolidierung wird in der Literatur im Zusammenhang mit motorischem Lernen unterschiedlich definiert. Er beschreibt im Allgemeinen die Ausbildung stabiler Gedächtnisinhalte (Krakauer 2009; Dayan und Cohen 2011; Doyon et al. 2009; Krakauer und Shadmehr 2006). Das Phänomen der Konsolidierung ist auch bei der motorischen

Adaptation zu beobachten (Krakauer 2009; King et al. 2013; Doyon et al. 2003). Sie wird auch als die Entwicklung einer Resistenz gegenüber in Konflikt stehenden Lerninhalten – wie einer Rotation zur Gegenseite – verstanden und erfordert vermutlich eine gewisse Zeit ohne solche Interferenz nach dem Lernprozess (Krakauer 2009; Brashers-Krug et al. 1996; Shadmehr und Brashers-Krug 1997). Hat ein Proband nun also eine visuomotorische Adaptation erlernt und wird nach einem washout oder einer längeren Übungspause erneut der bekannten externalen Ablenkung ausgesetzt, so zeigt sich normalerweise eine beschleunigte Re-Adaptation an diese zuvor schon erlebte Rotation; bei diesem Vorgang spricht man von Savings (dt. „Abspeicherungen“) (Krakauer 2009; Krakauer et al. 2005; King et al. 2013; Smith et al. 2006). In Anlehnung an die Unterscheidung eines schnellen und langsamen Lernmechanismus gemäß Smith et al. könnte beschleunigte Re-Adaptation u.a. eine Konsequenz daraus sein, dass das langsame System auf die Adaptation ausgerichtet ist, wenn der Lernprozess erneut beginnt, und der Re-Adaptationsprozess damit schneller in Gang kommen kann, da die Readaptation nun mehr von dem schnellen System abhängt (Smith et al. 2006; Shadmehr et al. 2010). Vermutlich beruht die Langzeit-Speicherung einer erlernten Adaptation – z.B. bis zu einer neuen Exposition nach 24 Stunden – auf dem langsamen Lernsystem und nicht bzw. kaum auf dem schnellen Lernmechanismus (Shadmehr et al. 2010; Joiner und Smith 2008). Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für Savings – darunter sowohl modellbasierte als auch nicht-modellbasierte (Huang et al. 2011; Huberdeau et al. 2015). Savings könnten etwa auch aus Erinnerungen an das Verstärkungslernen stammen, da diese von einem washout nicht beeinträchtigt werden (Huang et al. 2011). Es wird angenommen, dass die Konsolidierung vor allem dann getriggert wird, wenn weitere Wiederholungen einer Aufgabe durchgeführt werden, bis die Leistungsverbesserung bereits ein asymptotisches Level erreicht hat (Krakauer 2009; Krakauer et al. 2005). Eine weitere Definition von Konsolidierung ist ein Vorgang, der zwar mit Durchführung einer Lernaufgabe beginnt, allerdings noch Stunden nach Beendigung der Aufgabe stattfindet und gleichsam als „Offline-Lernen“ zu einer Verbesserung der eingeübten motorischen Fertigkeit nach dem Training führt (Doyon et al. 2003; Karni et al. 1998; Dayan und Cohen 2011; Krakauer und Shadmehr 2006).

### **1.6.6 Anatomische Korrelate von Motoradaptation**

Beim motorischen Lernen im Allgemeinen nimmt die M1-Region eine zentrale Rolle ein; es erfolgen phasenabhängige Veränderungen von Aktivitätsmustern/-ausdehnungen v.a. des Motorkortex und auch anderer Regionen wie des Striatums und Cerebellums, außerdem auch Prozesse der Reorganisation und synaptischen Modifikation (Dayan

und Cohen 2011; Karni et al. 1998). Am Lernprozess beteiligte Netzwerke sind v.a. cortico-cerebelläre und cortico-striatale Schaltkreise (Doyon et al. 2009). Es ergibt sich vermutlich auch eine Veränderung der kortikalen Repräsentationsmuster (Elbert et al. 1995; Karni et al. 1998; Draganski et al. 2004). Die genauen Mechanismen der Konsolidierung motorischen Lernens sind aktuell noch nicht verstanden, aber man vermutet, dass u.a. corticocerebelläre und corticostriatale Netzwerke beteiligt sind (Dayan und Cohen 2011; King et al. 2013). Das speziell bei der Motoradaptation relevante Zusammenspiel von Klein- und Großhirn wurde bereits unter 1.6.3 ausgeführt. Das rasche Erlernen einer Adaptation ist vermutlich eher vom Kleinhirn abhängig, das langsamere Abspeichern hängt dagegen vermutlich eher vom primären Motorkortex ab (Smith et al. 2006; Hadipour-Niktarash et al. 2007; Galea et al. 2011; Rabe et al. 2009; Krakauer 2009; Krakauer und Shadmehr 2006). Die Konsolidierung adaptiv-motorischer Lerninhalte ist von einem cortico-cerebellären System abhängig, und im Gegensatz zu anderen Formen des motorischen Lernens verringert sich nach erfolgter Konsolidierung und Automatisierung der Adaptation die funktionelle Rolle des Striatums zugunsten von Kleinhirn und Motorkortex (King et al. 2013; Doyon et al. 2009). Möglicherweise werden Synapsen modifiziert, die bereits beim initialen Lernvorgang verändert wurden, oder es werden neue Synapsen rekrutiert (Brashers-Krug et al. 1996).

## **1.7 Das motorische System bei MS**

### **1.7.1 Nutzen der Untersuchung von Motoradaptation**

Die Untersuchung von Motoradaptation und damit korrespondierend auch der Konsolidierung kann auf mehrere Weise nützlich sein: Neuroplastizität kann durch motorisches Lernen stimuliert werden, wodurch motorisches Lernen Rückschlüsse auf die Intaktheit von neuronaler Plastizität liefern kann (Zeller und Classen 2014). Die Fähigkeit zu adaptivem motorischen Lernen ist eine wichtige Voraussetzung zur Anpassung an sich verändernde Bedingungen, wie dies z.B. auch nach Hirnläsionen auftritt (King et al. 2013; Bastian 2008); es ist nicht klar, ob adaptives Lernen einen Einfluss auf die Kompensation von MS-Läsionen hat und ob es gewissermaßen eine Resilienz vermitteln kann (Zeller und Classen 2014; Strasser-Fuchs et al. 2008; Reddy et al. 2000). Diese Form des Lernens könnte einen wichtigen Schritt darstellen, um neue Möglichkeiten zur Verbesserung adaptiver plastischer Kapazitäten bei MS-Patienten zu eruieren (Zeller und Classen 2014). Der Nutzen zur Rehabilitation bei MS-Läsionen birgt ein hohes Potential, zumal adaptives motorisches Lernen und seine Konsolidierung ein

für Interventionen wie z.B. tDCS suszeptibler Prozess ist (Dayan und Cohen 2011; Zeller und Classen 2014; King et al. 2013; Rumpf et al. 2017; Leow et al. 2017).

### **1.7.2 Plastizität des motorischen Systems bei MS**

Mithilfe von nicht-invasiven Stimulationsverfahren konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit zur Ausbildung LTD- und LTP-artiger zentralmotorischer Plastizität bei leicht und mittelschwer betroffenen MS-Patienten nicht vermindert ist (Zeller et al. 2010; Zeller et al. 2012). Dies spricht für eine erhaltene schnell einsetzende Plastizität, welche an rasch ablaufenden Lernprozessen beteiligt ist (Zeller et al. 2010; Zeller et al. 2012; Dayan und Cohen 2011). Der ipsilaterale Motorkortex spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei Adaptationsvorgängen bei MS-Patienten (Lee et al. 2000; Zeller et al. 2011; Reddy et al. 2000; Boonstra et al. 2019). Ipsilaterale motorische Areale könnten bei motorischen Aufgaben als funktionell-kompensatorische Reserve des Kortex rekrutiert werden (Zeller et al. 2011; Boonstra et al. 2019). Die ipsilaterale Aktivierung bestimmter Kortextbereiche korreliert mit der Läsionslast bei MS-Patienten (Rocca et al. 2002), während diese bei Gesunden erst mit steigendem Schwierigkeitsgrad motorischer Aufgaben zu beobachten ist (Reddy et al. 2000; Wexler et al. 1997). Bereits bei MS-Patienten mit niedrigen EDSS-Scores konnte ein verändertes Aktivierungsmuster bei einfachen Handbewegungen festgestellt werden (Rocca et al. 2002). Es wurden bei MS-Patienten weitere Kortextareale bilateral bzw. in verstärktem Ausmaß aktiviert (Rocca et al. 2002; Lee et al. 2000). Der Einsatz alternativer Konnektionen, axonales Sprouting und Synaptogenese könnten der kortikalen Adaptation an Läsionen dienen (Lee et al. 2000). Auch die Verbesserung der Leistung in motorischen Lernaufgaben geht bei Patienten und gesunden Kontrollen mit unterschiedlichen Veränderungen kortikaler Aktivität einher (Tomassini et al. 2012). Die plastischen Prozesse sind im Krankheitsverlauf vom klinisch-isolierten Syndrom bzw. milder RRMS bis hin zur SPMS für den Erhalt motorischer Funktionen eventuell einer Dynamik bzw. Eskalation der kortikalen Aktivität bei motorischen Aufgaben unterworfen: es erfolgen die Zunahme der bei Bewegungen typischen regionalen Aktivierung, bilaterale Rekrutierung und weiterreichende Aktivierung von Netzwerken, die bei Gesunden für komplexe Aufgaben aktiviert werden (Rocca et al. 2005). Zentralnervöse Reorganisationsprozesse spielen eventuell eine wichtige Rolle bei der Kompensation MS-bedingter Läsionen (Zeller und Classen 2014). Vermutlich bleibt bei Patienten die adaptive Plastizität lange erhalten und versagt erst in späteren Stadien bei hoher Läsionslast (Zeller und Classen 2014); sie stünde motorischem Lernen zumindest in den früheren Erkrankungsstadien der MS



dann nicht im Wege. Die Erkenntnisse aus Verhaltensstudien des motorischen Lernens werden im Folgenden getrennt behandelt.

### **1.7.3 Motorisches Lernen bei MS**

Die Studienlage zu motorischem Lernen bei MS-Patienten ist inkonsistent. Es gibt sowohl Hinweise auf intaktes bzw. in mit gesunden Kontrollen vergleichbarem Maße vorliegendes Lernen als auch Studien, die eine verminderte motorische Lernfähigkeit bei MS-Patienten postulieren (Tomassini et al. 2011; Tomassini et al. 2012; Leocani et al. 2007; Tacchino et al. 2014; Hatzitaki et al. 2006; Zeller et al. 2010). Wie bereits erwähnt, stellt das adaptive motorische Lernen allerdings eine spezielle Form des Lernens dar (Krakauer 2009). Die vorhandenen Daten zum motorischen Lernen bei MS beziehen sich allerdings z.T. auf Lernprozesse, die sich von diesem adaptiven Lernmodell unterscheiden (Krakauer 2009; Tomassini et al. 2011; Zeller und Classen 2014). Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei MS-Patienten bei Kraftfelduntersuchungen Adaptation an das Kraftfeld prinzipiell stattfinden kann (Vergaro et al. 2010). Des Weiteren scheint bei mild bis moderat betroffenen MS-Patienten die posturale und die Adaptation des Gangbildes erhalten zu sein (Fling et al. 2015; McGowan et al. 2017). Es gibt Hinweise darauf, dass leicht betroffene MS-Patienten auch speziell bei Kraftfelduntersuchungen eine vergleichbare Lernrate wie gesunde Kontrollprobanden haben und veränderte Umweltbedingungen und damit ein Konzept zur Adaptation internalisieren können, aber dennoch Schwierigkeiten bei der Bewegungsdurchführung haben (Casadio et al. 2008). Es liegen bislang kaum Daten zur motorischen Adaptation der oberen Extremitäten bei MS-Patienten vor. Damit erlernte Fähigkeiten im Alltag einen relevanten Nutzen haben können, müssen sie auch langfristig verfügbar sein. Es gibt Hinweise auf eine erhaltene längerfristige Speicherung bei motorischem Lernen in verschiedenen Modellen motorischen Lernens bei MS-Patienten (Fling et al. 2015; McGowan et al. 2017; Tomassini et al. 2011; Tomassini et al. 2012). Allerdings liegen nach unserem Kenntnisstand derzeit keine Studien vor, welche die adaptive motorische Konsolidierung der oberen Extremitäten anhand visuomotorischer Lernaufgaben (Krakauer 2009) bei MS-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen untersucht und sie in Relation zum Krankheitsverlauf gesetzt haben.

## **1.8 Ziele der Arbeit**

Vor dem Hintergrund des Mangels an und der klinisch-rehabilitativen Relevanz von entsprechenden Daten befasst sich diese Arbeit mit dem adaptiven motorischen Lernen

und seiner Konsolidierung bei Patienten mit Multipler Sklerose. Es soll untersucht werden, (1) ob das adaptive motorische Lernen und seine Konsolidierung bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eingeschränkt ist und (2) ob und inwieweit die Adaptation bzw. die Konsolidierung des adaptiven motorischen Lernens einen relevanten und unabhängigen Faktor für Erhalt und Erholung motorischer Fähigkeiten darstellt bzw. von zentralnervöser Läsionslast affiziert wird. Dieser Lernprozess soll mit einer visuomotorischen Adaptationsaufgabe für die oberen Extremitäten untersucht werden. Motorische Beeinträchtigungen werden mithilfe von Ganguntersuchung, 9-Loch-Steck-Test und Ataxiescore erhoben, das Maß der ZNS-Schädigung wird magnetresonanztomographisch und elektrophysiologisch mithilfe von motorisch-evozierten Potenzialen quantifiziert.

## **2 Studienteilnehmer und Methoden**

Die Studie einschließlich aller Untersuchungen wurde durchgeführt in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg. Die Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Alle Probanden und MS-Patienten wurden vor Studieneinschluss über die Studie aufgeklärt und gaben eine schriftlich dokumentierte Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ab.

### **2.1 Ethikvotum**

Eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Würzburg liegt vor (AZ: 240/14).

### **2.2 Patienten und Kontrollprobanden**

Das Teilnehmerkollektiv bestand aus MS-Patienten und neurologisch gesunden Kontrollprobanden. Alle an MS erkrankten Teilnehmer waren Patienten der Neuroimmunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Insgesamt wurden 23 Patienten im Alter von 20 bis 59 Jahren und eine Gruppe von 20 nach Alter und Geschlecht vergleichbarer Kontrollprobanden rekrutiert. Die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme lauteten wie folgt:

- Alter 18 – 60,
- EDSS von  $\leq 6$ ,
- klinisch stabiler Krankheitsverlauf ohne Schubereignis oder Veränderung der MS-Medikation innerhalb der letzten 6 Monate,
- keine alltagsrelevante sensible oder motorische Einschränkung der dominanten Hand.

### **2.3 Neurologisches Basisassessment**

Von allen Patienten lag ein aktueller EDSS-Score (Kurtzke 1983) vor. Der EDSS-Score diente als Maß für das Krankheitsstadium. Dieser wurde bei dem zuständigen Facharzt aus der Neuroimmunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg im Rahmen des jüngsten Ambulanzbesuches der Patienten aktuell erhoben. Im Rahmen dieser Studie sollte jeder Teilnehmer außerdem drei Fragebögen ausfüllen: das Edinburgh Inventory (Oldfield 1971), das Beck Depression Inventory (Beck et al. 1961) und das Würzburger Fatigue Inventory for MS (Flachenecker et al. 2006).

### **2.3.1 Händigkeit**

Das Edinburgh Inventory wurde durchgeführt zur Beurteilung, welche Hand in Alltagsverrichtungen tendenziell von jedem Teilnehmer bevorzugt verwendet wird (siehe Anhang). Dazu sollten die Patienten und Kontrollprobanden zehn alltägliche Handlungen wie Schreiben, Werfen oder einen Besen Halten auf einer Skala von -2 bis +2 dahingehend bewerten, mit welcher Hand sie diese Tätigkeit eher ausüben. Eine +2 wurde gewählt, wenn nur die rechte Hand in Frage kam; eine +1, wenn die rechte Hand etwas bevorzugt wurde und eine 0 bei Indifferenz; dies galt analog für die linke Hand mit negativen Werten. Die Einzelwerte wurden addiert. Insgesamt waren alle ganzzahligen Werte von -20 bis +20 erreichbar. Der Punktwert diente der Einschätzung der Händigkeit (Oldfield 1971).

### **2.3.2 Fatigue**

Zur Evaluierung des Vorliegens bzw. des Ausmaßes einer Fatigue wurde das Würzburger Fatigue Inventory for MS durchgeführt (siehe Anhang). Dieser Fragebogen misst kognitive und körperliche Erschöpfung anhand der Beurteilung von 17 Aussagen über Ermüdung im Hinblick auf die vergangenen sieben Tage; der Teilnehmer sollte jede Aussage mit einer von fünf Antwortmöglichkeiten dahingehend beurteilen, ob und in welchem Ausmaß sie auf ihn zutrafen. Insgesamt waren 68 Punkte zu erreichen, davon 36 für kognitive und 32 für körperliche Erschöpfung (Flachenecker et al. 2006).

### **2.3.3 Stimmung**

Die Stimmung der Teilnehmer wurde beurteilt mithilfe des Beck-Depression Inventory die Teilnehmer sollten 21 Blöcke mit je vier Aussagen sowie eine ergänzende Spezifizierung eines Blockes dahingehend beurteilen, welche der Aussagen in einem Block im Hinblick auf die vergangene Woche am ehesten auf sie zutraf. Jeder Aussage war ein Punktwert von 0 bis 3 zugeordnet; die Punktwerte aller Antworten ergaben addiert ein Maß für die Stimmung des Teilnehmers; der BDI vermag eine Einschätzung zu geben, ob und in welchem Ausmaß eine Depression vorliegt (Beck et al. 1961).

## **2.4 Motorische Beeinträchtigung**

Zur Quantifizierung der motorischen Beeinträchtigung durchliefen die Patienten die folgenden Untersuchungen: 9-Loch-Steck-Test, Zeit für 7,6-Meter- und 50-Meter-Gehstrecke und SARA-Ataxie-Score (s.u.). Der 9-Loch-Steck-Test wurde auch bei den gesunden Kontrollprobanden im Rahmen der Studie durchgeführt.

### 2.4.1 9-Loch-Steck-Test

Beim 9-Loch-Steck-Test ist der Proband dazu aufgefordert, möglichst rasch neun kleine Plastikstifte einzeln in neun dafür vorgesehene Löcher auf einem Plastikbrett zu stecken und anschließend gleich wieder einzeln zurückzulegen (Abbildung 1). Dieser Test wurde zweimal mit der dominanten und danach zweimal mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Es wurde für jeden der vier Durchgänge die Zeit gemessen und aus den zwei Durchgängen einer Hand jeweils ein Mittelwert gebildet. Der gewonnene Messwert diente der Quantifizierung der motorischen Beeinträchtigung der oberen Extremitäten (Rudick et al. 1997).

### 2.4.2 Gehstrecke

Darüber hinaus wurden die Patienten aufgefordert, zweimal 7,6 Meter und einmal 50 Meter möglichst zügig zu gehen, während bei jedem Durchgang die Zeit gemessen wurde; die für 50 Meter und die im Mittel für 7,6 Meter benötigte Zeit wurde verwendet, um die motorische Beeinträchtigung der unteren Extremitäten einzuschätzen (Rudick et al. 1997).

### 2.4.3 SARA-Ataxie-Score

Alle Patienten erhielten eine ergänzende neurologische Untersuchung durch die Erhebung des aktuellen Scores auf der *scale for the assessment and rating of ataxia* im Rahmen dieser Studie (siehe Anhang). Dieser Score besteht aus acht Einzeluntersuchungen: Beurteilung von Stehen (1), Gehen (2), Sitzen (3) und Sprechen (4) sowie des Finger-Nase-Versuchs (5), des Finger-Folge-Versuchs (6), des Ablaufs gegenläufiger Handbewegungen (7) und des Knie-Hacke-Versuchs (8). Der so erhobene Score-Wert diente der Einschätzung von Bewegungsbeeinträchtigungen der Patienten und des Vorliegens einer Ataxie (Schmitz-Hübsch et al. 2006).

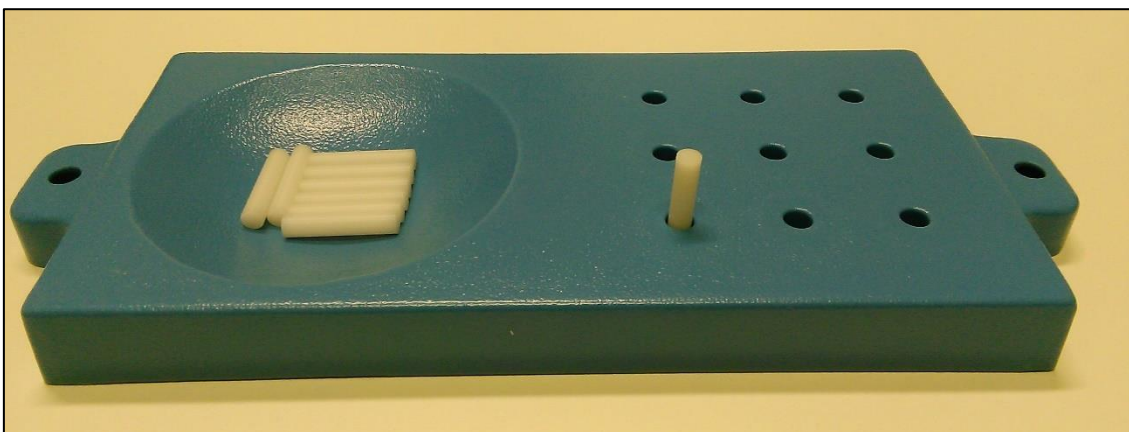


Abbildung 1 - 9-Loch-Steck-Test

## **2.5 ZNS-Schädigung**

Um die zentralnervöse Läsionslast der Patienten zu beurteilen, wurden MRT-Aufnahmen und motorisch-evozierte Potenziale herangezogen.

### **2.5.1 MRT**

Von allen Patienten wurden aktuelle kranielle MRT-Aufnahmen ausgewertet. Diese stammten in der Regel aus dem aktuellsten klinischen Routine-MRT zur Verlaufsbeurteilung der MS-Erkrankung. Lagen keine aktuellen MRT-Bilder vor, wurden die Aufnahmen in der neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg im Rahmen eines Studien-MRT (Siemens, MAGNETOM, Trio, 3 T Scanner) angefertigt. Es wurden nur die MRT-Aufnahmen aus der T2-FLAIR- oder T2-TIRM-Sequenz für diese Studie berücksichtigt; es handelte sich entweder um Aufnahmen aus der Transversal-, Sagittal- oder Koronarebene. Die MRT-Aufnahmen wurden mithilfe des Fazekas-Scores evaluiert, der eine einfache semiquantitative Erfassung von Marklagerläsionen erlaubt (Fazekas et al. 1987). Dabei wurden den Aufnahmen für die Beurteilung von *white matter lesions* in der Kategorie *deep white matter hyperintense signals* je die Punktwerte 0 für nicht vorhandene, 1 für punktförmige, 2 für allmählich konfluierende oder 3 für großflächig konfluierende hyperintense Herde zugeordnet sowie in der Kategorie *periventricular hyperintensity* je die Punktwerte 0 für nicht vorhandene Hyperintensität, 1 für kappenartige oder dünne linienartige Hyperintensitäten, 2 für weiche Hyperintensitäten mit Halo oder 3 für irreguläre Hyperintensität bis in die Tiefe der weißen Substanz zugeordnet (Fazekas et al. 1987). Durch Addition der Punktwerte in den beiden Kategorien ergab sich der Score-Wert für die *white matter lesions*; dies sollte ein semiquantitativer Näherungswert für die magnetresonanztomographisch erfassbare ZNS-Läsionslast der teilnehmenden Patienten entstehen (Fazekas et al. 1987). Außerdem wurden die Aufnahmen auf das Vorliegen von Kleinhirnläsionen untersucht, wobei lediglich zwischen Vorliegen (Punktwert 1) und Abwesenheit (Punktwert 0) von mindestens einer Kleinhirnläsion unterschieden wurde.

### **2.5.2 MEP**

Es wurden mittels transkranieller Magnetstimulation ausgelöste motorisch-evozierte Potenziale (MEP) der oberen und der unteren Extremitäten beidseits gemessen. Bei dieser Messreihe sollte die sog. zentralmotorische Latenz („ZML“) zur Einschätzung der pyramidalen Läsionslast ermittelt werden (Jung und Ziemann 2007; Heinen und Brodbeck 2007). Diese Messungen wurden in der elektrophysiologischen Abteilung der Neurologischen Klinik des Uniklinikums Würzburg durchgeführt. Die Durchführung

entsprach dem Hausstandard für diagnostische MEP bei Multipler Sklerose. Die prinzipielle Vorgehensweise ist im Folgenden zusammengefasst. Für die Stimulation wurde eine Rundspule verwendet. Der Tiefpassfilter war auf 10 Hz, der Hochpassfilter auf 2 kHz eingestellt. Für das Sampling wurden 10 kHz eingestellt. Die Stimulationsintensität betrug 100% des Stimulatoroutputs. Der Zielmuskel, von dem die EMG-Signale abgegriffen wurden, war für die oberen Extremitäten der M. abductor digiti minimi und für die unteren Extremitäten der M. tibialis anterior. Die MEP wurden für jede Seite getrennt gemessen. Zum interindividuellen Vergleich der „ZML“ wurde die Differenz aus der gemessenen „ZML“ eines Individuums und dem größten-korrigierten oberen Normwert herangezogen (Zeller et al. 2013).

## **2.6 Motorische Lernaufgabe: *visuomotor adaptation task***

### **2.6.1 Rahmenbedingungen**

Jeder Teilnehmer nahm dreimal im Abstand von ca. 24h und 72h an einer visuomotorischen adaptiven Lernaufgabe teil. Die Teilnehmer saßen mit ca. 70 cm Abstand vor einem Computermonitor mit den Bildmaßen 28,5 cm x 51 cm. Die Aufgabe wurde mit der dominanten Hand durchgeführt; als Instrument diente die Computermaus. Ein quaderförmiger Sichtschutz der Maße ca. 19,5x35x45cm<sup>3</sup> versperrte den Teilnehmern die direkte Sicht auf ihre dominante Hand. Vor Beginn der Aufgabe wurden die Teilnehmer über den Ablauf instruiert. Diese Lernaufgabe wurde mit Matlab 2015 durchgeführt; das Programmskript findet sich im Anhang. Das Paradigma und die Auswertung der Lernaufgabe entsprachen einem gängigen Modell für adaptives motorisches Lernen (Ghilardi et al. 1999; Isaias et al. 2011; Krakauer 2009; Galea et al. 2011).

### **2.6.2 Paradigma**

Bei der Aufgabe leuchtete zu Beginn der Untersuchung ein rot ausgefüllter Kreis mit einem Durchmesser von ca. 0,5 cm im Zentrum des Computerbildschirmes auf. Zusätzlich leuchtete pro Durchgang ein blau ausgefüllter Kreis mit einem Durchmesser von ca. 0,7 cm auf; dieser befand sich auf einer von acht Positionen auf einem (nicht abgebildeten) Kreis mit einem Radius von ca. 7,7 cm um den roten Punkt herum; die blauen Markierungen hatten zueinander einen Abstand von 45°. Vier Positionen standen bei 12, 3, 6 und 9 Uhr, vier weitere jeweils auf halber Strecke zwischen den zuvor

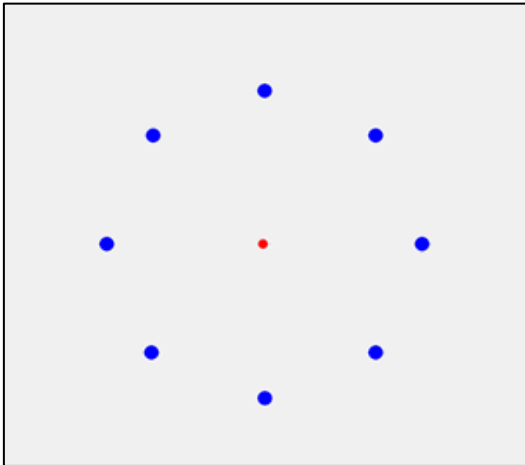


Abbildung 2 - Darstellung des roten Startpunktes und des blauen Zielpunktes auf allen der acht möglichen Positionen

genannten (Abbildung 2). Die Aufgabe des Teilnehmers bestand darin, mithilfe des Mauszeigers, welcher sich als Fadenkreuz darstellte, zunächst den roten Punkt anzuvisieren und anzuklicken. Nun sollte die Maus in einer zügigen Bewegung möglichst geradlinig und möglichst genau durch die Mitte der blauen Markierung geführt werden (Abbildung 3). Die Teilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass sowohl langsame Bewegungen als auch Korrekturen im Laufe einer Bewegung zu vermeiden seien. Der

Verlauf der Bewegung wurde dabei am PC nachgezeichnet. Wurde der blaue Punkt erreicht, färbte sich dieser grün und verschwand zusammen mit der nachgezeichneten Bewegung. Danach erschien ein neuer blauer Punkt auf einer anderen Position, woraufhin die Teilnehmer wieder den roten Punkt anvisieren und diesen Durchgang analog ausführen sollten. 32 solcher Durchgänge ergaben einen Block. Die Reihenfolge der Positionen war pseudorandomisiert – innerhalb von acht Durchgängen erschien die blaue Markierung auf jeder Position genau einmal. Ein Untersuchungstag bestand aus 13 einzelnen Blöcken. Zwischen jedem Block hatten die Teilnehmer die Möglichkeit eine kurze Pause einzulegen. Die 13 Blöcke waren aufgeteilt auf drei Teilabschnitte: Baseline, Rotation und Wash-Out. Der Baseline- und der Wash-Out-Abschnitt bestanden aus jeweils drei Blöcken. Dazwischen stand der Rotation-Abschnitt mit sieben Blöcken. In den Baseline- und Wash-Out-Blöcken übertrug das Computerprogramm die Mausbewegung der Teilnehmer eins-zu-eins auf den Computerbildschirm und zeichnete diese genau nach, sodass beispielsweise eine Bewegung parallel zum Computerscreen auch parallel auf dem Bildschirm dargestellt wurde (Abbildung 3). In den Rotation-Blöcken dagegen lenkte das Computerprogramm alle Bewegungen der Teilnehmer in den zugehörigen Blöcken um 30° im Uhrzeigersinn ab, sodass es schwerer wurde, die blaue Markierung zu treffen (Abbildung 3). Die Patienten wurden zu Beginn darauf hingewiesen, dass das Ziel in allen Blöcken sei, die blaue Markierung wie oben beschrieben zu treffen. Diese Untersuchung wurde an allen drei Untersuchungstagen ohne Unterschiede durchgeführt. Der Baseline-Abschnitt diente dazu, dass Teilnehmer sich mit der Aufgabe vertraut machen konnten, und zur Erfassung der grundlegenden Performance der Teilnehmer bei den einfachen Zielbewegungen. In der Rotation-Phase



wurde die Kompensation der Ablenkung bzw. die Adaptation der Teilnehmer erfasst; der Washout-Abschnitt diente der Erfassung und „Auswaschung“ des Aftereffekts; die Lernaufgabe innerhalb eines Tages evaluierte das kurzfristige Lernen, die Wiederholung nach 24 Stunden bzw. 72 Stunden die Konsolidierung und erneute Adaptation (Krakauer 2009; Isaias et al. 2011; Krakauer et al. 2005). Die genauen wissenschaftlichen Hintergründe des Paradigmas sind unter 1.6.1 nachzulesen.

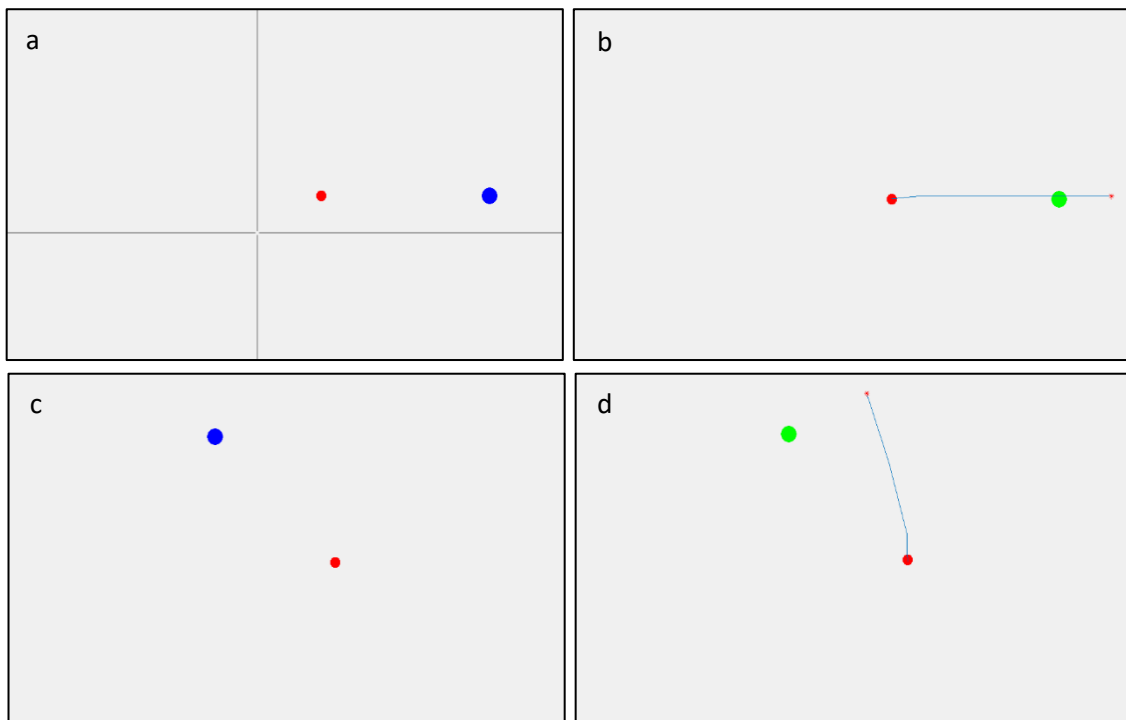


Abbildung 3 - motorische Lernaufgabe – oben: Darstellung unter Baseline-Konditionen a) roter Startpunkt, blauer Zielpunkt und Fadenkreuz vor der Zielbewegung, b) nach erfolgter Zielbewegung, die Bewegung wird ohne Ablenkung auf den Bildschirm übertragen – unten: Darstellung unter Rotation-Bedingungen c) vor der Zielbewegung d) nach erfolgter Zielbewegung, die Bewegung wird im Uhrzeigersinn abgelenkt

### 2.6.3 Messwerte

Für jede einzelne Zielbewegung registrierte das Computerprogramm den Winkel zwischen der von dem Teilnehmer vollführten Bewegung und der direkten geradlinigen Verbindung der roten und der blauen Markierung ((Isaias et al. 2011); Abbildung 4). Der Winkel wurde hierbei anhand der Mausposition auf halber Strecke zwischen Start und Ziel gemessen; dieser als Richtungsfehler bezeichnete Winkel konnte alle Werte zwischen  $-180^\circ$  bis  $+180^\circ$  annehmen. Zielbewegungen, die gegen den Uhrzeigersinn von der blauen Markierung abwichen, nahmen negative Werte an, Zielbewegungen, die im Uhrzeigersinn von der blauen Markierung abwichen, nahmen positive Werte an. Die Mittelwerte der Winkel aller 32 Durchgänge eines Blockes ergaben den mittleren Richtungsfehler des jeweiligen Blockes. Die mittleren Richtungsfehler der Rotation- und Wash-Out-Blöcke jedes einzelnen Teilnehmers wurden normalisiert (Isaias et al. 2011),

indem der mittlere Richtungsfehler des dritten Baseline-Blocks des zugehörigen Tages abgezogen wurde. Bei den Richtungsfehlern handelte es sich um Gradzahlen; dennoch wird der Wert im Folgenden als einfacher Zahlenwert angegeben. Er diene als Vergleichswert für den Verlauf der Zielbewegungen während der verschiedenen Blöcke und der unterschiedlichen Untersuchungstage. Anhand der normalisierten Richtungsfehler in der Rotationsphase konnte der Grad der Adaptation nach folgender Formel berechnet werden (Isaias et al. 2011):

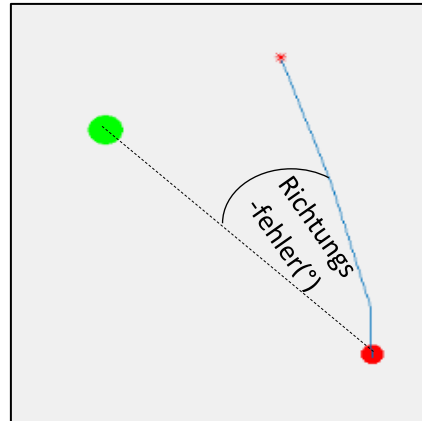


Abbildung 4 - Bestimmung des Richtungsfehlers einer Zielbewegung

$$Adpt (in \%) = 100 \times \left(1 - \frac{Err}{30}\right).$$

#### 2.6.4 Bedeutung der Messwerte

In der weiteren Arbeit wird der besseren Übersichtlichkeit halber der Begriff „Richtungsfehler“ synonym zu „mittlerer normalisierter Richtungsfehler“ im Falle des ROT- und WAO-Modus bzw. synonym zu „mittlerer Richtungsfehler“ im BSL-Modus verwendet. Der Richtungsfehler des dritten Baseline-Blockes wurde für jeden Tag als Maß für den grundlegenden Performancelevel verwendet. Die Adaptationsrate im ersten Rotation-Block stand für die frühe Adaptation, die im letzten für die späte Adaptation eines jeden Tages. Dabei ist die Adaptation ein Maß dafür, wie sehr sich der Teilnehmer an die programmbedingte Ablenkung der eigenen Bewegung um 30° im Uhrzeigersinn während der Rotation-Blöcke gewöhnte und diese Ablenkung ausglich (Isaias et al. 2011; Krakauer 2009). Sie wurde in der Rotation-Phase für jeden mittleren normalisierten Rotationsfehler berechnet und in jeder Gruppe gemittelt. Die Gesamtadaptation eines Tages ergab sich für jeden Teilnehmer aus der Differenz der mittleren Adaptation des siebten, also letzten, Rotationsblockes und der des ersten Rotationsblockes eines Untersuchungstages (Isaias et al. 2011). Die Differenz aus dem Richtungsfehler des ersten Washout-Block und dem des letzten Rotation-Block eines Tages wurde als Maß für den Aftereffekt jedes Untersuchungstages herangezogen. Der Quotient der Werte der frühen Adaptation des betrachteten Tages und der späten Adaptation des Vortages definierte die Retentionsrate an diesem Tag verglichen mit dem Vortag:

$$RR = \frac{EAT(x)}{LAT(x-1)}$$

Sie dient als Maß dafür, in welchem Ausmaß die Teilnehmer am Anfang des nächsten Tages die Adaptationsleistung am Ende des Vortages rekrutierten, und damit der Beurteilung von Verlauf bzw. Veränderungen der Richtungsfehler und Adaptationsraten über die drei Untersuchungstage hinweg sowie dem Gruppenvergleich.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS (Version 24). Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht; Normalverteilung wurde angenommen für  $p \geq 0,05$ . Gruppenvergleiche für klinische Parameter und VAT-Parameter wurden bei Normalverteilung der Daten mit t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei Verletzung der Normalverteilung wurde als nicht-parametrischer Test für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney U-Test durchgeführt und die zweiseitige asymptotische Signifikanz interpretiert; bei Verwendung des Mann-Whitney U-Test lag, wenn nicht anders berichtet, kein signifikanter Unterschied in der Verteilung bei den zu vergleichenden Gruppen vor, Kolmogorov-Smirnov-Test  $p \geq 0,05$ ; in den Fällen, in denen ein Mann-Whitney U-Test durchgeführt wurde, wird explizit darauf hingewiesen. Als signifikant wurden Unterschiede bzw. Effekte mit  $p < 0,05$  angesehen. Ergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung für metrisch skalierte Parameter bzw. Median [Range] für ordinal skalierte Parameter dargestellt.

### **2.7.1 VAT**

Bei der motorischen Lernaufgabe wurden bei fünf Patienten und den gematchten Kontrollprobanden lediglich die Richtungsfehler der ersten 24 Durchgänge jedes Blockes aufgezeichnet. Bei den Daten der VAT wurden extreme Ausreißer entfernt; diese wurden in SPSS graphisch mittels Boxplot ermittelt und waren definiert als Werte, die mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lagen. Nach ROT- und WAO-Modus getrennt wurden die blockweise gemittelten und normalisierten Richtungsfehler bzw. Adaptationsraten (nur bei ROT) für jeden Tag ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) einzeln mixed-model ANOVA unterzogen mit *Gruppe* (Patient/Kontrollproband) als Zwischensubjektfaktor und mit *Block* (ROT1/ROT2/ROT3/ROT4/ROT5/ROT6/ROT7 bzw. WAO1/WAO2/WAO3) als Innersubjektfaktor (Galea et al. 2011; Isaias et al. 2011; Tomassini et al. 2011; McGowan et al. 2017). Des Weiteren wurden die frühe und die späte Adaptation jeweils getrennt einer mixed-model ANOVA unterzogen mit *Gruppe* (Patient/Kontrollproband) als Zwischensubjektfaktor und mit *Tag* ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) als Innersubjektfaktor. Sphärizität wurde

mittels Mauchly-Test überprüft. Im Falle von Verletzungen der Sphärizität ( $p < 0,05$ ) wurde eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt. Die Gesamtadaptation, der Aftereffekt und die Retentionsrate an den entsprechenden Untersuchungstagen wurden zwischen den Gruppen jeweils mit t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Mann-Whitney-U-Test verglichen.

### **2.7.2 Mögliche Einflussgrößen auf das adaptive Lernen**

Die folgenden Untersuchungen wurden nur für die Patientengruppe durchgeführt. Es wurden Korrelationsanalysen zwischen Gesamtadaptation an  $T_0$  bzw. Retentionsrate an  $T_1$  einerseits und EDSS-Score, Ergebnis im NHPT der dominanten Hand, Score für *white matter lesions* und Vorliegen von Kleinhirnläsionen andererseits durchgeführt. Zusammenhänge zwischen normalverteilten Parametern mit Verhältnisskala wurden mittels Pearson-Korrelation untersucht. Die übrigen Untersuchungen erfolgten mittels Spearman-Korrelation. Für mehrfachvergleiche wurden im Falle der Korrelationsanalyse Korrekturen nach Bonferroni durchgeführt zur Adjustierung der einzelnen p-Werte bei unverändertem Signifikanzniveau. Außerdem erfolgte eine Analyse in Subgruppen; dafür wurde die Patientengruppe jeweils nach Ergebnis im NHPT mit der dominanten Hand unterteilt in eine Gruppe mit guter Handfunktion (gH,  $\text{NHPT} < 18\text{s}$ ) und eingeschränkter Handfunktion (eH,  $\text{NHPT} \geq 18\text{s}$ ), nach dem EDSS-Score in eine mild betroffene Gruppe (mG,  $\text{EDSS} < 2$ ) und eine stärker betroffene Gruppe (sG,  $\text{EDSS} \geq 2$ ) sowie nach Kleinhirnläsionen in eine Gruppe ohne (0L) und eine Gruppe mit Läsionen (1L). Außerdem wurden die Patienten nach WML in zwei Gruppen aufgeteilt in eine Gruppe mit geringerem Score für *white matter lesions* (gWML,  $\text{Score} \leq 2$ ) und in eine Gruppe mit höherem Score für *white matter lesions* (hWML,  $\text{Score} > 2$ ). Die Gesamtadaptation an  $T_0$  sowie die Retentionsrate an  $T_1$  und  $T_2$  wurden im Rahmen der jeweiligen Stratifizierung zwischen den zwei zusammengehörigen Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben im Falle der Normalverteilung oder Mann-Whitney-U-Test im anderen Falle verglichen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Teilnehmerkollektiv und klinische Basisdaten

An der Studie nahmen 23 Patienten und 20 Kontrollprobanden teil, wobei eine Patientin wegen Abbruch der Untersuchungen und zwei weitere Patienten wegen des großen tageszeitlichen Unterschieds zwischen den ersten beiden Untersuchungstagen von der gesamten Auswertung ausgeschlossen wurden. Jede Gruppe bestand hiernach aus 6 Männern und 14 Frauen, die Gruppen waren nach Alter und Geschlecht gematcht. Das durchschnittliche Alter eines Teilnehmers betrug  $40,0 \pm 12,7$  Jahre in beiden Gruppen. Die motorische Lernaufgabe sollte an allen drei Untersuchungstagen an ähnlichen Tageszeiten durchgeführt werden. Die motorische Lernaufgabe wurde bei Patienten an  $T_1$  im Mittel  $41 \pm 77$  min früher und an  $T_2$  im Mittel  $15 \pm 163$  min später durchgeführt als an  $T_0$ . Bei Kontrollen wurde die Lernaufgabe an  $T_1$  im Mittel  $42 \pm 46$  min und an  $T_2$  im Mittel  $43 \pm 46$  min später durchgeführt als an  $T_0$ . Von den 20 teilnehmenden Patienten litten 19 an einer MS vom schubförmigen Verlaufstyp (RRMS) und ein Patient an einer sekundär-chronisch progredienten Form (SPMS). Der Median der EDSS-Scores der Patienten betrug 2,5 [1-4,5] (Tabelle 1). Unter den Patienten bezeichneten sich zwei Teilnehmer und unter den Kontrollprobanden ein Teilnehmer selbst als Linkshänder.

*Tabelle 1 - Übersicht über neurologisch-klinisches Assessment*

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Statistik</b>
<b>Alter [a]</b>	40,0±12,7	40,0±12,7	n.s.
<b>Geschlecht</b>	14 w, 6 m	14 w, 6 m	
<b>EDSS</b>	2,5 [1-4,5]	-	-
<b>SARA</b>	1,0 [0-6,0]	-	-
<b>WEIMuS</b>	23,5 [0-59,0]	4,0 [0-61,0]	p=0,019
<b>BDI</b>	8 [0-20]	1 [0-24,0]	p=0,001
<b>Edinburgh Inventory</b>	18 [-9-20]	18 [-16-20]	n.s.
<b>Zeit für NHPT – dominante Hand [s]</b>	19,1±2,7	16,8±2,4	p=0,004
<b>Zeit für NHPT – nicht-dominante Hand [s]</b>	20,5±3,9	17,7±1,8	p=0,007
<b>Zeit für 7,6-Meter-Gehstrecke [s]</b>	4,7±1,0	-	-
<b>Zeit für 50-Meter-Gehstrecke [s]</b>	30,9±6,0	-	-

Alle 40 Studienteilnehmer füllten einen WEIMuS-, BDI- und Edinburgh Inventory vollständig aus. Im WEIMuS ergibt sich für Patienten ein Median von 23,5 [0-59] und bei Kontrollen von 4 [0-61], im BDI bei Patienten ein Median von 8 [0-20] und bei Kontrollen von 1 [0-24], im Edinburgh Inventory bei Patienten ein Median von 18 [-9-20] und

Kontrollen von 18 [-16-20]. Im Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung für die Ergebnisse der drei Fragebögen ergaben sich in den Tests teilweise signifikante Abweichungen von der Normalverteilung (teilweise  $p < 0,05$ ). Deshalb wurden die folgenden Gruppenvergleiche mit dem Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Beim Vergleich der Ergebnisse jedes Tests zwischen den Gruppen zeigte sich jeweils ein signifikant höherer Testwert für die Stimmung im BDI ( $U=82,00$ ,  $Z=-3,218$ ,  $p=0,001$ ) sowie für die Gesamterschöpfung im WEIMuS ( $U=113,50$ ,  $Z=-2,347$ ,  $p=0,019$ ) in der Patientengruppe; nicht signifikant war dagegen der Unterschied in der Händigkeit im Edinburgh Inventory ( $U=194,50$ ,  $Z=-0,152$ ,  $p=0,879$ ).

### **3.2 Motorische Fähigkeiten**

Alle 40 Studienteilnehmer beendeten den 9-Loch-Steck-Test erfolgreich. Die Zeit für den 9-Loch-Steck-Test bei Patienten ergab für die dominante Hand durchschnittlich  $19,1 \pm 2,7$  Sekunden und für die nicht-dominante Hand durchschnittlich  $20,0 \pm 3,9$  Sekunden, bei Kontrollprobanden  $16,8 \pm 2$  Sekunden bzw.  $17,7 \pm 1,8$  Sekunden (Tabelle1). Beim Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung zeigte sich einerseits für die Ergebnisse des 9-Loch-Steck-Tests der nicht-dominanten Hand in der Patientengruppe und andererseits für die Ergebnisse des Tests der dominanten Hand in der Kontrollgruppe jeweils eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, Shapiro-Wilk,  $p < 0,05$ . Deshalb wurden die Testergebnisse der beiden Gruppen mithilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war sowohl für den Test der dominanten Hand ( $U=93,00$ ,  $Z=-2,903$ ,  $p=0,004$ ) als auch für den der nicht-dominanten Hand ( $U=100,00$ ,  $Z=-2,713$ ,  $p=0,007$ ) jeweils signifikant mit höheren Testzeiten in der Patientengruppe. Bei allen 20 Patienten wurde die Zeit für die 7,6-Meter- und 50-Meter-Gehstrecke gemessen. Die Patienten benötigten im Durchschnitt  $4,7 \pm 1,0$  Sekunden zum Gehen der 7,6-Meter-Gehstrecke und  $30,9 \pm 6,0$  Sekunden zum Gehen der 50-Meter-Gehstrecke. Bei allen 20 Patienten wurde ein SARA-Score erhoben. Der SARA-Ataxie-Score für die Patientengruppe ergab einen Median von 1 [0-6].

### 3.3 ZNS-Läsionen

#### 3.3.1 MEP

Von 20 Patienten wurde bei 19 Patienten beidseits die ZML der oberen Extremitäten und bei 18 Patienten zusätzlich beidseits die ZML der unteren Extremitäten erhoben; eine Patientin lehnte die elektrophysiologischen Untersuchungen vollständig ab und ein weiterer Patient brach nur die elektrophysiologische Untersuchung der unteren Extremitäten ab. Die Differenz aus der ZML und der größenkorrigierten individuellen Obergrenze ( $\Delta$ ZML) betrug in der Patientengruppe im Mittel für die dominante Hand  $-3,00 \pm 1,79$  ms, für die nicht-dominante Hand  $-3,27 \pm 1,31$  ms, für das rechte Bein  $-0,10 \pm 5,39$  ms und für das linke Bein  $-1,21 \pm 4,40$  ms (Tabelle 2). Die ZML-Durchschnittswerte lagen somit im Normbereich. Auf individueller Ebene waren bei einem Patienten der ZML-Wert der rechten Hand, bei fünf Patienten der ZML-Wert des rechten Beines und bei drei Patienten der ZML-Wert des linken Beines oberhalb des individuellen Normwerts. Die MEPs der oberen Extremitäten wurden durchschnittlich  $1,0 \pm 3,9$  Tage, die MEPs der unteren Extremitäten durchschnittlich  $4,9 \pm 16,5$  Tage vor dem ersten Tag der motorischen Lernaufgabe gemessen.

#### 3.3.2 MRT

Die Beurteilung der zentralnervösen Läsionslast der Patienten im T2-gewichteten FLAIR- bzw. TIRM-MRT mittels Fazekas-Score ergab für die *periventricular white matter lesions* einen Median von 3 [0-3] und für die *deep white matter lesions* einen Median von 1 [0-3]. Der Median für die durch Addition der Einzelwerte entstehenden *white matter lesions* betrug 4 [0-6] (Tabelle 2). Fünf Patienten wiesen mindestens eine Kleinhirnläsion auf, bei den übrigen 15 Patienten war im MRT keine Kleinhirnbeteiligung zu erkennen (Tabelle 2). Das Alter der MRT-Aufnahmen betrug, bezogen auf den ersten Tag der motorischen Lernaufgabe, im Mittel  $33,5 \pm 61,2$  Tage. Die Werte der MRT-Befundung wichen im Shapiro-Wilk-Test signifikant von der Normalverteilung ab ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 2 - Übersicht über radiologische und elektrophysiologische Parameter in der Patientengruppe

Parameter zur Bestimmung der Läsionslast	Ergebnis
<i>White matter lesions</i>	4 [0-6]
Kleinhirnläsionen	5 Patienten mit, 15 ohne Läsionen
$\Delta$ ZML dominante Hand [ms]	$-3,00 \pm 1,79$
$\Delta$ ZML nicht-dominante Hand [ms]	$-3,27 \pm 1,31$
$\Delta$ ZML rechtes Bein [ms]	$-0,10 \pm 5,39$
$\Delta$ ZML linkes Bein [ms]	$-1,21 \pm 4,40$

### 3.4 Visuomotorische Adaptationsaufgabe

Nach Entfernung von Ausreißern waren die Daten der visuomotorischen Parameter bis auf vereinzelte Ausnahmen normalverteilt, Shapiro-Wilk  $p > 0,05$ . Daher konnten parametrische Testverfahren genutzt werden; wenn die Abweichungen nicht vernachlässigbar waren, wird explizit darauf hingewiesen; hier kamen nicht-parametrische Tests zum Einsatz.

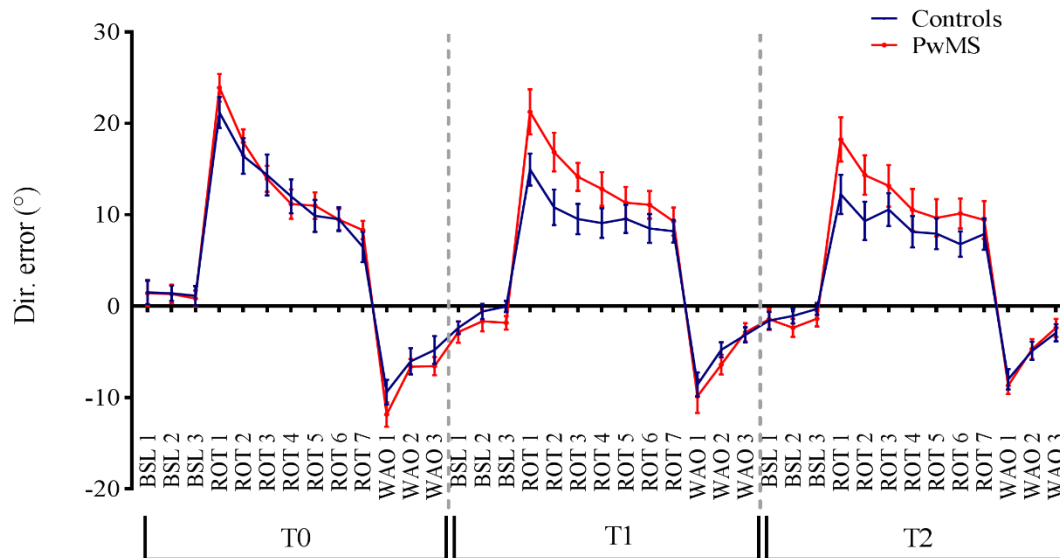


Abbildung 5 - Verlauf der Richtungsfehler (Dir. Error) an allen drei Untersuchungstagen: Patienten (PwMS) und Kontrollen (Controls) beginnen mit relativ niedrigem Baseline-Fehler, der Fehler nimmt mit Beginn der Rotation-Phase zu und reduziert sich bis zum Schluss der Phase in beiden Gruppen; in der Washout-Phase nimmt er wieder in die Gegenrichtung zu und sinkt dann wieder ab. Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler. Aus Nguemeni et al. 2021 mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

#### 3.4.1 Baseline

Wie aus Abbildung 5 ersichtlich unterlief Patienten und Kontrollen in der Baseline zunächst an allen drei Untersuchungstagen ein relativ geringer Richtungsfehler. Für die Analyse wurden in der Patientengruppe ein Ausreißer für  $T_0$  und zwei Ausreißer für  $T_1$  sowie in der Kontrollgruppe zwei Ausreißer für  $T_0$  entfernt. Die mixed-model ANOVA der Baseline-Richtungsfehler konnte an keinem Untersuchungstag einen signifikanten Interaktionseffekt von *Block x Gruppe* ( $T_0$ :  $F(2; 70)=0,079$ ;  $p=0,924$ ; partielles  $\mu^2=0,002$ ;  $T_1$ :  $F(2;72)=1,516$ ;  $p=0,226$ ; partielles  $\mu^2=0,040$ ;  $T_2$ :  $F(2;76)=0,640$ ;  $p=0,530$ , partielles  $\mu^2=0,017$ ) nachweisen. Es bestanden auch keine signifikanten Haupteffekte von *Gruppe* ( $T_0$ :  $F(1; 35)=0,522$ ;  $p=0,475$ ; partielles  $\mu^2=0,015$ ;  $T_1$ :  $F(1; 36)=0,222$ ;  $p=0,641$ ; partielles  $\mu^2=0,006$ ;  $T_2$ :  $F(1; 38)=0,536$ ;  $p=0,469$ ; partielles  $\mu^2=0,014$ ) oder *Block* ( $T_0$ :  $F(2;70)=2,295$ ;  $p=0,108$ , partial  $\mu^2=0,062$ ;  $T_1$ :  $F(2;72)=2,765$ ;  $p=0,070$ ; partielles  $\mu^2=0,071$ ;  $T_2$ :  $F(2;76)=0,901$ ;  $p=0,411$ ; partial  $\mu^2=0,023$ ).



### 3.4.2 Verlauf der Adaptationsraten

Der erste Richtungsfehler unter ROT Bedingungen war im Durchschnitt in beiden Gruppen höher als der im letzten BSL-Block; in beiden Gruppen sanken die Richtungsfehler im Verlauf ab bzw. stiegen die Adaptationsraten an (Abbildung 5 und Abbildung 6). Für die Analysen wurden im Rotation-Abschnitt von  $T_0$  unter den Richtungsfehlern bzw. Adaptationsraten je ein Ausreißer in der Kontrollgruppe entfernt. Ein Vergleich der Adaptationsraten über die Rotation-Blöcke hinweg konnte für keinen Untersuchungstag einen signifikanten Interaktionseffekt von *Block x Gruppe* für den Anstieg der Adaptationsrate ( $T_0$ : Greenhouse-Geisser,  $F(3,78; 139,76)=0,685$ ;  $p=0,596$ ; partielles  $\eta^2=0,018$ ;  $T_1$ : Greenhouse-Geisser,  $F(4,51; 171,43)=2,090$ ;  $p=0,076$ ; partielles  $\eta^2=0,052$ ;  $T_2$ :  $F(6; 228)=1,918$ ;  $p=0,079$ ; partielles  $\eta^2=0,048$ ) nachweisen. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Effekt von *Gruppe* ( $T_0$ :  $F(1; 37)=0,753$ ;  $p=0,391$ ; partielles  $\eta^2=0,020$ ;  $T_1$ :  $F(1; 38)=3,195$ ;  $p=0,082$ ; partielles  $\eta^2=0,078$ ;  $T_2$ :  $F(1; 38)=1,589$ ;  $p=0,215$ ; partielles  $\eta^2=0,040$ ) auf die Adaptationsrate. Dagegen bestand allerdings an allen drei Untersuchungstagen ein hochsignifikanter Effekt von *Block* auf die Adaptationsrate ( $T_0$ : Greenhouse-Geisser,  $F(3,78; 139,76)=40,235$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,521$ ;  $T_1$ : Greenhouse-Geisser,  $F(4,51; 171,43)=19,828$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,343$ ;  $T_2$ :  $F(6; 228)=16,883$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,308$ ).

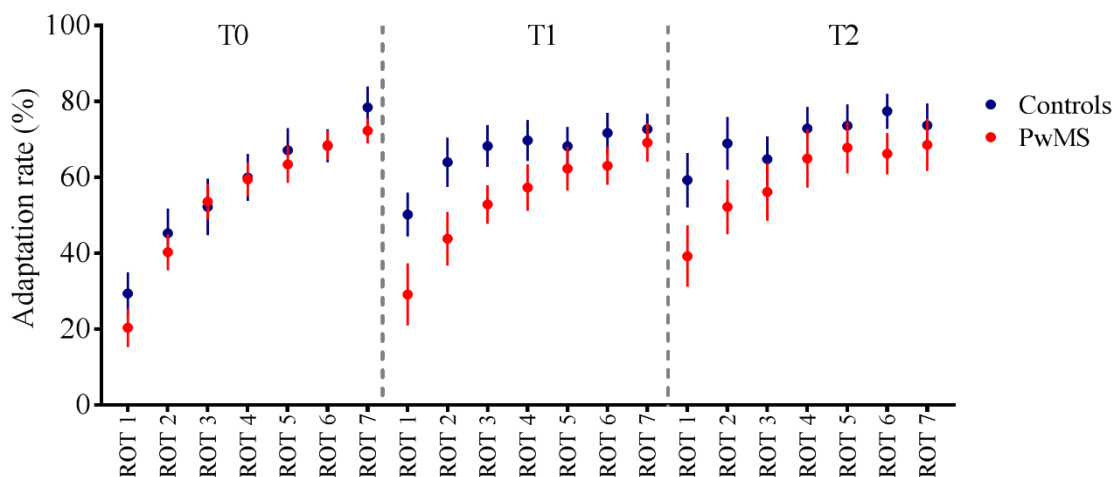


Abbildung 6 - Verlauf der Adaptationsrate (adaptation rate) an allen drei Untersuchungstagen bei MS-Patienten (PwMS) und Kontrollprobanden (Controls). Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler. Aus Nguemeni et al. 2021 mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

#### 3.4.2.1 Frühe und späte Adaptation

Eine mixed-model ANOVA konnte für die frühe Adaptation über die drei Untersuchungstage hinweg keinen signifikanten Interaktionseffekt von *Tag x Gruppe* (Greenhouse-Geisser,  $F(1,67; 63,40)=0,593$ ;  $p=0,526$ ; partielles  $\eta^2=0,015$ ) auf die

Adaptationsrate feststellen; allerdings gab es einen signifikanten Effekt von *Gruppe* ( $F(1; 38)=6,668$ ;  $p=0,014$ ; partielles  $\eta^2=0,149$ ) auf die Adaptationsrate. Des Weiteren bestand in der mixed-model-ANOVA ein hochsignifikanter Effekt von *Tag* auf die frühe Adaptation (Greenhouse-Geisser,  $F(1,67; 63,40)=8,054$ ;  $p=0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,175$ ). Für die späte Adaptation bestand in der mixed-model ANOVA für die drei Untersuchungstage kein signifikanter Interaktionseffekt von *Tag x Gruppe* (Greenhouse-Geisser,  $F(1,62; 61,56)=0,065$ ;  $p=0,904$ ; partielles  $\eta^2=0,002$ ); außerdem konnte kein signifikanter Effekt von *Gruppe* ( $F(1; 38)=0,664$ ;  $p=0,420$ ; partielles  $\eta^2=0,017$ ) und von *Tag* (Greenhouse-Geisser,  $F(1,62; 61,56)=0,923$ ;  $p=0,385$ ; partielles  $\eta^2=0,024$ ) auf die Adaptationsrate festgestellt werden.

### 3.4.2.2 Gesamtadaptation

Die Gesamtadaptation ist in Abbildung 7 dargestellt. Für die Analyse der Gesamtadaptation wurde in der Patientengruppe für  $T_1$  ein Ausreißer entfernt. Es gab am ersten Untersuchungstag keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtadaptation

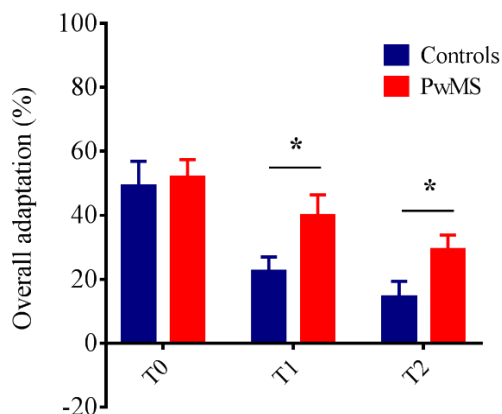


Abbildung 7 - Gesamtadaptation (Overall adaptation) an den einzelnen Untersuchungstagen. Patienten (PwMS) haben an allen drei Tagen eine höhere Gesamtadaptation als Kontrollprobanden (Controls). Signifikante Gruppenunterschiede sind mit \* markiert. Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler.

von Patienten ( $51,92\% \pm 24,62\%$ ) und Kontrollen ( $49,06\% \pm 34,96\%$ ) im t-Test für unabhängige Stichproben,  $t(38)=0,300$ ,  $p=0,766$ . Patienten zeigten dagegen an  $T_1$  eine signifikant höhere Gesamtadaptation an die Rotation (Patienten:  $35,06\% \pm 18,65\%$  bzw. Kontrollen:  $22,50\% \pm 19,76\%$ ;  $t(37)=2,039$ ,  $p=0,049$ ). Auch an  $T_2$  hatten Patienten eine signifikant höhere Gesamtadaptation als Kontrollen (Patienten:  $29,35\% \pm 20,03\%$ ; Kontrollen:  $14,47\% \pm 22,02\%$ ;  $t(38)=2,235$ ,  $p=0,031$ ).

### 3.4.3 Parameter der Speicherung und Retention

#### 3.4.3.1 Aftereffekt

Zu Beginn der Washout-Phase ergab sich ein negativer mittlerer normalisierter Richtungsfehler für Patienten und Probanden (Abbildung 5). Für die Analysen wurde im Washout-Abschnitt von  $T_1$  ein Ausreißer in der Patientengruppe entfernt. Der Richtungsfehlerverlauf zeigte in der mixed-model ANOVA an keinem der drei Tage einen signifikanten Interaktionseffekt von *Block x Gruppe* ( $T_0$ : Greenhouse-Geisser,

$F(1,49; 56,52)=0,641$ ;  $p=0,486$ ; partielles  $\eta^2=0,017$ ;  $T_1$ :  $F(2; 74)=2,306$ ;  $p=0,107$ ; partielles  $\eta^2=0,059$ ;  $T_2$ :  $F(2; 76)=0,572$ ;  $p=0,567$ ; partielles  $\eta^2=0,015$ ); auch gab es keinen signifikanten Effekt von *Gruppe* ( $T_0$ :  $F(1;38)=1,101$ ;  $p=0,301$ ; partielles  $\eta^2=0,028$ ;  $T_1$ :  $F(1; 37)=1,483$ ;  $p=0,231$ ; partielles  $\eta^2=0,039$ ;  $T_2$ :  $F(1; 38)<0,001$ ;  $p=0,991$ ; partielles  $\eta^2<0,001$ ) auf den Richtungsfehler. Dagegen bestand an jedem Untersuchungstag ein hochsignifikanter Effekt von *Block* ( $T_0$ : Greenhouse-Geisser,  $F(1,49; 56,52)=21,157$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,358$ ;  $T_1$ :  $F(2; 74)=54,651$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,596$ ;  $T_2$ :  $F(2; 76)=46,219$ ;  $p<0,001$ ; partielles  $\eta^2=0,549$ ). Patienten hatten verglichen mit Kontrollen insignifikant größere Aftereffekte ( $T_0$ : Patienten:  $-20,17\pm 5,65$ ; Kontrollen:  $-15,88\pm 8,21$ ;  $t(33,702)=-1,925$ ,  $p=0,063$ ;  $T_1$ : Patienten:  $-19,13\pm 9,61$ ; Kontrollen:  $-16,78\pm 8,51$ ;  $U=154,00$ ,  $Z=-1,244$ ,  $p=0,213$ ;  $T_2$ : Patienten:  $-18,13\pm 10,70$ ; Kontrollen:  $-15,89\pm 10,90$ ;  $t(38)=-0,656$ ,  $p=0,516$ ). Da die Daten für den Aftereffekt an  $T_1$  in der Patientengruppe nicht normalverteilt waren ( $p=0,007$  im Shapiro-Wilk-Test), wurde speziell für den Gruppenvergleich des Aftereffekts an  $T_1$  der Mann-Whitney-U-Test verwendet; die anderen beiden Vergleiche konnten hier mit t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt werden.

### 3.4.3.2 Retentionsrate

Die Retentionsrate – also der Quotient aus der frühen Adaptation des betrachteten Tages und der späten Adaptation des Vortages – war in beiden Gruppen sowohl an  $T_1$  als auch an  $T_2$  kleiner als 1 ( $T_1$ : Patienten:  $0,39\pm 0,48$ ; Kontrollen:  $0,65\pm 0,25$  bzw.  $T_2$ : Patienten:  $0,52\pm 0,47$ ; Kontrollen:  $0,81\pm 0,40$ ; Abbildung 8). Dabei war die Retentionsrate im t-Test für unabhängige Stichproben an beiden Tagen für Kontrollen signifikant höher als für Patienten ( $T_1$ :  $t(38)=-2,174$ ,  $p=0,036$ ;  $T_2$ :  $t(38)=-2,137$ ,  $p=0,039$ ).

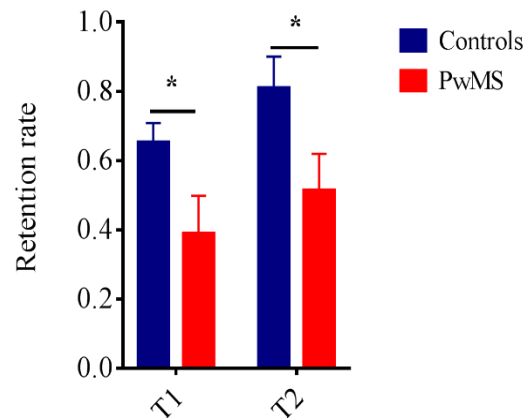


Abbildung 8 - Retentionsrate (retention rate) an  $T_1$  und  $T_2$ . Patienten (PwMS) haben an beiden Tagen eine geringere Retentionsrate als Kontrollprobanden (Controls). Signifikante Unterschiede sind mit \* markiert. Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler.

### 3.5 Mögliche Einflussgrößen auf das adaptive Lernen

#### 3.5.1 Korrelationsanalysen

Um einen Einfluss von klinischer Beeinträchtigung und bildmorphologischem Ausmaß von ZNS-Schädigung auf das adaptive Lernen zu untersuchen, wurden Korrelations- und Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Gesamtadaptation an T<sub>0</sub> sowie die Retentionsrate an T<sub>1</sub> wurden mittels Pearson-Korrelation auf Zusammenhänge mit den Ergebnissen im 9-Loch-Steck-Test der dominanten Hand und mittels Spearman-Korrelationen auf Zusammenhänge mit dem EDSS-Score, dem Ausmaß an ZNS-Läsionen (*white matter lesions*) und dem Vorliegen von Kleinhirnläsionen untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3. Es erfolgte eine Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung der einzelnen p-Werte für Mehrfachvergleiche bei unverändertem Signifikanzniveau. Es zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur kein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern.

*Tabelle 3 – Übersicht über die Korrelationsanalyse: Korrelationen von Gesamtadaptation an T<sub>0</sub> bzw. Retentionsrate an T<sub>1</sub> und EDSS-Score, ZNS-Läsionslast in der weißen Substanz, Resultat des NHPT der dominanten Hand bzw. Läsionslast im Kleinhirn, Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung der einzelnen p-Werte*

		NHPT	EDSS	ZNS-Läsionen	Kleinhirn-Läsionen
<b>Gesamtadaptation T<sub>0</sub></b>	Korrelation	-0,148	-0,072	0,184	-0,170
	Signifikanz	1,000	1,000	1,000	1,000
<b>Retentionsrate T<sub>1</sub></b>	Korrelation	0,474	-0,152	-0,223	-0,250
	Signifikanz	0,280	1,000	1,000	1,000

\*nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche

#### 3.5.2 Subgruppenanalyse

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen für Parameter der Adaptation und Konsolidierung nach Gruppenstratifizierung aufgrund von NHPT, EDSS-Score und bildmorphologischen ZNS-Läsionen dargestellt. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Subgruppenanalyse findet sich in Tabelle 4.

##### 3.5.2.1 Nach NHPT

Bei Einteilung nach NHPT waren in der Gruppe guter Handfunktion (gH) 8 Patienten, in der Gruppe eingeschränkter Handfunktion (eH) 12 Patienten. Es wurden Gruppenvergleiche für die Gesamtadaptation an T<sub>0</sub> sowie die Retentionsrate an T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> durchgeführt. Lediglich die Daten für die Retentionsrate an T<sub>1</sub> waren nicht normalverteilt – Shapiro-Wilk, p=0,044 – weswegen nur für diese ein Mann-Whitney-U-Test für paarweise Vergleich gewählt wurde. Die Retentionsrate an T<sub>1</sub> war bei Patienten

mit schlechteren Ergebnissen im NHPT (eH) signifikant höher (gH:  $0,08 \pm 0,50$  vs. eH:  $0,60 \pm 0,35$ ;  $U=18,00$ ,  $Z=-2,315$ ,  $p=0,021$ ). Die Gesamtadaptation an  $T_0$  (gH:  $53,20 \pm 19,64$  vs. eH:  $51,07 \pm 28,28$ ;  $t(18)=0,184$ ,  $p=0,856$ ) und die Retentionsrate an  $T_2$  (gH:  $0,35 \pm 0,42$  vs. eH:  $0,63 \pm 0,48$ ;  $t(18)=-1,312$ ,  $p=0,206$ ) zeigten im t-Test für unabhängige Stichproben dagegen keinen signifikanten Unterschied.

### 3.5.2.2 Nach EDSS-Score

Bei Stratifizierung nach EDSS-Score beinhaltete die mild betroffene Gruppe (mG) 7 Patienten und die schwerer betroffene Gruppe (sG) 13 Patienten. Die Daten für die Retentionsrate an  $T_1$  und  $T_2$  sowie die Gesamtadaptation an  $T_0$  entsprachen der Normalverteilung, Shapiro-Wilk  $p>0,05$ . Die Gruppen zeigten im t-Test für unabhängige Stichproben keinen signifikanten Unterschied in Gesamtadaptation an  $T_0$  (mG:  $53,52 \pm 16,00$  vs. sG:  $51,06 \pm 28,80$ ;  $t(18)=0,208$ ,  $p=0,838$ ), in Retentionsrate an  $T_1$  (mG:  $0,56 \pm 0,40$  vs. sG:  $0,30 \pm 0,51$ ;  $t(18)=1,152$ ,  $p=0,264$ ) oder in Retentionsrate an  $T_2$  (mG:  $0,55 \pm 0,40$  vs. sG:  $0,50 \pm 0,51$ ;  $t(18)=0,240$ ,  $p=0,799$ ).

### 3.5.2.3 Nach Kleinhirnläsionen

Bei der Einteilung nach Kleinhirnläsionen ergab sich für die Gruppe mit Kleinhirnläsionen (1L) eine Gruppenstärke von 5, während die Gruppe ohne Kleinhirnläsionen (0L) 15 Personen umfasste. Lediglich für die Gesamtadaptation an  $T_0$  ergibt sich für die 1L-Gruppe im Shapiro-Wilk-Test ein signifikanter Verstoß gegen die Normalverteilung ( $p=0,032$ ), weswegen für den Gruppenvergleich dieses Parameters ein Mann-Whitney-U-Test gewählt wurde. Die Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Gesamtadaptation an  $T_0$  (0L:  $54,41 \pm 26,80$  vs. 1L:  $44,44 \pm 16,53$ ;  $U=29,00$ ,  $Z=-0,742$ ,  $p=0,458$ ), in Retentionsrate an  $T_1$  (0L:  $0,48 \pm 0,37$  vs. 1L:  $0,14 \pm 0,71$ ;  $t(18)=1,402$ ,  $p=0,178$ ) oder in Retentionsrate an  $T_2$  (0L:  $0,51 \pm 0,46$  vs. 1L:  $0,53 \pm 0,55$ ;  $t(18)=-0,074$ ,  $p=0,942$ ).

### 3.5.2.4 Nach WML

Für die Subgruppen nach Score für *white matter lesions* ergaben sich 6 Patienten mit geringerem Ausmaß an WML (gWML) und 14 Patienten mit höherem Ausmaß an WML (hWML). In beiden Gruppen waren die Daten für die zu vergleichenden Parameter normalverteilt, Shapiro-Wilk  $p>0,05$ . Die Gruppen zeigten im t-Test für unabhängige Stichproben keinen signifikanten Unterschied in Gesamtadaptation an  $T_0$  (gWML:  $48,69 \pm 11,87$  vs. hWML:  $53,30 \pm 28,72$ ;  $t(18)=-0,375$ ,  $p=0,712$ ), in Retentionsrate an  $T_1$  (gWML:  $0,52 \pm 0,51$  vs. hWML:  $0,33 \pm 0,48$ ;  $t(18)=0,784$ ,  $p=0,443$ ) oder in Retentionsrate an  $T_2$  (gWML:  $0,53 \pm 0,39$  vs. hWML:  $0,51 \pm 0,51$ ;  $t(18)=0,066$ ,  $p=0,948$ ).

Tabelle 4 - Übersicht über die Subgruppenanalyse, Signifikante Ergebnisse sind mit \* markiert, Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung der einzelnen p-Werte bei unverändertem Signifikanzniveau

		Gesamtadaptation T <sub>0</sub>	Retentionsrate T <sub>1</sub>	Retentionsrate T <sub>2</sub>
<b>NHPT (dominante Hand)</b>	gH	53,20±19,64	0,08±0,50	0,35±0,42
	eH	51,07±28,28	0,60±0,35	0,63±0,48
		p=0,856	p=0,021*	p=0,206
<b>EDSS-Score</b>	mG	53,52±16,00	0,56±0,40	0,55±0,40
	sG	51,06±28,80	0,30±0,51	0,30±0,51
		p=0,838	p=0,264	p=0,799
<b>Kleinhirnläsionen</b>	0L	54,41±26,80	0,48±0,37	0,51±0,46
	1L	44,44±16,53	0,14±0,71	0,53±0,55
		p=0,458	p=0,178	p=0,942
<b>WML</b>	gWML	48,69±11,87	0,52±0,51	0,53±0,39
	hWML	53,30±28,72	0,33±0,48	0,51±0,51
		p=0,712	p=0,443	p=0,948

\*nach Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurden das adaptive motorischen Lernen und seine Konsolidierung bei MS-Patienten im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollprobanden mithilfe einer visuomotorischen Koordinationsaufgabe der oberen Extremitäten untersucht.

### 4.1 Ausgangsbedingungen

Die Patienten- und Kontrollgruppe waren hinsichtlich Alter und Geschlecht gematcht, sodass in beiden Gruppen ein identisches Durchschnittsalter und Geschlechterverhältnis vorlag; die Händigkeit war ebenfalls gleichartig. Die MS-Patienten waren nach EDSS klinisch überwiegend leicht betroffen, BDI und WEIMuS lassen auf ein höheres Maß an Erschöpfung bzw. Fatigue und auf ein höheres Maß an Depressivität in der Patientengruppe schließen (Beck et al. 1961; Flachenecker et al. 2006). Fatigue und depressive Verstimmung werden schließlich auch zu den typischen Symptome bei MS gezählt (Wildemann und Diem 2016). Das Patientenkollektiv präsentierte insgesamt ein geringes Maß an cerebellärer Ataxie mit im Median nur 1 Punkt von 40 möglichen Punkten im SARA-Ataxie-Score. Die motorischen Fähigkeiten der MS-Patienten im NHPT waren schlechter als bei den gesunden Kontrollen (Tabelle 1). Dennoch war die Baseline-Performance, also der Richtungsfehler im Baseline-Modus, innerhalb eines jeden Untersuchungstages bei Patienten und Kontrollen vergleichbar ohne signifikanten Interaktionseffekt von *Block x Gruppe* oder Haupteffekt von *Gruppe* (Abbildung 5); ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der vergleichbaren Grundperformance lieferte auch eine andere Studie zur Adaptation bei MS-Patienten (McGowan et al. 2017). Unsere Daten legen nahe, dass bei dieser spezifischen visuomotorischen Koordinationsaufgabe die reine Baseline-Performance ohne Ablenkungen bei MS-Patienten trotz der in motorischen und neuropsychologischen Tests „schlechteren“ Ausgangsbedingungen vergleichbar mit der von Kontrollprobanden ist. Um die möglicherweise dennoch vorhandenen geringen Leistungsunterschiede auszugleichen, normalisierten wir die Daten des Rotation- und Washout-Abschnitts durch Abzug des am Ende der Baseline verbleibenden Richtungsfehlers von dem Richtungsfehler jedes Rotation- bzw. Washout-Blocks (Isaias et al. 2011).

### 4.2 Allgemeiner Verlauf der visuomotorischen Lernaufgabe

In beiden Gruppen begann die Lernaufgabe mit einem relativ niedrigen Baseline-Fehler, aber mit Beginn der Rotation-Phase stieg der Richtungsfehler an, bedingt durch die

einsetzende Ablenkung der Bewegung; im Rahmen des Adaptationsprozesses sank in beiden Gruppen dann der Rotation-Fehler sichtbar ab (Galea et al. 2011) Zu Beginn des Washout-Prozesses stieg der Richtungsfehler deutlich in die Gegenrichtung an, da die Ablenkung entfernt wurde und Teilnehmer noch eine an die Ablenkung angepasste Bewegungen ausführten; dieser Fehler sank im Rahmen eines Washout-Prozesses wieder deutlich ab (Brashers-Krug et al. 1996; Jalali et al. 2017; Krakauer 2009). Insgesamt entsprach der Verlauf der Aufgabe ohne Beachtung von Gruppenunterschieden der allgemeinen Erwartung für dieses Paradigma (Ghilardi et al. 1999; Isaias et al. 2011; Jalali et al. 2017; Galea et al. 2011; Krakauer 2009).

### **4.3 Adaptation und Kurzzeiteffekte**

#### **4.3.1 Erster Untersuchungstag**

Der Verlauf der Adaptationsrate war bei Patienten am ersten Untersuchungstag vergleichbar mit Kontrollen. Patienten reagierten also mit einer vergleichbaren Adaptation auf die exogene Ablenkung und erreichten zum Ende der Untersuchung auch ein vergleichbares maximales Adaptationsniveau wie die Kontrollgruppe (Abbildung 5 und Abbildung 6). Dies manifestierte sich in der vergleichbaren Gesamtadaptation bei MS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen ( $51,9 \pm 24,6\%$  vs.  $49,1 \pm 35,0\%$ ). Entsprechend gab es im Verlauf der Rotation-Phase auch keinen signifikanten Interaktionseffekt von *Block*  $\times$  *Gruppe* und ebenfalls keinen signifikanten Effekt von *Gruppe*. Jedoch stellte sich der Innersubjektfaktor *Block* als signifikant dar; es lag also während der Rotation-Phase ein gleichartiger Adaptationsverlauf in beiden Gruppen vor, in dem insgesamt die Adaptationsrate im Verlauf zunahm. Es wurde bereits in Kraftfelduntersuchungen festgestellt, dass bei MS-Patienten Adaptation an eine externe Ablenkung der oberen Extremitäten stattfinden kann (Vergaro et al. 2010). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den vorliegenden Daten. Casadio et al. verglichen anhand einer Kraftfelduntersuchung ebenfalls die Adaptationsrate innerhalb einer Übungssitzung bei MS-Patienten mit gesunden Kontrollen und beobachteten vergleichbare Adaptationsraten (Casadio et al. 2008). Allerdings gab es v.a. zwei große Unterschiede zu dieser Studie. Zum einen wurden bei Casadio et al. nur MS-Patienten mit einem EDSS-Score  $\leq 1$  untersucht (Casadio et al. 2008), während in der vorliegenden Studie der EDSS-Score 2,5 [3,5] betrug. Zum anderen wurde mit der Kraftfelduntersuchung ein anderes Modell zur Messung adaptiver Kapazitäten gewählt (Casadio et al. 2008; Dayan und Cohen 2011; Krakauer 2009). Da die Ergebnisse beider Studien dennoch im



Einklang miteinander stehen, scheint die Beobachtung einer vergleichbaren Adaptation auch auf etwas stärker betroffene MS-Patienten und auf das hier gewählte Modell der visuomotorischen Adaptation anwendbar zu sein. Auch Studien mit einem gänzlich anderen Ansatz wie der Untersuchung posturaler Adaptation oder der Anpassung von Gehfähigkeit an visuell bedingte Ablenkungen weisen auf eine erhaltene und vergleichbare Adaptationsfähigkeit bei MS-Patienten hin (Fling et al. 2015; McGowan et al. 2017). Der Aftereffekt war am ersten Untersuchungstag bei den Patienten vergleichbar ausgeprägt wie bei den Kontrollen. Es zeigte sich ein gleichartiger Richtungsfehler-Verlauf unter Wash-Out-Bedingungen, der sich durch das Fehlen eines signifikanten Interaktionseffekts von *Block x Gruppe* darstellte. Der Aftereffekt entsteht durch Anwendung des in der Rotation-Phase Erlernten auf die Baseline-Bedingungen (McGowan et al. 2017); der Aftereffekt ist somit Ausdruck der Veränderung des internen Modells, welches die Zielbewegungen bestimmt (Shadmehr und Mussa-Ivaldi 1994). Der vergleichbare Aftereffekt spricht dafür, dass Patienten zumindest kurz nach der Rotation-Übung die gelernte Adaptation an jedem Untersuchungstag kurzfristig in demselben Maße akquirieren bzw. abspeichern wie Kontrollen (Galea et al. 2011; Hadipour-Niktarash et al. 2007; McGowan et al. 2017). Tendenziell (wenn auch nicht statistisch signifikant) war der Aftereffekt bei Patienten sogar etwas stärker ausgeprägt, was sich auch an größeren negativen Richtungsfehlern bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen zeigte (Abbildung 5). Ähnliche Beobachtungen einer erhöhten Abspeicherung bei MS-Patienten wurden bereits bei einer posturalen Adaptationsaufgabe gemacht (Fling et al. 2015). Der signifikante Effekt von *Block* auf den Richtungsfehler im WAO-Modus mit erneuter Annäherung des Richtungsfehlers an den Nullwert im Verlauf spiegelt die Terminierung des Aftereffekt durch den Wash-Out-Prozess im Sinne einer De-Adaptation wider (Krakauer 2009).

#### **4.3.2 Folgeuntersuchungen: T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>**

An T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> gab es keinen signifikanten Interaktionseffekt von *Block x Gruppe* auf die Adaptationsrate; dies deutet auf einen vergleichbaren Verlauf der Adaptationsrate in beiden Gruppen auch an T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> hin. Die Gesamtadaptation von Patienten war an beiden Tagen signifikant höher (T<sub>1</sub>: 35,1±18,7% vs. 22,5±19,8%; T<sub>2</sub>: 29,4±20,0% vs. 14,5±22,0%; Abbildung 7), ohne dass die mittlere Adaptationsrate der Patientengruppe an einem der Blöcke die Adaptationsrate der Kontrollgruppe übersteigen würde. Wie an Abbildung 6 gut erkennbar war die Differenz zwischen der frühen Adaptation von Patienten und der von Kontrollen an beiden Tagen größer als die entsprechende Differenz bei der späten Adaptation. Wie weiter unten noch ausgeführt gibt es auch

Hinweise auf insgesamt niedrigere frühe Adaptationswerte bei Patienten als bei Kontrollen inform eines signifikanten Haupteffekts von *Gruppe* (bei signifikantem Haupteffekt von *Tag* und insignifikantem Interaktionseffekt von *Tag x Gruppe*) auf die frühe Adaptation; hinsichtlich der späten Adaptation war dies nicht der Fall. Die signifikant höhere Gesamtadaptation bei Patienten könnte so zustande kommen, dass Patienten auf einem niedrigeren Level in die Untersuchung einsteigen, aber am Ende dennoch ein vergleichbares Level wie Kontrollprobanden erreichen. Die MS-Patienten könnten die Kontrollen in der Adaptation trotz niedrigerem Ausgangslevel gewissermaßen noch einholen, weil es ein erreichbares Maximum an möglicher Adaptation in der Lernaufgabe gäbe: es läge ein Ceiling-Effekt vor. Demnach wäre die Adaptationsfähigkeit bei MS-Patienten nicht wirklich höher als bei Kontrollprobanden, aber möglicherweise in vergleichbarem Maße erhalten. Der signifikante Haupteffekt *Block* auf die Adaptationsraten an T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> macht insgesamt eine Zunahme der Adaptationsrate deutlich. Der Aftereffekt und der Verlauf der Richtungsfehler im WAO-Modus zeigen – genauso wie bereits für den ersten Untersuchungstag ausgeführt – keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen sowie insgesamt eine durch Washout-Prozess bedingte Terminierung des Aftereffekts. Folglich zeigen auch die Daten der Nachuntersuchung bei isolierter Betrachtung der einzelnen Übungstage eine erhaltene kurzfristige Adaptationsfähigkeit sowie kurzfristige Abspeicherung von Lerninhalten bei Patienten und Kontrollen und stehen im Einklang mit den Ausführungen unter 4.3.1.

#### **4.4 Abspeicherung und Langzeiteffekt**

Die Retentionsrate an T<sub>1</sub> bzw. T<sub>2</sub> spiegelt wider, welche relative Leistung die Studienteilnehmer zu Beginn des ROT-Modus an T<sub>1</sub> bzw. T<sub>2</sub> im Vergleich zur späten Adaptation am Vortag zustande bringen. Diese war bei Patienten sowohl für T<sub>1</sub> als auch für T<sub>2</sub> signifikant niedriger als bei Kontrollen (T<sub>1</sub>: 0,4±0,5 vs. 0,7±0,3; T<sub>2</sub>: 0,5±0,5 vs. 0,8±0,4). Patienten scheinen in geringerem Ausmaß die maximale Adaptationsleistung des Vortages zu rekrutierten. Es konnte zwar kein signifikanter Interaktionseffekt *TagxGruppe* auf die frühe Adaptation festgestellt werden, dafür bestand allerdings ein signifikanter Haupteffekt von *Gruppe* als möglicher Hinweis auf eine insgesamt niedrigere frühe Adaptation in der MS-Patienten-Gruppe bei insgesamt vergleichbarer später Adaptation der beiden Teilnehmergruppen, da sich für letztere weder ein Interaktionseffekt von *TagxGruppe* noch ein Haupteffekt von *Gruppe* oder *Tag* zeigte. In

diesem Kontext könnte die bei MS-Patienten signifikant höhere Gesamtadaptation für  $T_1$  und  $T_2$  interpretiert werden: die Verbesserung der Adaptation innerhalb eines Tages könnte bei Kontrollen deswegen niedriger sein, weil sie aufgrund erfolgreicher Langzeitspeicherung der Ergebnisse des Vortages bereits zu Beginn der Untersuchung höhere Adaptationen erzielten bei kaum veränderlichen späten Adaptationen (Abbildung 6, siehe hierfür auch 4.3.2). Dies sind klare Hinweise auf einen verminderten Langzeiteffekt bei Patienten. Dies schlug sich allerdings dennoch nicht überzeugend im Gruppenvergleich der frühen Adaptation über die drei Untersuchungstage nieder, da kein signifikanter Interaktionseffekt von *TagxGruppe* vorlag. Die vorliegenden Hinweise auf eine bei Patienten nach 24 Stunden bzw. 72 Stunden geringere Lernfähigkeit stehen der bisher dünnen Datenlage zum Langzeitlernen bei MS entgegen: So konnte beim motorischen Fähigkeitserwerb für das Langzeitlernen bei MS-Patienten kein Unterschied zu gesunden Vergleichsprobanden festgestellt werden (Tomassini et al. 2011). Aber auch bei Adaptationsaufgaben mit anderem Ansatz, welche z.B. die posturale Adaptation oder die Anpassung des Gangbildes analysierten, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (McGowan et al. 2017; Fling et al. 2015). Dabei ist allerdings zu beachten, dass davon nur Fling et al einen vergleichbaren Beobachtungszeitraum aufwies wie in unserer Studie, die anderen Analysen betrachteten einen Zeitraum von einer bzw. zwei Wochen. Darüber hinaus bedienten sich die Studien nicht desselben Modells der visuomotorischen Adaptation wie die vorliegende Untersuchung. Die zeitlichen Dimensionen unterschiedlicher Modelle lassen sich vermutlich nicht 1:1 aufeinander anwenden (Inoue et al. 2015).

#### **4.5 Lernen auf unterschiedlichen Zeitebenen**

In der Literatur werden Lernmodelle postuliert, welche einerseits unterschiedliche Zeitebenen des Lernens mit rasch agierenden labilen und langsam einsetzenden stabilisierenden Lernmechanismen mit unterschiedlichen Langzeiteffekten und andererseits das Online-Lernen (hier die Adaptation) während einer Übung und das Offline-Lernen (hier die Konsolidierung) im Anschluss an eine Übung unterscheiden (Hauptmann et al. 2005; Hauptmann und Karni 2002; Smith et al. 2006; Joiner und Smith 2008; Shadmehr et al. 2010; Krakauer 2009; Dayan und Cohen 2011). Im vorliegenden Fall scheint es, als würden MS-Patienten ein neues Modell der Außenwelt mit den veränderten Bedingungen der Rotation erfolgreich internalisieren und kurzfristig abspeichern (Galea et al. 2011; Shadmehr et al. 2010; Hadipour-Niktarash et al. 2007).

Die schnell agierenden Lernmechanismen wären demnach nicht beeinträchtigt (Shadmehr et al. 2010; Joiner und Smith 2008). Dies zeigt sich an der vergleichbaren Adaptationsfähigkeit und an dem vergleichbaren Aftereffekt an allen drei Untersuchungstagen. Aufgrund unserer Daten kann die Hypothese einer verminderten Adaptationsfähigkeit bei MS-Patienten also nicht verifiziert werden. Allerdings ist die Langzeitspeicherung der Adaptation bzw. Konsolidierung mit weniger Savings und verzögerter Readaptation bei Folgeuntersuchungen, welche von einem langsameren Lernmechanismus abhängen soll (Shadmehr et al. 2010; Joiner und Smith 2008; Hauptmann et al. 2005; Hauptmann und Karni 2002), bei MS-Patienten offenbar insuffizient wie man u.a. an den signifikant niedrigeren Retentionsraten sehen kann. Während also „online“ während der Untersuchung eine erfolgreiche Adaptation stattfindet, scheint der Prozess des „offline-Lernens“ zur Bildung stabiler Gedächtnisinhalte, also die Langzeitspeicherung durch Konsolidierung, insuffizient bei den Patienten zu funktionieren. Dies spricht bei MS-Patienten für eine erhaltene rasch einsetzende Plastizität bei möglicherweise eingeschränkten langsam einsetzenden und längerfristig agierenden Prozessen neuronaler Plastizität (Zeller et al. 2010; Dayan und Cohen 2011). Um Konsolidierung von motorischen Lerninhalten zu triggern, scheint vor allem die Übung bei bereits erfolgreicher Adaptation eine bedeutende Rolle zu spielen; d.h. wenn die Lernkurve ein asymptotisches Level erreicht, scheint Konsolidierung angeregt zu werden (Krakauer 2009; Hauptmann et al. 2005; Hauptmann und Karni 2002). Geringere Konsolidierung bei MS-Patienten könnte dann Konsequenz eines noch nicht vollständig gesättigten Lernprozesses und somit zu weniger ROT-Blöcke sein. Dies könnte leicht überprüft werden durch Wiederholung der Untersuchung mit einigen ROT-Blöcken mehr. Eine unter den neuen Umständen erfolgreichere Konsolidierung könnte bedeuten, dass MS-Patienten eine noch erhaltene Konsolidierungsfähigkeit besitzen, die allerdings aufgrund eines verlangsamten Lernprozesses erst später getriggert wird als bei gesunden Kontrollprobanden. Blicke bei mehr ROT-Blöcken trotz einer dann eindeutig asymptotischen Lernkurve eine solche Verbesserung der Konsolidierung aus, wäre das eine Bestätigung der vermuteten eingeschränkten Konsolidierung.

## **4.6 Adaptives Lernen, Klinik und Bildgebung**

### **4.6.1 Klinische Behinderung**

#### **4.6.1.1 Adaptation**

Es bestand weder eine signifikante Korrelation zwischen dem EDSS-Score bzw. dem Ergebnis im NHPT und der Adaptation noch ein signifikanter Gruppenunterschied für die Adaptation nach Stratifizierung nach EDSS-Score oder NHPT. Als Cut-Off-Wert für die Gruppeneinteilung wurde für den EDSS-Score 2 gewählt, um hier eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne klinisch fassbare Behinderung zu machen (Kurtzke 1983), und für den NHPT eine Zeit von 18 Sekunden, um zwischen motorisch eingeschränkten und kaum eingeschränkten Patienten unterscheiden zu können (Kierkegaard et al. 2012). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch (Tomassini et al. 2011), welche keinen Zusammenhang von EDSS-Score und Kurzzeitlernen fanden und auch bei (Zeller et al. 2010) konnte kein Zusammenhang zwischen schnell einsetzender Plastizität bzw. kurzfristigem motorischem Lernen und klinischen Behinderungsparametern wie dem NHPT gefunden werden. Lediglich bei (Hatzitaki et al. 2006) fanden sich bei Patienten mit höheren EDSS-Scores größere Schwierigkeiten bei einer Kurzzeit-Lernaufgabe, allerdings handelte es sich hier einerseits um eine Zahl von gerade einmal 3 Patienten und andererseits um ein völlig anderes Lernmodell (Hatzitaki et al. 2006). Angesichts des bereits unter 4.5 postulierten Erhalts der Adaptationsfähigkeit bei MS-Patienten wäre ein Zusammenhang mit dem Behinderungsgrad auch nicht schlüssig. Jedenfalls stehen die fehlenden Zusammenhänge zwischen dem NHPT bzw. EDSS-Score und der Gesamtadaptation an  $T_0$  durchaus im Einklang mit der Vermutung, dass die Adaptationsfähigkeit und kurzfristige Plastizität bei MS-Patienten auch bei Behinderungseintritt erhalten bleibt (Zeller et al. 2010; Zeller et al. 2012); folglich sprechen die Daten auch gegen eine Behinderungsprogression durch eingeschränkte Motoradaptation. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der gegenwärtigen Literatur zu schnell einsetzender Neuroplastizität und motorischem Lernen bei MS (Strasser-Fuchs et al. 2008; Zeller und Classen 2014; Zeller et al. 2010; Tomassini et al. 2011). Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten sind mit einem EDSS-Score von 2,5 [3,5] allerdings auch nicht als schwer betroffen einzustufen. Gerade vor dem Hintergrund, dass der EDSS-Score ein klinisches Werkzeug zum umfangreichen Assessment von MS-Patienten mit einer starken Gewichtung der unteren Extremitäten darstellt, entgehen diesem Score möglicherweise v.a. bei schwacher Ausprägung des Behinderungsgrades relevante Zusammenhänge mit Lernvorgängen, die speziell an den oberen Extremitäten

untersucht werden (Kurtzke 1983). Bei einer Studienpopulation mit stärker eingeschränkten Patienten könnte ein eventuell doch vorhandener Zusammenhang zwischen adaptiver Plastizität und klinischer Beeinträchtigung demaskiert werden.

#### **4.6.1.2 Retention**

Des Weiteren konnte bei (Tomassini et al. 2011) auch kein Zusammenhang zwischen Langzeit-Lernerfolg und NHPT gefunden werden. In der vorliegenden Studie konnte zwar ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Retentionsrate als Parameter für Langzeitlernen und EDSS-Score als Parameter für klinische Behinderungen gefunden werden, allerdings zeigte sich eine signifikant höhere Retention bei Patienten mit schlechteren Ergebnissen im NHPT. Nun muss zunächst beachtet werden, dass Tomassini et al. einen Zeitraum von zwei Wochen mit einer höheren Anzahl an Trainingstagen mit einer anderen Form des Lernens untersuchten; außerdem ist der Langzeit-Parameter bei Tomassini et al. ein Verlaufsparemeter der Lernkurve über 15 Tage und beschreibt nicht wie im vorliegenden Fall die reine Retention des Vortages (Tomassini et al. 2011); daher ist ein direkter Vergleich der Studien von vorneherein nur eingeschränkt möglich. Dennoch ist das Ergebnis überraschend. Die Retentionsrate an  $T_1$  soll einen Parameter zur Quantifizierung der Konsolidierung darstellen. Patienten mit höherer Retentionsrate werden daher so eingeschätzt, dass sie eine erlernte Adaptation besser konsolidieren. Die vorliegenden Ergebnisse suggerieren, dass bei der Gruppe motorisch stärker beeinträchtigter Patienten eine höhere Konsolidierungsleistung vorliegt. Dies steht nicht im Einklang mit der insignifikanten Korrelation zwischen NHPT und Retentionsrate an  $T_1$ ; ebenfalls passt diese Beobachtung nicht zu dem insignifikanten Unterschied in der Retentionsrate an  $T_2$ . Dies lässt sich mithilfe unserer Daten allerdings weder weiter verifizieren noch falsifizieren. Die gegenwärtige Literatur zu diesem Thema ist leider sehr dünn. Eine vergleichbare Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Retention und NHPT liegt uns derzeit nicht vor. Es konnte unter 4.4 gezeigt werden, dass die Konsolidierung bei Patienten geringer ist als bei Probanden. Die Hypothese eines positiven Einflusses von Motorkonsolidierung auf Funktionserhalt stützt der Zusammenhang zwischen Retention an  $T_1$  und Motorleistung im NHPT nicht. Die Daten der vorliegenden Studie weisen zwar teilweise auf eine höhere Konsolidierung bei höherer Beeinträchtigung hin, sind diesbezüglich allerdings teils widersprüchlich und nicht eindeutig. Daher bleibt letztlich unklar, ob Adaptation und Konsolidierung einen relevanten Faktor für den mit klinischen Werkzeugen greifbaren Funktionserhalt darstellen. Bei der zentralen Methodik der vorliegenden Studie – der VAT-Untersuchung – werden die oberen Extremitäten

eingesetzt. Der NHPT als Werkzeug zur Einschätzung der motorischen Funktion der oberen Extremitäten wurde somit als geeigneter für die weiteren Analysen eingeschätzt als die Gehstreckenuntersuchung. Die Ergebnisse der Gehstreckenuntersuchung bei MS-Patienten flossen daher nicht in die weiteren Analysen ein.

#### **4.6.2 Läsionslast**

Die Daten der vorliegenden Studie konnten keinen Zusammenhang zwischen Läsionslast im Kleinhirn bzw. in der weißen Substanz und der Adaptation bzw. Retention nachweisen; es ergab sich auch kein signifikanter Gruppenunterschied für Adaptation und Retention in Abhängigkeit der Läsionslast. Die Motoradaptation mittels *forward model* ist ein vom Kleinhirn abhängiger Prozess (siehe 1.6.3), so konnte transkranielle Gleichstromstimulation des Kleinhirns bei Gesunden die Adaptation bei einer visuomotorischen Lernaufgabe verbessern (Galea et al. 2011). Erkrankungen des Kleinhirns können sich mit negative Auswirkungen auf die Motoradaptation niederschlagen (Rabe et al. 2009). So zeigte sich, dass Patienten mit hereditärer cerebellärer Ataxie eine verminderte Adaptation bei vergleichbaren Untersuchungen aufwiesen (Tseng et al. 2007). Insofern wäre es nicht verwunderlich, wenn eine erhöhte Läsionslast im Kleinhirn bei MS-Patienten zu einer verminderten Adaptation führt. Überraschenderweise konnte dies mit den vorliegenden Daten nicht abgebildet werden, da weder eine signifikante Korrelation der Gesamtadaptation an  $T_0$  mit der Läsionslast noch ein Gruppenunterschied in der Adaptation nach Stratifizierung anhand der Läsionslast vorlag. Kleinhirnläsionen scheinen der Adaptation hier nicht im Wege zu stehen. Fling et al. 2015 zeigten anhand einer Studie zur posturalen Adaptation, dass bei MS-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen keine signifikante Korrelation zwischen der kurzfristigen Adaptation und der Aktivierung von corticocerebellären Netzwerken liegt; daher wurde vermutet, MS-Patienten könnten in verstärktem Maße auf Funktionen der Basalganglien angewiesen sein für das motorische Lernen (Fling et al. 2015). Die Basalganglien sind wichtige strukturelle Korrelate des Verstärkungslernens, welches einen Beitrag zur Motoradaptation liefert und möglicherweise gerade bei insuffizientem Kleinhirn-abhängigen Modell-Lernen zum Tragen kommt (Todorov et al. 2019; Gutierrez-Garralda et al. 2013; Huang et al. 2011). Dies wäre auch ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass bei MS-Patienten Kleinhirnläsionen keinen störenden Effekt auf die Adaptation und damit korrespondierende Plastizität zu haben scheinen: sie würden cerebelläre Defizite möglicherweise durch Verstärkungslernen ausgleichen. Des Weiteren lag weder eine Korrelation zwischen Kleinhirnläsionen und Retentionsrate an  $T_1$  noch ein Gruppenunterschied für die Retentionsraten an  $T_1$  und  $T_2$  nach

Stratifizierung aufgrund der Kleinhirnläsionen vor. Dies ist weniger überraschend angesichts der Tatsache, dass die Rolle des Kleinhirns mehr in der Akquisition als der längerfristigen Abspeicherung von Lerninhalten liegt (Krakauer und Shadmehr 2006; Bracha et al. 2000; Hadipour-Niktarash et al. 2007; Galea et al. 2011). Natürlich gilt es hier auch zu beachten, dass in der vorliegenden Studie lediglich eine Unterscheidung nach Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von Kleinhirnläsionen getroffen wurde; trotzdem könnte die genaue Lokalisation von Kleinhirn-Läsionen eine Rolle dabei spielen, inwieweit sich eine durch VAT greifbare Einschränkung des motorischen Lernens manifestiert oder nicht (Rabe et al. 2009). Außerdem war die Gruppe an betroffenen Patienten mit  $n=5$  relativ klein; in Studien mit mehr Probanden und genauerer Quantifizierung und Lokalisierung cerebellärer Läsionslast könnten sich Zusammenhänge mit Motoradaptation eher zeigen. Schließlich wurde auch nicht unterschieden nach Ausmaß der Kleinhirnläsionen – zumal die vorliegende Studie keine Patienten mit schwerer cerebellärer Läsionslast vorwies. Bei Patienten mit stärkerer cerebellärer Schädigung könnten sich Zusammenhänge zwischen Läsionslast und Defizite des motorischen Lernens deutlicher manifestieren oder demaskieren. Prinzipiell spiegeln die fehlenden Zusammenhänge zwischen Läsionslast in der weißen Substanz bzw. dem Kleinhirn mit der Adaptation und Retention den in der Literatur bereits bekannten fehlenden Zusammenhang zwischen Läsionslast und klinischem Behinderungsgrad wider (Strasser-Fuchs et al. 2008; Barkhof 2002). In unserer Studie lag bei MS-Patienten lediglich eine Einschränkung der Konsolidierung nicht aber der Adaptation vor. Dies steht generell auch im Einklang mit der Auffassung, dass diese Vorgänge unterschiedliche anatomische Korrelate aufweisen: Motorkortex für Konsolidierung und Kleinhirn bzw. Basalganglien für Adaptation (Galea et al. 2011; Todorov et al. 2019). Nach unseren Daten scheint die zentralnervöse Läsionslast keinen negativen Einfluss auf die Motoradaptation bzw. Konsolidierung zu haben. Die Ergebnisse der TMS-Untersuchungen wurden hier für die Analyse nicht herangezogen, da die Messwerte bei den Patienten überwiegend im Normbereich lagen.

#### **4.7 Neuropsychologische Störfaktoren**

Depressivität und Fatigue sind bei MS-Patienten häufige Symptome (Wildemann und Diem 2016). In der vorliegenden Studie wurde die Stimmung mittels BDI erfasst. Hier zeigten MS-Patienten, wie oben bereits ausgeführt, signifikant höhere Scores als Indikator für negative, depressive Stimmung. Depressionen können einen negativen



Einfluss auf explizite und implizite Gedächtnisleistungen, einschließlich motorischem Lernen und Konsolidierung, haben (Clark et al. 2009; Timmer et al. 2017; Naismith et al. 2006; Dresler et al. 2010). Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass die hier gezeigte verminderte Konsolidierung bei MS-Patienten auf depressive Symptome als unabhängiger Faktor zurückzuführen sind, da ein medianer Punktwert von 8 in der Patientengruppe ein für den BDI noch relativ niedriges Ergebnis darstellt (Beck et al. 1961). Die deutschen S3-Leitlinien zu unipolarer Depression sprechen erst ab 10 Punkten im BDI bzw. 13 Punkten beim BDI-II überhaupt von einer leichten Depression (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression). Patienten wiesen ebenfalls signifikant höhere Score-Werte für Fatigue im WEIMuS auf als Kontrollprobanden. Fatigue könnte dabei das Korrelat für Störungen des Schlafes sein bzw. mit solchen assoziiert sein (Kallweit et al. 2013; Veauthier et al. 2011; Carnicka et al. 2015). Schlaf spielt allerdings eine wichtige Rolle in der Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte (Rangtall et al. 2017); daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nachgewiesene verminderte Konsolidierung bei MS-Patienten in unserer Studie durch möglicherweise vorliegende Schlafstörungen bei den Patienten zusätzlich beeinflusst wurde. Um einen solchen Einfluss auszuschließen, bedarf es weiterer Studien mit konkreter Erfassung der Schlafqualität.

#### **4.8 Implikationen für Rehabilitation**

Es ist bereits bekannt, dass Schlaganfallpatienten von rehabilitativen Adaptationsaufgaben profitieren können (Scheidt und Stoeckmann 2007; Patton et al. 2006; Reisman et al. 2007). So konnte gezeigt werden, dass Aftereffekte von motorischen Adaptationsaufgaben, bei denen durch eine externale Ablenkung eine krankheitsbedingte Einschränkung verstärkt wird, einen positiven rehabilitativen Effekt zeigen können; z.B. ergab sich eine Verbesserung eines Hemin neglects durch eine Anpassung an ein mittels Prisma in Gegenrichtung abgelenktes Gesichtsfeld (Bastian 2008; Rossetti et al. 1998; Patton et al. 2006). Nicht zuletzt kann mittels adaptivem Lernen auch verdeutlicht werden, dass das Gehirn trotz bestehender Behinderung noch in der Lage ist, ein „normales“ Bewegungsmuster zu etablieren, das die Behinderung kompensiert, auch wenn der quasi normalisierende Aftereffekt solcher kurzzeitiger Adaptationsaufgaben zeitlich eng begrenzt ist (Reisman et al. 2007; Patton et al. 2006; Rossetti et al. 1998). In unserer Studie konnte die erhaltene (kurzfristige) Adaptationsfähigkeit bei MS-Patienten bestätigt werden; MS-Patienten könnten somit

auf vergleichbare Art wie Schlaganfallpatienten von rehabilitativen Adaptationsaufgaben profitieren (Vergaro et al. 2010; Fling et al. 2015; Hatzitaki et al. 2006). Weitere Hinweise dazu lieferten Studien, welche zeigten, dass eine adaptionsbasierte Rehabilitation mittels wiederholten Kraftfeldübungen zu einer Verbesserung der NHPT-Leistung führen kann (Carpinella et al. 2012; Vergaro et al. 2010). Es ist bereits bekannt, dass Ansätze zur rehabilitativen Steigerung neuroplastischer Prozesse sich auch auf spätere Schritte des Motorlernens konzentrieren sollten (Zeller et al. 2010). Dies steht im Einklang mit der in der vorliegenden Studie nachgewiesenen verminderten Konsolidierungsfähigkeit bei MS-Patienten. Solch ein Verfahren zur Verbesserung der Konsolidierung – allerdings auch der kurzfristigen Adaptation – könnte z.B. die tDCS sein (Leow et al. 2017; Rumpf et al. 2017), zu deren Wirksamkeit die Studienlage allerdings nicht eindeutig ist (Jalali et al. 2017). Ein anderer Ansatzpunkt ist die Verstärkung von Langzeiteffekten durch methodische Modifikation von Lernaufgaben. Ein einfacher Ansatz ist, MS-Patienten wesentlich mehr Übung einzuräumen, um den Lernprozess sicher zu sättigen (Hauptmann und Karni 2002). Des Weiteren werden Savings in der Literatur auch als Resultat nicht-modellbasierter Lernmechanismen wie das Verstärkungslernen interpretiert; dieses konkurriert allerdings mit dem modellbasierten Lernen, was die Langzeitspeicherung erschwere (Huang et al. 2011; Shmuelof et al. 2012). Dann wäre ein Ansatz zur Verstärkung der Konsolidierung, Patienten nach Erlernen einer Adaptation auf asymptotischem Level nur noch einem binären Feedback auszusetzen, um das Verstärkungslernen zu unterstützen (Shmuelof et al. 2012).

#### **4.9 Limitationen der Studie**

Die Ergebnisse der Studie sind unter Berücksichtigung möglicher methodischer Limitationen zu interpretieren. Bei der vorliegenden Adaptationsaufgabe waren Patienten angehalten, rasche und geradlinige Bewegungen auszuführen und keine Online-Korrekturen durchzuführen. Bei Casadio et al zeigten MS-Patienten, möglicherweise auch aufgrund von Online-Korrekturen, vergleichbare Ergebnisse wie Kontrollen (Casadio et al. 2008). Auch wenn solche Korrekturen in der vorliegenden Studie nicht komplett auszuschließen waren, halten wir es für unwahrscheinlich, dass die Daten hierdurch in die Richtung einer in beiden Gruppen vergleichbaren Adaptation tendierten. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten hatten einen medianen EDSS-Score von 2,5 (1,0 bis 4,5); bei stärker betroffenen MS-Patienten könnten Adaptation und Konsolidierung durchaus beeinträchtigt bzw. deutlich

beeinträchtigt sein. Die vorliegende Pilotstudie hat eine Studienpopulation mit 20 MS-Patienten und 20 gesunden Kontrollen; diese relativ kleine Studienpopulation birgt in sich die Gefahr, dass schwächere Effekte nicht zuverlässig demaskiert werden können – gerade auch im Hinblick auf die relativ kleinen Subgruppen (siehe 4.6). Jedoch ist die Teilnehmerzahl ähnlich wie die Teilnehmerzahl vergleichbarer Studien (Zeller et al. 2010; McGowan et al. 2017; Fling et al. 2015; Vergaro et al. 2010). Die Sensitivität der klinischen Messungen funktioneller Beeinträchtigung könnte zu niedrig sein, um bei den relativ mild betroffenen MS-Patienten bei einer geringen Populationsgröße von 20 Probanden signifikante Zusammenhänge bzw. Ergebnisse zu enthüllen (McGowan et al. 2017). Dies gilt insbesondere für den EDSS-Score, für welchen eine starke Gewichtung der unteren Extremitäten bekannt ist (Kurtzke 1983). Es sind größere Studien an stärker betroffenen MS-Patienten notwendig, um diese Limitationen sicher auszuschließen. Die verwendeten magnetresonanztomographischen Daten beruhen auf Aufnahmen aus der klinischen Routine, die an unterschiedlichen Geräten durchgeführt wurden. Dies sollte jedoch insofern keine Einschränkung darstellen, als mit dem Fazekas-Score eine semiquantitative Bewertungsskala mit nur wenigen Ausprägungsstufen verwendet wurde, bei denen Unterschiede bezüglich Schichtdicke, Angulierung oder Wichtungsdetails nachrangig sind.

#### **4.10 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Studie zum adaptiven motorischen Lernen und seiner Konsolidierung bei MS-Patienten konnte die Hypothese einer verminderten Adaptation nicht bestätigt werden. Dagegen zeigten sich deutliche Hinweise auf eine eingeschränkte Konsolidierung adaptiv-motorischer Lerninhalte bei MS-Patienten im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollprobanden. Ein Zusammenhang zwischen Motoradaptation bzw. Konsolidierung und radiologisch erfasster Läsionslast wurde nicht nachgewiesen; insofern konnten wir keinen eindeutigen Einfluss von Läsionen der weißen Substanz und des Kleinhirns auf diese Lernmechanismen finden. In dieser Pilotstudie konnte trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse kein überzeugender Zusammenhang zwischen Motoradaptation bzw. Konsolidierung und klinisch messbarer Behinderung nachgewiesen werden. Fraglich bleibt, ob sich Zusammenhänge zwischen motorischem Lernen und Behinderungsgrad bzw. ZNS-Läsionslast bei stärker betroffenen MS-Patienten bzw. quantitativ und qualitativ exakter Auswertung der kraniellen Bildgebung demaskieren ließen. Die konkreten Beiträge der

Konsolidierungsfähigkeit von MS-Patienten auf den Funktionserhalt ließen sich in der vorliegenden Studie letztlich nicht erfassen. Die Motoradaptation steht der motorischen Rehabilitation von MS-Patienten nicht im Wege. Rehabilitative Ansätze, die die erhaltene Motoradaptation ausnutzen und auf eine Steigerung der Konsolidierung abzielen, könnten einen wertvollen Beitrag zum Funktionserhalt im Krankheitsverlauf leisten.

## 5 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist ein heterogenes Krankheitsbild mit Betroffenen unterschiedlicher Schweregrade. Eine intakte Fähigkeit zum adaptiven motorischen Lernen und zur Motorkonsolidierung könnte zu einem milden Verlauf der Erkrankung beitragen. Daher war das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob die Motoradaptation und Konsolidierung bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhalten bleibt; außerdem sollte untersucht werden, ob diese Art des Motorlernens einen relevanten Faktor zum klinischen Funktionserhalt darstellt und ob es durch zentralnervöse Läsionslast beeinträchtigt wird. Hierfür vollendeten 20 Patienten mit EDSS-Score < 6 und 20 neurologisch gesunde Kontrollprobanden, die eine vergleichbare Verteilung von Alter und Geschlecht aufwiesen, 3 Übungssitzungen einer visuomotorischen Adaptationsaufgabe; bei dieser Aufgabe sollten die Teilnehmer wiederholt geradlinige Bewegungen zwischen zwei Zielpunkten durchführen. Im Laufe der Untersuchung wurde eine Ablenkung der Bewegung um 30° im Uhrzeigersinn eingeführt, welche es auszugleichen galt. Die zweite Übungssitzung wurde 24h nach der ersten, die dritte Übungssitzung 72h nach der ersten wiederholt. Die Richtungsfehler bei den Zielbewegungen, die Adaptationsrate an die Ablenkung und die Retentionsrate der erlernten Adaptation wurden dabei beurteilt. Zur Einschätzung der klinischen Einschränkung der Patienten wurden 9-Loch-Steck-Tests durchgeführt und aktuelle EDSS-Scores herangezogen. Die zentralnervöse Läsionslast wurde mithilfe von MRT-Aufnahmen eingeschätzt. In der Patienten- und Kontrollgruppe zeigte sich eine vergleichbare Adaptation und eine vergleichbare Lernfähigkeit während einer Übungssitzung. Die Retentionsrate zeigte sich an beiden Nachuntersuchungen allerdings signifikant niedriger in der Patientengruppe. Die Korrelationsanalysen und Subgruppenvergleiche nach Stratifizierung nach EDSS-Score, 9-Lochstecktest, Läsionen der weißen Substanz oder Kleinhirnläsionen konnten in der Patientengruppe keinen eindeutig überzeugenden Zusammenhang zwischen Adaptation bzw. Konsolidierung und klinischer Beeinträchtigung bzw. zentralnervöser Läsionslast finden; allerdings zeigte sich bei den Patienten eine signifikant höhere Retentionsrate für den ersten Nachuntersuchungstag in der Subgruppe mit schlechteren Ergebnissen im 9-Loch-Steck-Test. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für eine erhaltene Adaptationsfähigkeit sowie rasch einsetzende Neuroplastizität bei leicht bis mittelgradig betroffenen MS-Patienten und deuten auf eine beeinträchtigte Fähigkeit zur Motorkonsolidierung hin. Die konkrete Bedeutung dieses Lernmechanismus für den klinischen Funktionserhalt konnte in der vorliegenden Studie nicht genauer aufgeklärt

werden. ZNS-Läsionen scheinen der Motoradaptation und Konsolidierung nicht im Wege zu stehen. Es sind weitere Studien notwendig, um den wechselseitigen Einfluss von Motoradaptation/Konsolidierung und klinischen Parametern und Läsionslast zu evaluieren sowie die neuroplastischen Substrate zu eruieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abraham, W. C.; Bear, M. F. (1996): Metaplasticity. The plasticity of synaptic plasticity. In: *Trends in Neurosciences* 19 (4), S. 126–130. DOI: 10.1016/S0166-2236(96)80018-X.
- Barkhof, F. (2002): The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. In: *Current opinion in neurology* 15 (3), S. 239–245. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00003.
- Bastian, A. J. (2008): Understanding sensorimotor adaptation and learning for rehabilitation. In: *Current opinion in neurology* 21 (6), S. 628–633. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328315a293.
- Beck, A. T.; Ward, C. H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Archives of general psychiatry* 4, S. 561–571.
- Belbasis, L.; Bellou, V.; Evangelou, E.; Ioannidis, J. P. A.; Tzoulaki, I. (2015): Environmental risk factors and multiple sclerosis. An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. In: *The Lancet Neurology* 14 (3), S. 263–273. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
- Bendszus, M.; Gutschalk, A.; Lenhard, T.; Nagel, S.; Storch-Hagenlocher, B.; Weiler, M. et al. (2016): Apparative und laborchemische Diagnostik. In: Werner Hacke (Hg.): *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 119–164.
- Boonstra, F. M.; Noffs, G.; Perera, T.; Jokubaitis, V. G.; Vogel, A. P.; Moffat, B. A. et al. (2019): Functional neuroplasticity in response to cerebello-thalamic injury underpins the clinical presentation of tremor in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458519837706. DOI: 10.1177/1352458519837706.
- Bracha, V.; Zhao, L.; Irwin, K. B.; Bloedel, J. R. (2000): The human cerebellum and associative learning. Dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks. In: *Brain Research* 860 (1-2), S. 87–94. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)01995-8.
- Brashers-Krug, T.; Shadmehr, R.; Bizzi, E. (1996): Consolidation in human motor memory. In: *Nature* 382, 252-255. DOI: 10.1038/382252a0.
- Carnicka, Z.; Kollar, B.; Siarnik, P.; Krizova, L.; Klobucnikova, K.; Turcani, P. (2015): Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 11 (5), S. 553–557. DOI: 10.5664/jcsm.4702.
- Carpinella, I.; Cattaneo, D.; Bertoni, R.; Ferrarin, M. (2012): Robot Training of Upper Limb in Multiple Sclerosis. Comparing Protocols With or Without Manipulative Task Components. In: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 20 (3), S. 351–360. DOI: 10.1109/TNSRE.2012.2187462.
- Casadio, M.; Sanguineti, V.; Morasso, P.; Solaro, C. (2008): Abnormal sensorimotor control, but intact force field adaptation, in multiple sclerosis subjects with no clinical disability. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (3), S. 330–342. DOI: 10.1177/1352458507085068.
- Clark, L.; Chamberlain, S. R.; Sahakian, B. J. (2009): Neurocognitive mechanisms in depression. Implications for treatment. In: *Annual review of neuroscience* 32, S. 57–74. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125618.
- Classen, J.; Liepert, J.; Wise, S. P.; Hallett, M.; Cohen, L. G. (1998): Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. In: *Journal of Neurophysiology* 79 (2), S. 1117–1123. DOI: 10.1152/jn.1998.79.2.1117.
- Dayan, E.; Cohen, L. G. (2011): Neuroplasticity Subserving Motor Skill Learning. In: *Neuron* 72 (3), S. 443–454. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.10.008.

- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2020-03-07]. DOI: 10.6101/AZQ/000364.  
www.depression.versorgungsleitlinien.de>(\*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDK, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe).
- Diedrichsen, J.; White, O.; Newman, D.; Lally, N. (2010): Use-dependent and error-based learning of motor behaviors. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (15), S. 5159–5166. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5406-09.2010.
- Doyon, J.; Bellec, P.; Amsel, R.; Penhune, V.; Monchi, O.; Carrier, J. et al. (2009): Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. In: *Behavioural Brain Research* 199 (1), S. 61–75. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.012.
- Doyon, J.; Penhune, V.; Ungerleider, L. G. (2003): Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. In: *Neuropsychologia* 41 (3), S. 252–262. DOI: 10.1016/S0028-3932(02)00158-6.
- Draganski, B.; Gaser, C.; Busch, V.; Schuierer, G.; Bogdahn, U.; May, A. (2004): Changes in grey matter induced by training. In: *Nature* 427, 311-312. DOI: 10.1038/427311a.
- Draganski, B.; Gaser, C.; Kempermann, G.; Kuhn, H. G.; Winkler, J.; Büchel, C.; May, A. (2006): Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning. In: *The Journal of Neuroscience* 26 (23), S. 6314–6317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006.
- Dresler, M.; Kluge, M.; Genzel, L.; Schussler, P.; Steiger, A. (2010): Impaired off-line memory consolidation in depression. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20 (8), S. 553–561. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.02.002.
- Dutta, R.; Trapp, B. D. (2011): Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. In: *Progress in Neurobiology* 93 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.005.
- Elbert, T.; Pantev, C.; Wienbruch, C.; Rockstroh, B.; Taub, E. (1995): Increased Cortical Representation of the Fingers of the Left Hand in String Players. In: *Science* 270 (5234), S. 305–307. DOI: 10.1126/science.270.5234.305.
- Emken, J. L.; Benitez, R.; Sideris, A.; Bobrow, J. E.; Reinkensmeyer, D. J. (2007): Motor Adaptation as a Greedy Optimization of Error and Effort. In: *Journal of Neurophysiology* 97 (6), S. 3997–4006. DOI: 10.1152/jn.01095.2006.
- Fazekas, F.; Chawluk, J. B.; Alavi, A.; Hurtig, H. I.; Zimmerman, R. A. (1987): MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. In: *AJR. American journal of roentgenology* 149 (2), S. 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- Feldman, D. E. (2012): The Spike-Timing Dependence of Plasticity. In: *Neuron* 75 (4), S. 556–571. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.08.001.
- Fernandez, V.; Valls-Sole, J.; Relova, J. L.; Raguer, N.; Miralles, F.; Dinca, L. et al. (2013): Recommendations for the clinical use of motor evoked potentials in multiple sclerosis. In: *Neurologia (Barcelona, Spain)* 28 (7), S. 408–416. DOI: 10.1016/j.nrl.2012.07.007.
- Filippi, M.; Rocca, M. A.; Ciccarelli, O.; Stefano, N. de; Evangelou, N.; Kappos, L. et al. (2016): MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. MAGNIMS consensus guidelines. In: *The Lancet Neurology* 15 (3), S. 292–303. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.



- Flachenecker, P.; Müller, G.; König, H.; Meissner, H.; Toyka, K. V.; Rieckmann, P. (2006): "Fatigue" in multiple sclerosis. Development and validation of the "Würzburger Fatigue Inventory for MS". In: *Nervenarzt* 77 (2), 165-6, 168-70, 172-4. DOI: 10.1007/s00115-005-1990-x.
- Fling, B. W.; Gera Dutta, G.; Horak, F. B. (2015): Functional connectivity underlying postural motor adaptation in people with multiple sclerosis. In: *NeuroImage : Clinical* 8, S. 281–289. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.04.023.
- Galea, J. M.; Vazquez Alejandro; Pasricha Neel. (2011): Dissociating the Roles of the Cerebellum and Motor Cortex during Adaptive Learning: The Motor Cortex Retains What the Cerebellum Learns. In: *Cereb Cortex* 21 (8), S. 1761–1770.
- Ghilardi, M. F.; Alberoni, M.; Marelli, S.; Rossi, M.; Franceschi, M.; Ghez, C.; Fazio, F. (1999): Impaired movement control in Alzheimer's disease. In: *Neuroscience letters* 260 (1), S. 45–48.
- Giffroy, X.; Maes, N.; Albert, A.; Maquet, P.; Crielaard, J.-M.; Dive, D. (2016): Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. In: *BMC neurology* 16 (83). DOI: 10.1186/s12883-016-0608-1.
- Gutierrez-Garralda, J. M.; Moreno-Briseno, P.; Boll, M.-C.; Morgado-Valle, C.; Campos-Romo, A.; Diaz, R.; Fernandez-Ruiz, J. (2013): The effect of Parkinson's disease and Huntington's disease on human visuomotor learning. In: *The European journal of neuroscience* 38 (6), S. 2933–2940. DOI: 10.1111/ejn.12288.
- Hadipour-Niktarash, A.; Lee, C. K.; Desmond, J. E.; Shadmehr, R. (2007): Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (49), S. 13413–13419. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2570-07.2007.
- Hatzitaki, V.; Koudouni, A.; Orolagas, A. (2006): Learning of a novel visuo-postural coordination task in adults with multiple sclerosis. In: *Journal of rehabilitation medicine* 38 (5), S. 295–301. DOI: 10.1080/16501970600680247.
- Hauptmann, B.; Karni, A. (2002): From primed to learn. The saturation of repetition priming and the induction of long-term memory. In: *Cognitive Brain Research* 13 (3), S. 313–322. DOI: 10.1016/s0926-6410(01)00124-0.
- Hauptmann, B.; Reinhart, E.; Brandt, S. A.; Karni, A. (2005): The predictive value of the leveling off of within session performance for procedural memory consolidation. In: *Cognitive Brain Research* 24 (2), S. 181–189. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.012.
- Heinen, F.; Brodbeck, V. (2007): Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 139–146.
- Hess, G.; Aizenman, C. D.; Donoghue, J. P. (1996): Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. In: *Journal of Neurophysiology* 75 (5), S. 1765–1778. DOI: 10.1152/jn.1996.75.5.1765.
- Hess, G.; Donoghue, J. P. (1996a): Long-term Depression of Horizontal Connections in Rat Motor Cortex. In: *The European journal of neuroscience* 8 (4), S. 658–665. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01251.x.
- Hess, G.; Donoghue, J. P. (1996b): Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. In: *Acta neurobiologiae experimentalis* 56 (1), S. 397–405.
- Howard, J.; Trevick, S.; Younger, D. S. (2016): Epidemiology of Multiple Sclerosis. In: *Neurologic clinics* 34 (4), S. 919–939. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.

- Huang, V. S.; Haith, A.; Mazzoni, P.; Krakauer, J. W. (2011): Rethinking motor learning and savings in adaptation paradigms. Model-free memory for successful actions combines with internal models. In: *Neuron* 70 (4), S. 787–801. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.04.012.
- Huberdeau, D. M.; Haith, A. M.; Krakauer, J. W. (2015): Formation of a long-term memory for visuomotor adaptation following only a few trials of practice. In: *Journal of Neurophysiology* 114 (2), S. 969–977. DOI: 10.1152/jn.00369.2015.
- Illert, M.; Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2006): Motorisches System. In: F. Schmidt und H.-G. Schaible (Hg.): *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 94–130.
- Inoue, M.; Uchimura, M.; Karibe, A.; O'Shea, J.; Rossetti, Y.; Kitazawa, S. (2015): Three timescales in prism adaptation. In: *Journal of Neurophysiology* 113 (1), S. 328–338. DOI: 10.1152/jn.00803.2013.
- Isaias, I. U.; Moissello, C.; Marotta, G.; Schiavella, M.; Canesi, M.; Perfetti, B. et al. (2011): Dopaminergic striatal innervation predicts interlimb transfer of a visuomotor skill. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (41), S. 14458–14462. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3583-11.2011.
- Izawa, J.; Rane, T.; Donchin, O.; Shadmehr, R. (2008): Motor adaptation as a process of reoptimization. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (11), S. 2883–2891. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5359-07.2008.
- Jacobs, K. M.; Donoghue, J. P. (1991): Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. In: *Science* 251 (4996), S. 944–947. DOI: 10.1126/science.2000496.
- Jalali, R.; Miall, R. C.; Galea, J. M. (2017): No consistent effect of cerebellar transcranial direct current stimulation on visuomotor adaptation. In: *Journal of Neurophysiology* 118 (2), S. 655–665. DOI: 10.1152/jn.00896.2016.
- Joiner, W. M.; Smith, M. A. (2008): Long-Term Retention Explained by a Model of Short-Term Learning in the Adaptive Control of Reaching. In: *Journal of Neurophysiology* 100 (5), S. 2948–2955. DOI: 10.1152/jn.90706.2008.
- Jung, P.; Ziemann, U. (2007): Multiple Sklerose. In: Hartwig Roman Siebner und Ulf Ziemann (Hg.): *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 229–235.
- Kallweit, U.; Baumann, C. R.; Harzheim, M.; Hidalgo, H.; Pohlau, D.; Bassetti, C. L. et al. (2013): Fatigue and sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. A clinically relevant association? In: *Multiple sclerosis international* 2013, S. 286581. DOI: 10.1155/2013/286581.
- Kantarci, O.; Wingerchuk, D. (2006): Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. In: *Current opinion in Neurology*. 19 (3), S. 248–254.
- Karni, A.; Meyer, G.; Rey-Hipolito, C.; Jezzard, P.; Adams, M. M.; Turner, R.; Ungerleider, L. G. (1998): The acquisition of skilled motor performance. Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (3), S. 861–868.
- Kierkegaard, M.; Einarsson, U.; Gottberg, K.; Koch, L. von; Holmqvist, L. W. (2012): The relationship between walking, manual dexterity, cognition and activity/participation in persons with multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 18 (5), S. 639–646. DOI: 10.1177/1352458511426736.
- King, B. R.; Fogel, S. M.; Albouy, G.; Doyon, J. (2013): Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. In: *Frontiers in human neuroscience* 7: 142. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00142.

- Kip, M.; Zimmermann, A.; Bleß, H.-H. (2016): Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In: M. Kip, T. Schönfelder und H.-H. Bleß (Hg.): *Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 13–21.
- Krakauer, J. W. (2009): Motor learning and consolidation. The case of visuomotor rotation. In: *Advances in experimental medicine and biology* 629, S. 405–421. DOI: 10.1007/978-0-387-77064-2\_21.
- Krakauer, J. W.; Ghez, C.; Ghilardi, M. F. (2005): Adaptation to visuomotor transformations. Consolidation, interference, and forgetting. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (2), S. 473–478. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4218-04.2005.
- Krakauer, J. W.; Shadmehr, R. (2006): Consolidation of motor memory. In: *Trends Neurosci* 29 (1), S. 58–64. DOI: 10.1016/j.tins.2005.10.003.
- Kurtzke, J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). In: *Neurology* 33 (11), S. 1444–1452.
- Lascano, A. M.; Lalive, P. H.; Hardmeier, M.; Fuhr, P.; Seeck, M. (2017): Clinical evoked potentials in neurology. A review of techniques and indications. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 88 (8), S. 688–696. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314791.
- Lee, M.; Reddy, H.; Johansen-Berg, H.; Pendlebury, S.; Jenkinson, M.; Smith, S. et al. (2000): The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. In: *Ann Neurol.* 47 (5), S. 606–613. DOI: 10.1002/1531-8249(200005)47:5<606::AID-ANA8>3.0.CO;2-L.
- Leocani, L.; Comi, E.; Annovazzi, P.; Rovaris, M.; Rossi, P.; Cursi, M. et al. (2007): Impaired short-term motor learning in multiple sclerosis. Evidence from virtual reality. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 21 (3), S. 273–278. DOI: 10.1177/1545968306294913.
- Leow, L.-A.; Marinovic, W.; Riek, S.; Carroll, T. J. (2017): Cerebellar anodal tDCS increases implicit learning when strategic re-aiming is suppressed in sensorimotor adaptation. In: *PLoS one* 12 (7). DOI: 10.1371/journal.pone.0179977.
- London, F.; El Sankari, S.; van Pesch, V. (2017): Early disturbances in multimodal evoked potentials as a prognostic factor for long-term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128 (4), S. 561–569. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.029.
- Lublin, F. D.; Reingold, S. C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. In: *Neurology* 46 (4), S. 907–911. DOI: 10.1212/wnl.46.4.907.
- McGowan, K.; Gunn, S. M.; Vorobeychik, G.; Marigold, D. S. (2017): Short-Term Motor Learning and Retention During Visually Guided Walking in Persons With Multiple Sclerosis. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 31 (7), S. 648–656. DOI: 10.1177/1545968317712472.
- Naismith, S. L.; Hickie, I. B.; Ward, P. B.; Scott, E.; Little, C. (2006): Impaired implicit sequence learning in depression. A probe for frontostriatal dysfunction? In: *Psychological medicine* 36 (3), S. 313–323. DOI: 10.1017/S0033291705006835.
- Nguemeni, C.; Nakchbandi, L.; Homola, G.; Zeller, D. (2021): Impaired consolidation of visuomotor adaptation in patients with multiple sclerosis. In: *European journal of neurology* 28 (3), S. 884–892. DOI: 10.1111/ene.14599.
- Oldfield, R. C. (1971): The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113.

- Olsson, T.; Barcellos, L. F.; Alfredsson, L. (2017): Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. In: *Nature reviews. Neurology* 13 (1), S. 25–36. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.187.
- Orban de Xivry, J.-J.; Criscimagna-Hemminger, S. E.; Shadmehr, R. (2010): Contributions of the Motor Cortex to Adaptive Control of Reaching Depend on the Perturbation Schedule. In: *Cerebral Cortex (New York, NY)* 21 (7), S. 1475–1484. DOI: 10.1093/cercor/bhq192.
- Patton, J. L.; Stoykov, M. E.; Kovic, M.; Mussa-Ivaldi, F. A. (2006): Evaluation of robotic training forces that either enhance or reduce error in chronic hemiparetic stroke survivors. In: *Experimental brain research* 168 (3), S. 368–383. DOI: 10.1007/s00221-005-0097-8.
- Polman, C. H.; Reingold, S. C.; Banwell, B.; Clanet, M.; Cohen, J. A.; Filippi, M. et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2010 revisions to the McDonald criteria. In: *Annals of neurology* 69 (2), S. 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
- Rabe, K.; Livne, O.; Gizewski, E. R.; Aurich, V.; Beck, A.; Timmann, D.; Donchin, O. (2009): Adaptation to visuomotor rotation and force field perturbation is correlated to different brain areas in patients with cerebellar degeneration. In: *Journal of Neurophysiology* 101 (4), S. 1961–1971. DOI: 10.1152/jn.91069.2008.
- Rangtell, F. H.; Karamchedu, S.; Andersson, P.; van Egmond, L.; Hultgren, T.; Broman, J.-E. et al. (2017): Learning performance is linked to procedural memory consolidation across both sleep and wakefulness. In: *Sci Rep* 7 (1), S. 10234. DOI: 10.1038/s41598-017-09263-5.
- Reddy, H.; Narayanan, S.; Arnoutelis, R.; Jenkinson, M.; Antel, J.; Matthews, P. M.; Arnold, D. L. (2000): Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. In: *Brain* 123 (11), S. 2314–2320. DOI: 10.1093/brain/123.11.2314.
- Reich, D. S.; Lucchinetti, C. F.; Calabresi, P. A. (2018): Multiple Sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 378 (2), S. 169–180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.
- Reisman, D. S.; Wityk, R.; Silver, K.; Bastian, A. J. (2007): Locomotor adaptation on a split-belt treadmill can improve walking symmetry post-stroke. In: *Brain : a journal of neurology* 130 (Pt 7), S. 1861–1872. DOI: 10.1093/brain/awm035.
- Rocca, M. A.; Colombo, B.; Falini, A.; Ghezzi, A.; Martinelli, V.; Scotti, G. et al. (2005): Cortical adaptation in patients with MS. A cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. In: *The Lancet Neurology* 4 (10), S. 618–626. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70171-X.
- Rocca, M. A.; Falini, A.; Colombo, B.; Scotti, G.; Comi, G.; Filippi, M. (2002): Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. In: *Annals of neurology* 51 (3), S. 330–339.
- Rossetti, Y.; Rode, G.; Pisella, L.; Farné, A.; Li, L.; Boisson, D.; Perenin, M.-T. (1998): Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. In: *Nature* 395 (6698), S. 166–169. DOI: 10.1038/25988.
- Rudick, R.; Antel, J.; Confavreux, C.; Cutter, G.; Ellison, G.; Fischer, J. et al. (1997): Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. In: *Annals of neurology* 42 (3), S. 379–382. DOI: 10.1002/ana.410420318.
- Rumpf, J.-J.; Wegscheider, M.; Hinselmann, K.; Fricke, C.; King, B. R.; Weise, D. et al. (2017): Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. In: *Neurobiology of aging* 49, S. 1–8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.003.
- Scheidt, R. A.; Stoeckmann, T. (2007): Reach adaptation and final position control amid environmental uncertainty after stroke. In: *Journal of Neurophysiology* 97 (4), S. 2824–2836. DOI: 10.1152/jn.00870.2006.

- Schmitz-Hübsch, T.; Du Montcel, S. T.; Baliko, L.; Berciano, J.; Boesch, S.; Depondt, C. et al. (2006): Scale for the assessment and rating of ataxia. In: *Neurology* 66 (11), S. 1717–1720. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.
- Shadmehr, R.; Brashers-Krug, T. (1997): Functional Stages in the Formation of Human Long-Term Motor Memory. In: *The Journal of Neuroscience* 17 (1), S. 409–419.
- Shadmehr, R.; Krakauer, J. W. (2008): A computational neuroanatomy for motor control. In: *Experimental brain research* 185 (3), S. 359–381. DOI: 10.1007/s00221-008-1280-5.
- Shadmehr, R.; Mussa-Ivaldi, F. A. (1994): Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14 (5 Pt 2), S. 3208–3224.
- Shadmehr, R.; Smith, M. A.; Krakauer, J. W. (2010): Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. In: *Annual review of neuroscience* 33, S. 89–108. DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153135.
- Shmuelof, L.; Huang, V. S.; Haith, A. M.; Delnicki, R. J.; Mazzoni, P.; Krakauer, J. W. (2012): OVERCOMING MOTOR “FORGETTING” THROUGH REINFORCEMENT OF LEARNED ACTIONS. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (42), S. 14617–14621. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2184-12.2012.
- Smith, M. A.; Ghazizadeh, A.; Shadmehr, R. (2006): Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. In: *PLoS biology* 4 (6), 1035 - 1043. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040179.
- Strasser-Fuchs, S.; Enzinger, C.; Ropele, S.; Wallner, M.; Fazekas, F. (2008): Clinically benign multiple sclerosis despite large T2 lesion load. Can we explain this paradox? In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 14 (2), S. 205–211. DOI: 10.1177/1352458507082354.
- Tacchino, A.; Bove, M.; Roccatagliata, L.; Luigi Mancardi, G.; Uccelli, A.; Bonzano, L. (2014): Selective impairments of motor sequence learning in multiple sclerosis patients with minimal disability. In: *Brain Research* 1585, S. 91–98. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.08.031.
- Taylor, J. A.; Krakauer, J. W.; Ivry, R. B. (2014): Explicit and implicit contributions to learning in a sensorimotor adaptation task. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34 (8), S. 3023–3032. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3619-13.2014.
- Thompson, A. J.; Banwell, B. L.; Barkhof, F.; Carroll, W. M.; Coetzee, T.; Comi, G. et al. (2018): Diagnosis of multiple sclerosis. 2017 revisions of the McDonald criteria. In: *The Lancet Neurology* 17 (2), S. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Timmer, M. H. M.; Sescousse, G.; van der Schaaf, M. E.; Esselink, R. A. J.; Cools, R. (2017): Reward learning deficits in Parkinson's disease depend on depression. In: *Psychological medicine* 47 (13), S. 2302–2311. DOI: 10.1017/S0033291717000769.
- Todorov, D. I.; Capps, R. A.; Barnett, W. H.; Latash, E. M.; Kim, T.; Hamade, K. C. et al. (2019): The interplay between cerebellum and basal ganglia in motor adaptation. A modeling study. In: *PLoS one* 14 (4), e0214926-e0214926. DOI: 10.1371/journal.pone.0214926.
- Tomassini, V.; Johansen-Berg, H.; Jbabdi, S.; Wise, R. G.; Pozzilli, C.; Palace, J.; Matthews, P. M. (2012): Relating brain damage to brain plasticity in patients with multiple sclerosis. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 26 (6), S. 581–593. DOI: 10.1177/1545968311433208.
- Tomassini, V.; Johansen-Berg, H.; Leonardi, L.; Paixão, L.; Jbabdi, S.; Palace, J. et al. (2011): Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (1), S. 103–115. DOI: 10.1177/1352458510381257.

- Trapp, B. D.; Nave, K.-A. (2008): Multiple Sclerosis. An Immune or Neurodegenerative Disorder? In: *Annual review of neuroscience* 31 (1), S. 247–269. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313.
- Tseng, Y.-W.; Diedrichsen, J.; Krakauer, J. W.; Shadmehr, R.; Bastian, A. J. (2007): Sensory prediction errors drive cerebellum-dependent adaptation of reaching. In: *Journal of Neurophysiology* 98 (1), S. 54–62. DOI: 10.1152/jn.00266.2007.
- Tully, M.; Shi, R. (2013): New Insights in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis—Role of Acrolein in Neuronal and Myelin Damage. In: *International Journal of Molecular Sciences* 14 (10), S. 20037–20047. DOI: 10.3390/ijms141020037.
- Veauthier, C.; Radbruch, H.; Gaede, G.; Pfueller, C. F.; Dorr, J.; Bellmann-Strobl, J. et al. (2011): Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders. A polysomnographic cross-sectional study. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (5), S. 613–622. DOI: 10.1177/1352458510393772.
- Vergaro, E.; Squeri, V.; Bricchetto, G.; Casadio, M.; Morasso, P.; Solaro, C.; Sanguineti, V. (2010): Adaptive robot training for the treatment of incoordination in Multiple Sclerosis. In: *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 7, S. 37. DOI: 10.1186/1743-0003-7-37.
- Wexler, B. E.; Fulbright, R. K.; Lacadie, C. M.; Skudlarski, P.; Kelz, M. B.; Constable, R. T.; Gore, J. C. (1997): An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands. In: *Magnetic resonance imaging* 15 (4), S. 385–396.
- Wildemann, B.; Diem, R. (2016): Multiple Sklerose und andere immunvermittelte Enzephalopathien. In: Werner Hacke (Hg.): *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 559–585.
- Zeller, D.; aufm Kampe, K.; Biller, A.; Stefan, K.; Gentner, R.; Schütz, A. et al. (2010): Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. In: *Neurology* 74 (9), S. 728–735. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf.
- Zeller, D.; Classen, J. (2014): Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. In: *Neuroscience* 283, S. 222–230. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.043.
- Zeller, D.; Dang, S.-Y.; Stefan, K.; Biller, A.; Bartsch, A.; Saur, D. et al. (2011): Functional role of ipsilateral motor areas in multiple sclerosis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (5), S. 578–583. DOI: 10.1136/jnnp.2010.219964.
- Zeller, D.; Dang, S.-Y.; Weise, D.; Rieckmann, P.; Toyka, K. V.; Classen, J. (2012): Excitability decreasing central motor plasticity is retained in multiple sclerosis patients. In: *BMC neurology* 12 (92). DOI: 10.1186/1471-2377-12-92.
- Zeller, D.; Reiners, K.; Bräuninger, S.; Buttmann, M. (2013): Central motor conduction time may predict response to fampridine in patients with multiple sclerosis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85 (6), S. 707–709. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306860.

## Appendix

### I. Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventory
BSL	Baseline
DWML	deep white matter lesions
EA	Early Adaptation (frühe Adaptation)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
LA	Late Adaptation (späte Adaptation)
MEP	motorisch evozierte Potenziale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NHPT	Nine-Hole-Peg-Test (9-Loch-Steck-Test)
n.s.	nicht-signifikant
PPMS	primär-progredienter Verlaufstyp der MS
PVWML	periventricular white matter lesions
PwMS	People with MS (MS-Patienten)
ROT	Rotation
ROT1	Rotation-Block Nr. 1; analog für übrige Blöcke und Modi
RR	Retentionsrate
RRMS	schubförmiger Verlaufstyp der MS
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SD	Standardabweichung
SPMS	sekundär-progredienter Verlaufstyp der MS
T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	erster, zweiter, dritter Untersuchungstag
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WAO	Washout
WEIMuS	Würzburger Fatigue Inventory for MS
VAT	visuomotor adaptation task
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **II. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 - 9-Loch-Steck-Test.....	16
Abbildung 2 - Darstellung des roten Startpunktes und des blauen Zielpunktes auf allen der acht möglichen Positionen .....	19
Abbildung 3 - motorische Lernaufgabe .....	20
Abbildung 4 - Bestimmung des Richtungsfehlers einer Zielbewegung.....	21
Abbildung 5 - Verlauf der Richtungsfehler (Dir. Error) an allen drei Untersuchungstagen .....	27
Abbildung 6 - Verlauf der Adaptationsrate (adaptation rate) an allen drei Untersuchungstagen bei MS-Patienten (PwMS) und Kontrollprobanden (Controls). .....	28
Abbildung 7 - Gesamtadaptation (Overall adaptation) an den einzelnen Untersuchungstagen.	29
Abbildung 8 - Retentionsrate (retention rate) an T1 und T2. ....	30

## **III. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Übersicht über neurologisch-klinisches Assessment.....	24
Tabelle 2 - Übersicht über radiologische und elektrophysiologische Parameter in der Patientengruppe .....	26
Tabelle 3 -Übersicht über die Korrelationsanalyse .....	31
Tabelle 4 - Übersicht über die Subgruppenanalyse .....	33



#### IV. WEIMuS und Händigkeitsfragebogen

Das Layout der Fragebögen wurde zum Einfügen in die vorliegende Arbeit leichtgradig angepasst.

##### WEIMuS (Flachenecker et al. 2006)

Der folgende Fragebogen enthält Feststellungen, die Sie bitte darauf hin beurteilen, wie häufig diese in der letzten Woche für Sie zutreffend waren. Bitte geben Sie zu jeder Feststellung eine Antwort. Antworten Sie bitte ohne langes Grübeln. Es gibt dabei kein „Richtig“ oder „Falsch“! Entscheidend ist, wie Sie die Situation erleben, bzw. erlebt haben.

Während der letzten Woche ...	fast nie	selten	manch mal	häufig	fast immer
... gehörte die Erschöpfung zu den drei, mich am meisten behindernden Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung nicht in der Lage, klar zu denken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... behinderte die Erschöpfung körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... führte körperliche Betätigung zu vermehrter Erschöpfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung vergesslich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hinderte mich die Erschöpfung bei der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, Sachen zu beenden, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war ich aufgrund meiner Erschöpfung wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hatte die Erschöpfung Einfluss auf meine Arbeit oder meine Familie oder mein soziales Leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... verursachte die Erschöpfung häufig Probleme für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

... war ich aufgrund meiner Erschöpfung weniger aufmerksam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war aufgrund meiner Erschöpfung mein Denken verlangsamt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... hatte ich aufgrund meiner Erschöpfung Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... beeinflusste die Erschöpfung meine körperliche Belastbarkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... war ich schnell erschöpft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nach *Flachenecker, P.; Müller, G.; König, H.; Meissner, H.; Toyka, K. V.; Rieckmann, P. (2006): "Fatigue" in multiple sclerosis. Development and validation of the "Würzburger Fatigue Inventory for MS". In: Nervenarzt 77 (2), 165-6, 168-70, 172-4.*  
mit freundlicher Genehmigung des Verlags und des Autors.

## Händigkeitsfragebogen (nach Oldfield 1971)

- Bitte geben Sie Ihre bevorzugte Hand für die folgenden Tätigkeiten an, indem Sie die passende Ziffer in der untenstehenden Tabelle einkreisen.  
Bei Tätigkeiten, bei denen Ihre Bevorzugung einer Hand so ausgeprägt ist, dass Sie niemals die andere Hand einsetzen würden, es sei denn es geht absolut nicht anders, kreuzen Sie bitte entsprechend die „-2“ für links oder „2“ für rechts an. Wenn Sie eine Hand der anderen ein wenig vorziehen, kreuzen Sie die „-1“ oder „1“ an. Wenn Sie wirklich beide Hände gleichwertig einsetzen, wählen Sie bitte die „0“.
- Für einige der Tätigkeiten benötigt man beide Hände. In diesen Fällen ist der Teil der Aufgabe oder des Objektes, für den die Handpräferenz gefragt ist, in Klammern angegeben.
- Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten und lassen Sie wirklich nur die Fragen aus, bei denen Sie überhaupt keine Erfahrung mit dem Objekt oder der Tätigkeit haben.

Tätigkeit	Bevorzugte Hand				
	Links			Rechts	
Schreiben	-2	-1	0	1	2
Zeichnen	-2	-1	0	1	2
Werfen	-2	-1	0	1	2
Mit einer Schere schneiden	-2	-1	0	1	2
Eine Zahnbürste benutzen	-2	-1	0	1	2
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	-2	-1	0	1	2
Einen Löffel benutzen	-2	-1	0	1	2
Einen Besen halten (die obere Hand)	-2	-1	0	1	2
Ein Streichholz anzünden (das Streichholz halten)	-2	-1	0	1	2
Eine Schachtel öffnen (Deckel)	-2	-1	0	1	2

Nach Oldfield, R. C. (1971): *The assessment and analysis of handedness. The Edinburgh inventory*. In: *Neuropsychologia* 9 (1), S. 97–113. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags

## V. Programmskript

Es folgt der Quell-Code mit dem in Matlab2015 die motorische Lernaufgabe programmiert wurde.

### Baseline-Abschnitt

```
function VisuomotorRotation_BSL_3x32
figure('units','normalized','Position',[0,0,1,1],'MenuBar','None'); %full screen, no menu bar
axes('xlim',[-1.5 1.5],'ylim',[-1.5 1.5])
axis square
axis off
hold on
h=msgbox('1) Vor jedem Versuch kurz auf den roten Startpunkt klicken.';...
    '2) Mit mittlerer Geschwindigkeit durch den blauen Zielpunkt fahren und dort stoppen.';...
    '3) Während der Bewegung NICHT pausieren, Richtung oder geplante Bewegung NICHT ändern.';...
    '4) Am Ende der Bewegung färbt sich der Zielpunkt grün.');
```

p = get(h,'position');

p(3)=2.5\*p(3);

p(4)=1.5\*p(4);

set(h,'Position',p)

ah = get( h, 'CurrentAxes' );

ch = get( ah, 'Children' );

set( ch, 'FontSize', 20 );

waitfor(h)

Ntot = 3;

Err=zeros(Ntot,32);

for k=1:Ntot % Zahl der Blocks

for n=1:4 % 1 Block = 4 Durchläufe zu je 8 Zielpunkten

%% Define target position

TargSeq = randperm(8);

TargTab = [1 0.71 0 -0.71 -1 -0.71 0 0.71;0 0.71 1 0.71 0 -0.71 -1 -0.71];

for j=1:8

TarX = TargTab(1,TargSeq(j));

TarY = TargTab(2,TargSeq(j));

TarA = atan(TarY/TarX)\*180/pi + 180\*(TarX<0) + 360\*((TarX>=0)&(TarY<0)); %target angle is 0° for 1/0, 90° for 0/1, etc

a=plot(0,0, 'r', 'MarkerSize',45); % red dot in the middle of the plot

pause(0.5) % 1/2 sec

[[,xs,ys]=RotCursor(0,TarX,TarY); %%%% see function below

Dist = sqrt(xs.^2 + ys.^2);

I=find(Dist<0.5,1,'last'); %returns at most the last index (last k indices) corresponding to the nonzero entries of X

```

        CursorAngle = atan(ys(l)/xs(l))*180/pi + 180*(xs(l)<0) + 360*((xs(l)>=0)&(ys(l)<0)); %xs and ys values with an
index l
        ErrIndex = 8*(n-1) + j;
        ErrUncorr = TarA - CursorAngle;
        Err(k,ErrIndex) = ErrUncorr - 360*(ErrUncorr>=360) + 360*(ErrUncorr<=-360); %save error angle for loop k to
err matrix
        pause(1)
        cla
        end
    end
end
if k<Ntot
    xlsdir='C:\VAT';
    eval(['cd ' "" xlsdir ""']);
    xlswrite('VAT_results_BSL.xlsx',Err,'A1:AF3');
contquest=menu('Kurze Pause zwischen den Übungsblocks! Weiter?','Yes','No');
    if contquest>1
        close all;
        return
    end
else
    h=msgbox('','Teil 1 (BSL) ist geschafft!');
    p = get(h,'position');
    p(3)=2.5*p(3);
    p(4)=1.5*p(4);
    set(h,'Position',p)
    ah = get( h, 'CurrentAxes' );
    ch = get( ah, 'Children' );
    set( ch, 'FontSize', 20 );
    waitfor(h)
    xlsdir='C:\VAT';
    eval(['cd ' "" xlsdir ""']); % otherwise won't work if space in dir name
    xlswrite('VAT_results_BSL.xlsx',Err,'A1:AF3')
end
end
close all
end
function [lineobj,xs,ys] = RotCursor(RotValue,TarX,TarY)
oldvals = get(gcf);
oldhold = ishold(gca);
hold on;

```

```

set(gcf,'Pointer','circle','doublebuffer','on','UserData',RotValue);
if nargin<2,
    TarX=0;
    TarY=1;
else
    TarX = TarX/norm([TarX, TarY]);
    TarY = TarY/norm([TarX, TarY]);
end
b=plot(TarX,TarY, '.b', 'MarkerSize',69);
[xs,ys,zs] = ginput(1); %ginput gets current position of mouse cursor
lineobj = line(xs,ys,'tag','tmpregsel');
setappdata(gcf,'lineobj',lineobj);
set(gcf,'windowbuttonmotionfcn',@wbmfcn_J);
while ~strcmp(get(gcf,'SelectionType'),'alt') & ~strcmp(get(gcf,'SelectionType'),'open')
    drawnow;
end
set(b,'color','g')
if nargin > 1
    xs = get(getappdata(gcf,'lineobj'),'xdata');
end
if nargin > 2
    ys = get(getappdata(gcf,'lineobj'),'ydata');
end
evalin('caller','clear tmpx tmpy tmpz done gca lineobj');
set(gcf,'windowbuttonmotionfcn',oldvals.WindowButtonMotionFcn,...
    'windowbuttondownfcn',oldvals.WindowButtonDownFcn);%,...
if ~oldhold, hold off; end
end
function wbmfcn_J(varargin)
set(gcf, 'PointerShapeCData', ones(16, 16)*nan);
set(gcf, 'Pointer', 'custom');
RotParam=get(gcf,'UserData');
lineobj = getappdata(gcf,'lineobj');
if strcmp(get(gcf,'selectiontype'),'normal');
    tmpx = get(lineobj,'xdata');
    tmpy = get(lineobj,'ydata');
    a=get(gca,'currentpoint');
    DATA = [a(1,1);a(1,2)]-[tmpx(1);tmpy(1)];
    ROT = [cos(RotParam*pi/180) sin(RotParam*pi/180);-sin(RotParam*pi/180) cos(RotParam*pi/180)];

```

```

D = ROT*DATA;
a = [tmpx(1);tmpy(1)]+D;
if sqrt(sum(D.^2))>.95,
    plot(a(1),a(2),'r*')
    set(gcf,'selectiontype','open')
end
set(lineobj,'xdata',[tmpx,a(1)],'ydata',[tmpy,a(2)]);
drawnow;
else
    setappdata(gcf,'lineobj',lineobj);
end
end

```

## Rotation-Abschnitt

```

function VisuomotorRotation_ROT_7x32
figure('units','normalized','Position',[0,0,1,1],'MenuBar','None'); %full screen, no menu bar
axes('xlim',[-1.5 1.5],'ylim',[-1.5 1.5])
axis square
axis off
hold on
h=msgbox('1) Vor jedem Versuch kurz auf den roten Startpunkt klicken.';...
    '2) Mit mittlerer Geschwindigkeit durch den blauen Zielpunkt fahren und dort stoppen.';...
    '3) Während der Bewegung NICHT pausieren, Richtung oder geplante Bewegung NICHT ändern.';...
    '4) Am Ende der Bewegung färbt sich der Zielpunkt grün.');"
p = get(h,'position');
p(3)=2.5*p(3);
p(4)=1.5*p(4);
set(h,'Position',p)
ah = get( h, 'CurrentAxes' );
ch = get( ah, 'Children' );
set( ch, 'FontSize', 20 );
waitfor(h)
Ntot = 7;
Err=zeros(Ntot,32);
for k=1:Ntot
    for n=1:4
        TargSeq = randperm(8);
        TargTab = [1 0.71 0 -0.71 -1 -0.71 0 0.71;0 0.71 1 0.71 0 -0.71 -1 -0.71];
        for j=1:8

```

```

    TarX = TargTab(1,TargSeq(j));
    TarY = TargTab(2,TargSeq(j));
    TarA = atan(TarY/TarX)*180/pi + 180*(TarX<0) + 360*((TarX>=0)&(TarY<0)); %target angle is 0° for 1/0, 90° for
0/1, etc
    a=plot(0,0, '.r', 'MarkerSize',45);
    pause(0.5)
    [l,xs,ys]=RotCursor(30,TarX,TarY);
    Dist = sqrt(xs.^2 + ys.^2);
    l=find(Dist<0.5,1,'last');
    CursorAngle = atan(ys(l)/xs(l))*180/pi + 180*(xs(l)<0) + 360*((xs(l)>=0)&(ys(l)<0)); %xs and ys values with an
index l
    ErrIndex = 8*(n-1) + j;
    ErrUncorr = TarA - CursorAngle;
    Err(k,ErrIndex) = ErrUncorr - 360*(ErrUncorr>=360) + 360*(ErrUncorr<=-360);
    pause(1)
    cla
end
end
if k<Ntot
    xlsdir='C:\VAT';
    eval(['cd ' "" xlsdir ""]);
    xlswrite('VAT_results_ROT.xlsx',Err,'A1:AF7');
contquest=menu('Kurze Pause zwischen den Übungsblocks! Weiter?','Yes','No');
    if contquest>1
        close all;
        return
    end
else
    h=msgbox('Teil 2 (ROT) ist geschafft!');
    p = get(h,'position');
    p(3)=2.5*p(3);
    p(4)=1.5*p(4);
    set(h,'Position',p)
    ah = get( h, 'CurrentAxes' );
    ch = get( ah, 'Children' );
    set( ch, 'FontSize', 20 );
    waitfor(h)
    %define directory where to put the file
    xlsdir='C:\VAT';
    %generate Excel file

```



```

    eval(['cd ' "" xlsdir ""]);
    xlswrite('VAT_results_ROT.xlsx',Err,'A1:AF7')
end
end
close all
end
function [lineobj,xs,ys] = RotCursor(RotValue,TarX,TarY)
oldvals = get(gcf);
oldhold = ishold(gca);
hold on;
set(gcf,'Pointer','circle','doublebuffer','on','UserData',RotValue);
if nargin<2,
    TarX=0;
    TarY=1;
else
    TarX = TarX/norm([TarX, TarY]);
    TarY = TarY/norm([TarX, TarY]);
end
b=plot(TarX,TarY, '.b', 'MarkerSize',69);
%Get the initial point
[xs,ys,zs] = ginput(1);
lineobj = line(xs,ys,'tag','tmpregsel');
setappdata(gcf,'lineobj',lineobj);
set(gcf,'windowbuttonmotionfcn',@wbmfcn_J);
while ~strcmp(get(gcf,'SelectionType'),'alt') & ~strcmp(get(gcf,'SelectionType'),'open')
    drawnow;
end
set(b,'color','g')
if nargin > 1
    xs = get(getappdata(gcf,'lineobj'),'xdata');
end
if nargin > 2
    ys = get(getappdata(gcf,'lineobj'),'ydata');
end
evalin('caller','clear tmpx tmpy tmpz done gca lineobj');
set(gcf,'windowbuttonmotionfcn',oldvals.WindowButtonMotionFcn,...
    'windowbuttondownfcn',oldvals.WindowButtonDownFcn);%,...
if ~oldhold, hold off; end
end

```

```

function wbmfcn_J(varargin)
set(gcf, 'PointerShapeCData', ones(16, 16)*nan);
set(gcf, 'Pointer', 'custom');
RotParam=get(gcf,'UserData');
lineobj = getappdata(gcf,'lineobj');
if strcmp(get(gcf,'selectiontype'),'normal');
    tmpx = get(lineobj,'xdata');
    tmpy = get(lineobj,'ydata');
    a=get(gca,'currentpoint');
    DATA = [a(1,1);a(1,2)]-[tmpx(1);tmpy(1)];
    ROT = [cos(RotParam*pi/180) sin(RotParam*pi/180);-sin(RotParam*pi/180) cos(RotParam*pi/180)];
    D = ROT*DATA;
    a = [tmpx(1);tmpy(1)]+D;
    if sqrt(sum(D.^2))>.95,
        plot(a(1),a(2),'r*')
        set(gcf,'selectiontype','open')
    end
    set(lineobj,'xdata',[tmpx,a(1)],'ydata',[tmpy,a(2)]);
    drawnow;
else
    setappdata(gcf,'lineobj',lineobj);
end
end
end

```

## Washout-Abschnitt

```

function VisuomotorRotation_WAO_3x32
figure('units','normalized','Position',[0,0,1,1],'MenuBar','None'); %full screen, no menu bar
axes('xlim',[-1.5 1.5],'ylim',[-1.5 1.5])
axis square
axis off
hold on
h=msgbox('1) Vor jedem Versuch kurz auf den roten Startpunkt klicken.';...
    '2) Mit mittlerer Geschwindigkeit durch den blauen Zielpunkt fahren und dort stoppen.';...
    '3) Während der Bewegung NICHT pausieren, Richtung oder geplante Bewegung NICHT ändern.';...
    '4) Am Ende der Bewegung färbt sich der Zielpunkt grün.');
```

```

p = get(h,'position');
p(3)=2.5*p(3);
p(4)=1.5*p(4);
set(h,'Position',p)

```

```

ah = get( h, 'CurrentAxes' );
ch = get( ah, 'Children' );
set( ch, 'FontSize', 20 );
waitfor(h)
Ntot = 3;
Err=zeros(Ntot,32);
for k=1:Ntot
    for n=1:4
        TargSeq = randperm(8);
        TargTab = [1 0.71 0 -0.71 -1 -0.71 0 0.71;0 0.71 1 0.71 0 -0.71 -1 -0.71];
        for j=1:8
            TarX = TargTab(1,TargSeq(j));
            TarY = TargTab(2,TargSeq(j));
            TarA = atan(TarY/TarX)*180/pi + 180*(TarX<0) + 360*((TarX>=0)&(TarY<0)); %target angle is 0° for 1/0, 90° for
0/1, etc
            a=plot(0,0, '.r', 'MarkerSize',45); % red dot in the middle of the plot
            pause(0.5)
            [l,xs,ys]=RotCursor(0,TarX,TarY);
            Dist = sqrt(xs.^2 + ys.^2);
            l=find(Dist<0.5,1,'last'); %returns at most the last index (last k indices) corresponding to the nonzero entries of X
            CursorAngle = atan(ys(l)/xs(l))*180/pi + 180*(xs(l)<0) + 360*((xs(l)>=0)&(ys(l)<0)); %xs and ys values with an
index l
            ErrIndex = 8*(n-1) + j;
            ErrUncorr = TarA - CursorAngle;
            Err(k,ErrIndex) = ErrUncorr - 360*(ErrUncorr>=360) + 360*(ErrUncorr<=-360); %save error angle for loop k to
err matrix
            pause(1)
            cla
            end
        end
    end
end
if k<Ntot
    xlsdir='C:\VAT';
    eval(['cd ' "" xlsdir ""]); % otherwise won't work if space in dir name
    xlswrite('VAT_results_WAO.xlsx',Err,'A1:AF3');
contquest=menu('Kurze Pause zwischen den Übungsblocks! Weiter?','Yes','No');
    if contquest>1
        close all;
        return
    end
else

```

```

h=msgbox({'Teil 3 (WAO) ist geschafft!});
p = get(h,'position');
p(3)=2.5*p(3);
p(4)=1.5*p(4);
set(h,'Position',p)
ah = get( h, 'CurrentAxes' );
ch = get( ah, 'Children' );
set( ch, 'FontSize', 20 );
waitfor(h)
xlsdir='C:\VAT';
eval(['cd '"" xlsdir """]);
xlswrite('VAT_results_WAO.xlsx',Err,'A1:AF3')
end
end
close all
end

function [lineobj,xs,ys] = RotCursor(RotValue,TarX,TarY)
oldvals = get(gcf);
oldhold = ishold(gca);
hold on;
set(gcf,'Pointer','circle','doublebuffer','on','UserData',RotValue);
if nargin<2,
    TarX=0;
    TarY=1;
else
    TarX = TarX/norm([TarX, TarY]);
    TarY = TarY/norm([TarX, TarY]);
end
b=plot(TarX,TarY, '.b', 'MarkerSize',69);
[xs,ys,zs] = ginput(1); %ginput gets current position of mouse cursor
lineobj = line(xs,ys,'tag','tmpregsel');
setappdata(gcf,'lineobj',lineobj);
set(gcf,'windowbuttonmotionfcn',@wbmfcn_J);
while ~strcmp(get(gcf,'SelectionType'),'alt') & ~strcmp(get(gcf,'SelectionType'),'open')
    drawnow;
end
set(b,'color','g')
if narginout > 1

```

```

        xs = get(getappdata(gcf,'lineobj'),'xdata');
end
if nargout > 2
    ys = get(getappdata(gcf,'lineobj'),'ydata');
end
evalin('caller','clear tmpx tmpy tmpz done gca lineobj');
set(gcf,'windowbuttonmotionfcn',oldvals.WindowButtonMotionFcn,...
    'windowbuttondownfcn',oldvals.WindowButtonDownFcn);%,...
if ~oldhold, hold off; end
end
function wbmfcn_J(varargin)
set(gcf, 'PointerShapeCData', ones(16, 16)*nan);
set(gcf, 'Pointer', 'custom');
RotParam=get(gcf,'UserData');
lineobj = getappdata(gcf,'lineobj');
if strcmp(get(gcf,'selectiontype'),'normal');
    tmpx = get(lineobj,'xdata');
    tmpy = get(lineobj,'ydata');
    a=get(gca,'currentpoint');
    DATA = [a(1,1);a(1,2)]-[tmpx(1);tmpy(1)];
    ROT = [cos(RotParam*pi/180) sin(RotParam*pi/180);-sin(RotParam*pi/180) cos(RotParam*pi/180)];
    D = ROT*DATA;
    a = [tmpx(1);tmpy(1)]+D;
    if sqrt(sum(D.^2))>.95,
        plot(a(1),a(2),'r*')
        set(gcf,'selectiontype','open')
    end
    set(lineobj,'xdata',[tmpx,a(1)],'ydata',[tmpy,a(2)]);
    drawnow;
else
    setappdata(gcf,'lineobj',lineobj);
end
end
end

```

## **VI. Danksagung**

Ich möchte meinen Dank all jenen Aussprechen, die mir bei der Vollendung meines Studiums und dieser Arbeit zur Seite standen.

Herrn PD Dr. Daniel Zeller danke ich herzlich für die Möglichkeit zur Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe sowie für die unermüdliche, verständnisvolle und konstruktive Unterstützung bei allen Belangen und Herausforderungen bei der Verwirklichung dieses Projekts.

Frau Dr. Carine Nguemeni PhD danke ich herzlich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die professionelle Betreuung als jederzeit hilfsbereite und verständnisvolle Ansprechpartnerin.

Ich bedanke mich bei der Neurologischen Klinik und Poliklinik, die notwendigen Voraussetzungen für dieses Projekt geschaffen zu haben; hierbei gilt auch ein spezieller Dank der Abteilung für Elektrophysiologie der Neurologischen Klinik für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der motorisch-evozierten Potentiale.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern dafür, dass sie mir das Studium und diese Arbeit durch ihre vielfältige Unterstützung und ihren unermüdlichen Rückhalt ermöglicht haben, sowie meinen Geschwistern und Freunden für ihre geduldige und ermutigende Begleitung während des Projektes.

## VIII. Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

- 12/2020 Publikation von Teilen der vorliegenden Arbeit als  
*Nguemeni, C.; Nakchbandi, L.; Homola, G.; Zeller, D. (2021):  
Impaired consolidation of visuomotor adaptation in patients with  
multiple sclerosis. in European journal of neurology 28 (3)*
- 10/2018 Teilnahme amECTRIMS-Kongress (*European Committee for  
Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) in Berlin mit Poster-  
Präsentation von Teilen der vorliegenden Arbeit