

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

# **Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf Fatigue und Kognition bei Multipler Sklerose**

Kumulative Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von

Christina Maria Grigorescu

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Ulrich Palm

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Lisa Ann Gerdes  
PD Dr. med. Elisabeth Kaufmann  
Prof Dr. Peter Nelson

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Moussa A. Chalah

Dekan: Prof Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2022

# Eidesstattliche Erklärung

von

**Christina Maria Grigorescu**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

## ***Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation auf Fatigue und Kognition bei Multipler Sklerose***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 26.07.2022

Christina Maria Grigorescu

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Summary .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
3.1 Klinische Symptomatik der Multiplen Sklerose: Fatigue.....	5
3.2. Kognitive Störungen: Theory of Mind und Neuronale Korrelate.....	8
3.2 Nicht invasive Hirnstimulation: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) .....	10
3.2.1 Grundlagen und Funktionsweise .....	10
3.2.2 Sicherheit und Nebenwirkungen .....	12
3.2.3 TDCS und dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) .....	13
3.3 Fragestellung .....	15
3.4 Eigenanteil.....	17
<b>4 Publikationen .....</b>	<b>18</b>
4.1 Publikation: Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study.....	18
4.2 Publikation: Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention, and Social Cognition in Multiple Sclerosis .....	18
<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>19</b>
<b>6 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>30</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>31</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>32</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
Bzw.	Beziehungsweise
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
FSS	Fatigue Severity Score
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
RR-MS	relapsing-remitting/schubförmig-remittierend
SP-MS	sekundär-progredient
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
ToM	Theory of Mind

## Publikationsliste

1. Chalah, M.A.<sup>1</sup>, Grigorescu, C.<sup>1</sup>, Padberg, F., Kümpfel, T., Palm, U., & Ayache, S. (2020). Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study. *J Neural Transm* **127**, 953–961. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02166-2>. Impact Faktor: 3,505.
2. Grigorescu, C. <sup>1</sup>, Chalah, M. A. <sup>1</sup>, Lefaucheur, J. P., Kümpfel, T., Padberg, F., Ayache, S. S., & Palm, U. (2020). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention and Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *11*, 1143. Doi: 10.3389/fneur.2020.545377. Impact Faktor: 2,889.

<sup>1</sup> Ko-Erstautorenschaft

# 1 Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische neuroinflammatorische Erkrankung unter der weltweit ca. 2,5 Millionen Menschen leiden. Die Erkrankung kann bei den Betroffenen unterschiedlich ausgeprägt sein und sich in verschiedenen Symptomen, vor allem Störungen von Sensorik und Motorik betreffend, äußern. Eines der häufigen Symptome stellt Fatigue dar, also eine übermäßige und zur Chronifizierung neigende Ermüdbarkeit und Erschöpfbarkeit, aber ebenso gehören kognitive Defizite zu den Beschwerden von MS-Erkrankten, die zu erheblichen Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens führen können. Nicht invasive Hirnstimulationsverfahren, darunter die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS), werden in den letzten Jahren intensiv für die Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen beforscht. Erste Pilotstudien zur Anwendung eines Konstantstroms zur Modulation betroffener kortikaler Areale zeigten bereits positive Ergebnisse. In unseren Arbeiten wurde der Nutzen der tDCS bei Patienten mit Fatigue sowie mit kognitiven Dysfunktionen, wie Einschränkungen der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der sozialen Kognition untersucht. Ziel dieser Arbeit sind weiterführende Erkenntnisse in Bezug auf Fatigue und kognitive Dysfunktion (u.a. soziale Kognition) bei MS Patienten sowie eine mögliche Behandlungsoption durch nicht invasive Hirnstimulation.

Die erste Publikation beschäftigt sich mit dem Effekt der tDCS auf Fatigue und affektive Symptome (Angststörungen, depressive Symptomatik) bei MS Patienten. Elf MS Patienten mit Fatigue erhielten in einem cross-over Design zwei Blöcke mit jeweils fünftägiger aktiver und Placebo Stimulation und einem washout Intervall von drei Wochen. Bifrontale tDCS wurde für 20 min am Tag mit einer Stromstärke von 2 mA appliziert. Die Datenerhebung erfolgte anhand von Fragebögen am Tag 1 und 5 der Stimulationen sowie eine Woche darauf. Eine Besserung der Fatigue konnte an Tag 5 nach aktiver Stimulation nachgewiesen werden. Dieser Effekt schien zumindest eine Woche lang anzuhalten. Ebenso kam es zu einer Besserung der Ängstlichkeit der Patienten, jedoch mit verspätet einsetzendem Effekt. Depressive Symptome zeigten keine Besserung [1].

In der zweiten Publikation wurde der Effekt der tDCS auf Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und soziale Kognition bei MS Patienten untersucht. Auch hier wurden elf MS Patienten mit Fatigue in einem cross-over Design zwei 5-tägigen Blöcken mit

aktiver bifrontaler tDCS und Placebo Stimulation behandelt. Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeit wurden an Tag 1 und 5 der Stimulationsblöcke und 1 Woche danach untersucht. Soziale Kognition wurde zur Baseline und 1 Woche nach jedem Block gemessen. Interessanterweise kam es zu einer Verbesserung der Treffsicherheit im 1-Back Test nach Placebo, aber nicht nach aktiver Stimulation. In Bezug auf soziale Kognition konnten keine signifikanten tDCS Effekte nachgewiesen werden [2].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass tDCS eine mögliche vielversprechende Behandlungsoption in Bezug auf Fatigue Behandlung zu sein scheint mit signifikanter Reduktion der MS-assoziierten Fatigue durch aktive tDCS. Ebenso scheint es einen Einfluss auf die Angst-Symptomatik auszuüben. In Zusammenhang mit kognitiver Dysfunktion scheint tDCS eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnis, nämlich durch kathodale Stimulation über dem rechten präfrontalen Kortex, zu verursachen. Weitere Studien sowie größere Patientenkohorten und mögliche längere Stimulationszeiten sind notwendig, um weiterführende Erkenntnisse in diesem Gebiet zu sammeln.



## 2 Summary

Multiple sclerosis is a chronic neuroinflammatory disease of which approximately 2,5 million people suffer worldwide. The disease can vary for those affected by it. People with MS can develop different symptoms, especially concerning sensory and motoric functions. One frequent symptom is fatigue, namely an excessive tiredness and exhaustibility which is prone to chronicity, but also cognitive impairment can be part of the disease manifestation for MS patients and this may have a high impact on daily life. Non-invasive brain stimulation, such as transcranial direct current stimulation (tDCS), is a technique which is subject of current intensive research in treating neuropsychiatric diseases. First pilot studies for the application of constant current to modulate cortical brain areas has already shown positive effects. This work investigates the effect of tDCS on fatigue and cognitive impairment, such as deficits in information processing speed, attention, working memory and social cognition in MS patients. The aim of this study is to gain further findings about fatigue and cognitive functions (inter alia social cognition) in patients with MS and a possible treatment option through non-invasive brain stimulation.

The first publication investigates the effect of tDCS on MS fatigue and affective symptoms (anxiety and depression symptoms). Eleven patients with MS fatigue received, in a cross-over design, two blocks of 5 daily active and placebo stimulation. Bifrontal tDCS was applied during active stimulation for a duration of 20 min per day with an intensity of 2 mA. Data collection took place at day 1 and 5 of every block and one week after. Fatigue improvement could be seen at day 5 after active stimulation and lasting at least one week afterwards. A reduction of anxiety could also be seen with a delayed effect one week afterwards. Depression symptoms showed no improvement [1].

The second publication investigates the effect of tDCS on information processing speed, working memory, attention, and social cognition in MS patients. Eleven patients were also treated with two blocks of 5 daily active and placebo stimulation. Working memory and attention were assessed at day 1, 5 and one week after each block. Social cognition was evaluated at baseline and one week afterwards. Interestingly accuracy of 1-back test improved after sham but not after active stimulation. Social cognition showed no significant benefit after tDCS [2].

In summary tDCS is a promising option in the treatment of MS fatigue with significant reduction of fatigue. It also seems to have an effect on anxiety in MS patients. Concerning cognitive dysfunctions, tDCS seems to impair working memory, namely through cathodal stimulation over the right prefrontal cortex. Further investigations with a bigger patient sample and maybe longer stimulation durations are needed to gain additional information in this field.

## 3 Einleitung

### 3.1 Klinische Symptomatik der Multiplen Sklerose: Fatigue

Das klinische Erscheinungsbild der Multiplen Sklerose ist zum einen durch das Auftreten neurologischer Symptome gekennzeichnet, die durch regionale ZNS Läsionen entstehen (schubförmig-remittierender Verlauf, RR-MS) und zum Teil progredient verlaufen können (sekundär progredienter Verlauf, SP-MS), zum anderen durch dauerhafte unspezifische Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen. Darunter zählen Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen der Exekutivfunktionen und affektive Störungen wie Depressionen oder Angststörungen [3–7]. Weitere Symptome, die auftreten können, sind Gangstörungen, Ataxie oder neurodegenerative Veränderungen [5].

Ein weiteres Symptom ist die sogenannte Fatigue, ein umfassender Begriff für ein chronisches Ermüdungssyndrom, das für eine erhebliche Beeinträchtigung bei den Betroffenen verantwortlich ist. In zahlreichen Ansätzen wurde bereits versucht, die MS-spezifische Fatigue als solche zu beschreiben oder zu definieren. Die MS Council for Clinical Practice Guidelines definiert Fatigue als das Fehlen von körperlicher und/oder mentaler Energie, das von einer Person empfunden wird und das Ausführen der üblichen und gewünschten Tätigkeiten beeinträchtigt [8]. Eine andere Beschreibung der Fatigue ist die einer abnormen Müdigkeit oder Mangel an Energie, die unverhältnismäßig zu dem Grad der Behinderung durch MS steht und signifikant mit der alltäglichen physischen oder psychischen Beanspruchung interferiert [9]. In einer Studie beschrieben Patienten Fatigue als ein Gefühl körperlicher Müdigkeit und Fehlen von Energie, welches sich von einem Schwächegefühl oder reinen Traurigkeit unterscheidet, und sich somit nicht ohne weiteres in die Kategorie einer Depression einordnen lässt. Es wird von einem Mangel an Geduld und Motivation begleitet und nimmt durch körperliche Anstrengung sowie am Ende eines Tages zu. Psychische Komorbiditäten wie Depressionen treten jedoch häufig auf und können zu einer Verschlechterung der Fatigue führen [10]. Etwa 87% der MS Patienten leiden unter den Einschränkungen durch die Fatigue [10]. Pathologische Fatigue betrifft rund 50-90% der MS Patienten [11–14]. Damit stellt Fatigue ein sehr häufiges Symptom dar. Es werden mehrere Arten von Fatigue abhängig vom zeitlichen Verlauf unterschieden. Bleibt Fatigue über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten bestehen und treffen weitere diagnostische Kriterien (u.a. darf Fatigue nicht das Ergebnis anhaltender Anstrengung sein) zu,

wird von chronischer Fatigue gesprochen [9,15]. Ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Fatigue mittels Punktwerten in Fragebögen Score und der Dauer der MS Erkrankung konnte bisher nicht gefunden werden [16,17].

Einige Studien zeigten, dass Fatigue unabhängig vom klinischem Verlauf der MS auftritt und keine Korrelation zur Behinderung der MS Patienten aufgrund neurologischer Defizite zeigt, jedoch wird auch von positiven Korrelationen gesprochen wird [10,14,18–20].

Übereinstimmend konnte ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen Depressivität und Fatigue von MS Patienten gemessen werden [21–23]. Dabei kann Fatigue depressive Symptome beinhalten, sowie unabhängig davon alleine auftreten [18].

Fatigue lässt sich in primäre und sekundäre Fatigue unterteilen. Primäre Fatigue resultiert aus der MS spezifischen Pathologie. Mögliche derzeit diskutierte Ursachen sind Beeinträchtigung des Immunsystems, axonale Schädigung im Sinne eines progredienten neurodegenerativen Prozesses mit nachfolgender veränderter kortiko-subkortikaler Netzwerkaktivität sowie Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse [24–31]. Ebenso könnten immunmodulatorische Medikamente, die in der MS Therapie eingesetzt werden, einen Einfluss auf Fatigue ausüben [16,32]. Zur weiteren Pathophysiologie siehe auch weiter unten im Text.

Fatigue kann auch sekundär als Folgeerscheinung der MS-Erkrankung an sich oder konsekutiv durch andere mit Fatigue assoziierte Faktoren entstehen. Hierunter fallen Schlafstörungen, Depressionen, die körperliche Beeinträchtigung durch die MS Erkrankung und andere iatrogene Faktoren [24,33]. Fatigue zeigt eine Korrelation zu Angstzuständen, depressiver Symptomatik und schlechter Schlafqualität [34]. Depressionen treten bei bis zu über 50% der MS Patienten komorbid auf [35,36]. Depressionen stellen damit die häufigste neuropsychiatrische Komorbidität dar, die bei MS Patienten auftritt und sie sind mit höherer Krankheitsausprägung der MS assoziiert [35]. Dennoch können Symptome einer Depression, wie Antriebslosigkeit und Müdigkeit, fälschlicherweise für Fatigue gehalten werden. Eine genaue Unterscheidung beider durch Untersuchung oder Befragung der Patienten ist deshalb nötig [24].

Die Störung exzitatorischer neuro-neuronaler Übertragung und synaptischer Plastizität wird als eine Ursache der Fatigue angesehen, für die einige medikamentöse Ansätze verfügbar sind. Amantadin-Hydrochlorid und Modafinil sind als medikamentöse Optionen zur Behandlung der Fatigue erforscht [37]. Die Wirkung von Amantadin ergab eine Stimulation der Katecholaminrezeptoren sowie eine vermehrte präsynaptische Dopaminfreisetzung [38,39]. Es zeigten sich

insgesamt milde Effekte mit einem geringem Nebenwirkungsprofil [37,40]. Modafinil wirkt an den  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren mit Reduktion der Tagesschläfrigkeit und geringem Nebenwirkungsprofil [41–43]. Modafinil konnte eine Reduktion der Fatigue bei MS Patienten bewirken mit guter Verträglichkeit, dennoch wurde der Nutzen von Modafinil noch nicht eingehend für den täglichen Gebrauch untersucht [37,44]. Pemolin ist ein weiteres, deutlich weniger untersuchtes Medikament zur Therapie der Fatigue, welches stimulierend auf das ZNS wirkt. Die zentralnervöse Wirkung ausnutzend, wurde es verwendet, um zentrale Fatigue zu behandeln, jedoch mit mäßigen Ergebnissen. Es konnte lediglich ein Trend zur Verbesserung der Fatigue nachgewiesen werden, signifikante positive Ergebnisse zeigten sich hierbei nicht. Ebenso können Nebenwirkungen wie Nervosität, Angstzustände oder Schlafstörungen auftreten [45–47]. Insgesamt konnte keine der Substanzen eine überzeugende Wirkung bringen.

Um Fatigue behandeln zu können, ist von großer Bedeutung zu verstehen, welche neuronalen Korrelate Fatigue aufweist, um so zielgerecht dagegen vorgehen zu können. In einer Übersichtsarbeit wird eine Verbindung zwischen dem Ausprägungsgrad der Fatigue und Veränderungen in der grauen und weißen Substanz in kortikalen und subkortikalen Arealen beschrieben [48]. Aufgrund der Vielfältigkeit der Fatigue Symptomatik und der vielgestalteten Ausprägung ist anzunehmen, dass die Ursachen in den großen Netzwerkstrukturen liegt [48]. Vor allem die kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleife scheint eine große Rolle in der Genese der Fatigue zu spielen. MS Patienten mit Fatigue zeigten Atrophien im Bereich des Striatums, Thalamus, superioren frontalen und infraparietalen Gyrus [49].

Die kognitive Domäne der sogenannten Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), einer Skala zur Erfassung der Ausprägung der Fatigue, zeigte Korrelationen zum Striatumvolumen und denen des medialen frontalen Gyrus und posterioren parietalen Kortex, während die körperbezogene Domäne ebenso mit Striatumvolumen und superiorem frontalen Gyrusvolumen zusammenhing [49]. In weiteren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Fatigue und kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleifen beschrieben [50,51]. Es konnte eine verstärkte kortiko-kortikale und subkortiko-subkortikale funktionelle Verbindung bei MS Patienten nachgewiesen werden. Außerdem korrelierte die Schwere der Fatigue mit einer Aktivierung der rechten Substantia nigra sowie dem posterioren parietalen Kortex [52].  $\gamma$ -Aminobuttersäure(GABA)-erge Neurone in der Substantia nigra projizieren auf den Thalamus und inhibieren die Thalamus-Aktivität, wodurch eine geringere exzitatorische Wirkung des Kortex erzielt wird und zu Fatigue führen kann [48].

MS Patienten mit Fatigue zeigten im Vergleich zu MS Patienten ohne Fatigue einen reduzierten Glukosemetabolismus in Ruhe im Bereich des frontalen Kortex und der Basalganglien. Diese Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung der kortiko-subkortikalen dorsolateralen präfrontalen Schleife bei Patienten mit Fatigue in Zusammenhang mit Exekutivfunktionen und motorischer Planung hin. Ebenso bestand eine negative Korrelation zwischen Schwere der Fatigue und dem Glukosemetabolismus im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) [48,53]. Weitere Studien stimmten mit diesen Ergebnissen überein [54,55].

Da aktuelle Forschungsergebnisse lediglich Hinweise auf die Pathophysiologie der Fatigue geben und aufgrund der geringen Patientenkollektive sowie heterogener Symptome der Fatigue immer noch viele offene Fragen bestehen, bleibt die Klärung von Mechanismen und Symptomrelevanz als Forschungsgebiet wichtig [48].

### **3.2. Kognitive Störungen: Theory of Mind und Neuronale Korrelate**

Weitere Einschränkungen, mit denen MS Patienten häufig zu kämpfen haben, sind kognitive Störungen. Sie treten bei 40-70% der MS Patienten auf und beeinträchtigen sowohl die Lebensqualität, als auch die alltäglichen Aktivitäten der Patienten [56–59]. Die Defizite treten vor allem in Bereichen der Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen auf [60,61]. Gedächtnisstörungen stellen eines der häufigsten kognitiven Defizite dar. Insbesondere das Langzeit- sowie Arbeitsgedächtnis sind hierbei betroffen [62,63]. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit meint die Fähigkeit Informationen für kurze Zeit im Gedächtnis zu behalten und zu bearbeiten sowie die Geschwindigkeit, mit der diese Informationen dann verarbeitet werden. Störungen in diesem Bereich treten bei 20-30% der MS Patienten auf. Dadurch entstehen vermehrt Schwierigkeiten, Aufgaben im Alltag zu bewältigen oder komplexe Arbeit zu verrichten [63,64]. Aufmerksamkeit umfasst verschiedene Aspekte wie Wachsamkeit, Vigilanz, selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit. Defizite in diesem Gebiet betreffen bis zu 25% der MS Patienten [63,65].

Insbesondere die sogenannte soziale Kognition ist zuletzt in den Fokus der Forschung gerückt. Soziale Kognition hierbei meint „jegliche geistige Fertigkeit, die sozialer Interaktion unterliegt. Sie beinhaltet die Wahrnehmung und die damit verbundene Interpretation von Intentionen, Verhaltensdispositionen oder Verhaltensweisen anderer Personen“ [66]. Die zwei Hauptfaktoren, die sie umfasst, sind die Theory of Mind (ToM) und die Emotionserkennung [67,68].

Die ToM meint die „Fähigkeit die Intentionen, Verhaltensdispositionen und Glauben anderer Personen anzunehmen und erfasst sowohl kognitive als auch affektive Anteile“ [61,69,70]. Mit Emotionserkennung ist die „Fähigkeit gemeint, die unterschiedlichen Emotionszustände eines Menschen anhand seiner Gesichtsausdrücke zu erkennen und voneinander unterscheiden zu können“ [61]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass MS Patienten sowohl auf Ebene der Emotionserkennung als auch in Bezug auf die ToM mehr Defizite aufweisen als gesunde Probanden [61]. Shamay-Tsoory et al. gingen der Hypothese nach, es gäbe zwei unterschiedliche Systeme, die einen Menschen verstehen lassen, was der andere fühlt. Eines davon sei das emotionale System (emotionale ToM) und ein weiter entwickeltes kognitives System (kognitive ToM) mit unterschiedlichen kortikalen Repräsentationen, nämlich ersteres im inferioren frontalen Kortex und das kognitive System im ventro-medialen präfrontalen Kortex. Die Untersuchung von Läsionen in beiden Bereichen zeigte eine doppelte Dissoziation beider Systeme, mit entsprechenden Defiziten bei Läsion der jeweiligen kortikalen Region [71]. Das ToM stellt somit ein multidimensionales Konstrukt mit kognitiven und emotionalen Teilbereichen dar [69].

Studien zeigten, dass kognitive Störungen gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigten. Je schlechter die Testergebnisse waren, die kognitive Leistungen maßen, und je ausgeprägter der Patient depressive und ängstliche Symptomatik aufwies, umso schlechter war seine Lebensqualität. Beeinträchtigte Lebensqualität korrelierte mit längerer Krankheitsdauer und fortschreitendem Krankheitsprozess. Diese Faktoren der Erkrankung standen auch in Zusammenhang zu den kognitiven Fähigkeiten. Je länger und schwerer ein Patient an MS erkrankt war, desto schlechtere Testergebnisse in Kognition und Emotion ergaben sich [72].

MS Patienten mit kognitiven Defiziten wiesen größere zerebrale Läsionsvolumina auf, was anhand von Magnetresonanztomografie (MRT) Aufnahmen nachgewiesen werden konnte. Jedoch zeigte sich nur ein schwacher Zusammenhang zwischen beeinträchtigter kognitiver Leistung und der Ausprägung der Erkrankung [73]. Zudem wurde untersucht, ob die kognitiven Defizite vermehrt in frühen oder späten Stadien der MS Erkrankung auftreten. Defizite in einigen Bereichen wie Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung zeigten Korrelationen zur Läsionslast im MRT wobei ein eindeutiger Zusammenhang noch nicht abschließend gefunden werden konnte [74,75]. Eine Beteiligung von Hirnstrukturen wie dem Fasciculus uncinatus sowie dem Corpus callosum (Teile der kortiko-kortikalen Schleife) konnte in Bezug auf soziale Kognition und Fatigue nachgewiesen werden [76,77]. Die Beeinträchtigung sozialer Kognition

war invers korreliert zu den Ergebnissen der Probanden in den Untersuchungen zur ToM. Je schlechter die Testergebnisse in sozialer Kognition waren, desto höher war die Läsionslast bzw. das Läsionsvolumen von verschiedenen Hirnstrukturen, u.a. des Corpus callosum [78]. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Atrophie des Corpus callosum und kognitiven Dysfunktionen sowie Fatigue bei MS Patienten nachgewiesen werden [79].

Fatigue und ToM beziehen ihre Pathologien zumindest partiell aus gleichen neuronalen Netzwerken [76]. Da Fatigue zu kognitiven Defiziten führen kann und dabei ähnliche Hirnstrukturen beteiligt sind wie bei sozialkognitiven Defiziten, ist eine Verbindung zwischen Fatigue und gestörter Emotionserkennung bei MS Patienten denkbar. Bislang wurde der Zusammenhang zwischen Fatigue und emotionaler Gesichtserkennung in nur wenigen Studien erforscht [80–82]. Einige Studien zeigten, dass MS Patienten sowohl hohe Depressionswerte, kognitive Defizite und schlechte Testergebnisse in emotionaler Gesichtserkennung aufwiesen [76,82–84]. Mögliche Korrelationen zwischen Kognition und Gesichtserkennung bzw. Stimmungslage werden aktuell diskutiert [76,80–82,84].

## **3.2 Nicht invasive Hirnstimulation: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)**

### **3.2.1 Grundlagen und Funktionsweise**

Bereits in Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die transkranielle Gleichstromstimulation (englisch: Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) das Ruhemembranpotential kortikaler Axone ändern kann, je nach Polarität der Elektroden sowie Ausrichtung der Axone im elektrischen Feld [85,86]. Über eine Gleichspannungsquelle sowie zwei applizierte Elektroden (Anode und Kathode) fließen die Elektronen von der Anode (positiv geladen) zur Kathode (negativ geladen). In Tierversuchen konnte durch anodale Stimulation die Depolarisationsschwelle gesenkt werden, während sie durch kathodale Stimulation angehoben wurde in Richtung einer Hyperpolarisation. Damit erhöhte sich die neuronale Entladungsrate anodal bzw. wurde kathodal gesenkt, wodurch die kortikale Erregbarkeit durch anodale Stimulation gesteigert bzw. durch kathodale Stimulation gesenkt werden konnte [85,87,88].

TDCS unterscheidet sich von anderen nichtinvasiven Hirnstimulationsverfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), indem es nicht zu neuronaler Exzitation durch



Überschreiten der Schwellengrenze für eine Membrandepolarisation kommt, sondern spontane neuronale Netzwerkaktivität durch Bahnung (Fazilitation, long-term-potential) oder Inhibition (long-term-depression) verändert werden kann. Auf neuronaler Ebene kommt es zu einer Veränderung des Ruhemembranpotentials [89–91].

Hierbei spielt die Positionierung der Elektroden eine wichtige Rolle, um die gewünschten Effekte erzielen zu können [48,88]. Je nach Positionierung der Anode oder Kathode kommt es jeweils zur Abnahme oder Zunahme des Ruhemembranpotentials in Richtung einer De- oder Hyperpolarisation [85].

TDCS scheint auch auf Neurotransmitterebene Veränderungen zu erzielen. Magnetresonanztomographie Studien konnten zeigen, dass anodale tDCS lokale Konzentrationen des inhibitorisch wirkenden Neurotransmitters GABA senkt, während kathodale tDCS wiederum Spiegel des exzitatorischen Transmitters Glutamat herabsetzt [92,93]. Verminderte GABA Konzentrationen scheinen mit steigendem Lerneffekt einherzugehen, die durch exzitatorische synaptische Verbindungen eine Langzeitpotenzierung zu bewirken scheinen [94]. Eine Langzeitpotenzierung wiederum kann zu Reorganisationsprozessen in kortikalen Regionen führen, die eine Änderung der Netzwerkprozesse in entfernter gelegenen Hirnanteilen bewirken [95].

Weiterhin moduliert tDCS interkortikale und interspinale Neurone. Anodale tDCS des primär motorischen Kortex reduzierte in einer Studie die intrakortikale Inhibition und steigerte die Bahnung motorischer Neurone nach Stimulation, aber nicht während der Stimulation. Kathodale Stimulation zeigte einen eher entgegengesetzten Effekt. Durch Verschiebungen der intrakortikalen Hemmung und Bahnung konnten Nachwirkungen der tDCS nachgewiesen werden, die wiederum mit Veränderungen von NMDA Rezeptoren zusammenhängen können [89,96].

Stimulationen des motorischen Kortex zeigen Modulationen in kortiko-striatalen und thalamo-kortikalen Netzwerken, die maßgeblich eine Rolle in der Fatigue Symptomatik zu spielen scheinen [48,97–102]. Darunter wurden auch Veränderungen im DLPFC und im posterioren Gyrus cinguli (PCC) festgestellt [103].

Außerdem scheint es Ruhenetzwerke des Gehirns zu beeinflussen und verändern. Die Anwendung von tDCS über dem linken DLPFC moduliert die Ruhekonnektivität in verschiedenen Gehirnanlagen durch Veränderungen funktionaler Konnektivität, die nahe der Stimulationsorte von Anode und Kathode liegen, aber auch in weiter entfernt liegenden Arealen. Diese Effekte

wurden unter anderem im linken und rechten frontal-parietalen Netzwerk und im Default Mode Netzwerk (DMN, Ruhenetzwerk) des Gehirns nachgewiesen [104]. Es wird vermutet, dass das DMN eine Rolle bei verschiedenen kognitiven Funktionen und internalen Prozessen spielt [105]. Ebenso entsteht eine größere Konnektivität zur rechten Hemisphäre [106]. Aufgrund dieser neuromodulatorischen Fähigkeiten könnte die tDCS eine bedeutsame Rolle in der Behandlung der Fatigue einnehmen.

### 3.2.2 Sicherheit und Nebenwirkungen

Zwar kommt es bei der tDCS nicht zur Auslösung von Aktionspotentialen in den Neuronen, somit nicht zur Gefahr eines epileptischen Anfalls, dennoch sollten mögliche Nebenwirkungen sowie Sicherheitsaspekte genau betrachtet werden.

Da durch die Elektroden Strom durchfließt, wenn auch mit niedriger Stromstärke, können hierdurch Hautirritationen entstehen. Die Elektrodenplatzierung sollte nur auf intakter Haut und nicht an geschädigtem Gewebe angebracht werden. Die Elektroden werden in mit Kochsalzlösung getränkte Schwammelektroden gesteckt, durch welche der elektrochemische Effekt an der Hautoberfläche minimiert werden kann. Außerdem zeigt es einen dermatologisch protektiven Effekt und Hautirritationen können verhindert werden [88,107]. Da das Gehirngewebe nicht direkt in Kontakt mit den Elektroden kommt, ist es unwahrscheinlich, dass es zu Hitzeschäden am Gehirngewebe selber kommt [89].

Die Parameter, die wichtig für die Sicherheit der Methode sind, sind weitgehend die Stromstärke und die Gesamtladung, die durch Stärke (A)/Elektrodengröße (cm<sup>2</sup>) [mC/cm<sup>2</sup>] und Stimulationsstärke (A)/Elektrodengröße x totale Stimulationsdauer (s) [C/cm<sup>2</sup>] definiert werden. Studien konnten zeigen, dass eine Stromdichte von über 25 mA/cm<sup>2</sup> und eine minimale Gesamtladung von 216 C/cm<sup>2</sup> nötig sind um Hirngewebeschäden hervorzurufen [108,109]. In tDCS Protokollen wird eine maximale Stromdichte von ca. 0.002857 mA/cm<sup>2</sup> verwendet, die einen Bruchteil dessen darstellt, der schädlich wäre [90].



Abbildung 1, tDCS Gerät mit Elektroden, Quelle: [https://www.neurocaregroup.com/dc\\_stimulator\\_plus.html](https://www.neurocaregroup.com/dc_stimulator_plus.html) (zuletzt abgerufen am 13.01.21)

Zudem stellt tDCS eine sehr sichere Methode mit geringen Nebenwirkungen dar. Zu den bisher berichteten gehören gelegentliches Jucken oder Kribbeln der Kopfhaut und Kopfschmerzen [110–112].

### 3.2.3 TDCS und dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)

Es gibt erst wenige Studien, die die tDCS Effekte auf Fatigue untersucht haben. Vor allem der motorische Kortex sowie der visuelle Kortex wurden anfangs untersucht [90]. Insbesondere eine Stimulation des motorischen Kortex scheint die zerebrale Erregbarkeit zu steigern und somit mögliche Langzeitpotenzierungseffekte zu generieren [88].

Die erste Studie diesbezüglich stammt von Ferrucci et al., in der MS Patienten tDCS über beide motorischen Kortizes (C3 und C4, Elektrodenposition anhand des internationalen 10-20-Elektroden-system) jeweils als aktive und Placebo Stimulation erhielten. Bei zwei Drittel der Patienten besserte sich die Fatigue signifikant, unter Placebo Stimulation trat keine Besserung auf. Vor allem jüngere und weniger kranke Patienten zeigten einen Benefit durch die Stimulation. Eine mögliche Ursache könnte die Verminderung der Neuroplastizität darstellen, die im höheren Lebensalter und mit längerer Krankheitsdauer auftritt [48,113]. In einer weiteren Arbeit wurden jeweils 5 aktive und Placebo Stimulationen (anodale tDCS) über dem linken DLPFC (F3, Elektrodenposition anhand des 10-20-Elektroden-system) mit einer Stromstärke von 1 mA appliziert. Zwar verbesserte sich die Fatigue sowohl bei aktiver als auch nach Placebo Stimulation, was aber an Überlappungseffekten der jeweiligen Blöcke liegen kann. Dennoch reagierte eine der Untergruppen mit hoher Läsionslast bei der präfrontalen Stimulation positiv bezüglich der subjektiv empfundenen Fatigue [48,114]. Chalah et al. konnte in einer cross-over Studie zwischen rechts posterior-parietaler Stimulation mit jeweils 5 Stimulationen (Stromstärke 2 mA) und links präfrontaler Stimulation nachweisen, dass nur die aktive präfrontale Stimulation die Fatigue Scores senkte und damit zu einer Besserung führte. Aufmerksamkeit, die hier

ebenso gemessen wurde, konnte sowohl bei aktiv als auch Schein-Stimulation nicht verbessert werden, ebenso wenig das Schmerzempfinden [48,115].

Eine Stimulation des DLPFC scheint in mehreren Studien (siehe Tabelle 1) zu einer Besserung der Fatigue zu führen, da Fatigue eine Korrelation zu kortikalen Netzwerken/Netzwerkschleifen (kortiko-striatale und thalamo-kortikale Netzwerke) aufweist. Eine Verstärkung der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife sowie kortiko-kortikaler Bahnen nach Stimulation sowie eine veränderte Neuroplastizität können der Auslöser dafür sein. Ebenso scheinen häufigere Stimulationen sowie eine höhere Stromstärke (z.B. 2 mA) einen größeren Effekt auf die Fatigue auszuüben [48].

Autor (Jahr)	Studiendesign	Teilnehmeranzahl/ MS Typ	Stimulationsort/ Referenzelektrode	Ergebnisse
<b>Ayache et al. (2016)</b> [116]	Anodale/Placebo tDCS, 2 mA, 20 min, 3 Behandlungen/doppelblind, crossover	16/ RRMS, SPMS, PPMS	Linker DLPFC/ rechts frontal	Aktive und Plazebostimulation bei Fatigue: kein Unterschied
<b>Ayache et al. (2017)</b> [117]	Fallbericht, anodale tDCS, 2 mA, 20 min, 15 Behandlungen	1/ RRMS	Linker DLPFC/ rechts frontal	Nach Stimulation: Fatigue Verbesserung über 3 Wochen
<b>Cancelli et al. (2017)</b> [118]	Anodale/Placebo tDCS, 1,5 mA, 15 min, 5 Behandlungen/doppelblind, crossover	10/ RRMS	S1 bilateral/ okzipital	Aktive und Plazebostimulation: Deutliche Fatigue Verbesserung, aber signifikanter Unterschied zwischen beiden
<b>Chalah et al. (2017)</b> [119]	Fallbericht, anodale tDCS, 2 mA, 20 min, 14 Behandlungen	1/ RRMS	Linker DLPFC/ rechts frontal	Verbesserung von Fatigue, Affekt und Alexithymie
<b>Chalah et al. (2017)</b> [115]	Anodale/Placebo tDCS, 2 mA, 20 min, 5 Behandlungen/doppelblind, crossover	10 RRMS/ SPMS	Linker DLPFC bzw. rechter PPC/ rechts supraorbital bzw. zentral	Nur aktive DLPFC Stimulation: Fatigue Verbesserung, keine Veränderung von Aufmerksamkeit durch aktive oder Plazebobehandlung
<b>Charvet et al. (2017)</b> [120]	Anodale/Placebo tDCS, 1,5-2 mA, 15-20 Behandlungen/ open-label und doppelblind	15 bzw. 25/ alle Typen	Linker DLPFC/ rechter DLPFC	Open-label Studie: Mäßige Reduktion der Fatigue, signifikante Fatigue Reduktion in aktive Gruppe der doppelblinden Studie
<b>Clayton et al. (2018)</b> [121]	Fallbericht, anodale tDCS, 2mA, 20min, 40 Behandlungen	1/ SPMS	Linker DLPFC/ ohne Angabe	Deutliche Verbesserung affektive und kognitive Tests
<b>Ferrucci et al. (2014)</b> [113]	Anodale/ Placebo tDCS, 1,5mA, 15 min, 5 Behandlungen/doppelblind, crossover	25/ RRMS, SPMS	C3 und C4/ rechter M. deltoideus	1/3 Non-Responder und 2/3 Responder nach aktiver tDCS, keine Änderung nach Placebo
<b>Hanken et al. (2016)</b> [122]	Anodale/Placebo tDCS, 1,5 mA, 20 min, 1 Behandlung/doppelblind	46/ RRMS, SPMS	Rechts parietal/ links frontal	Anodale Stimulation: Reaktionszeit Reduktion während Vigilanztest

<b>Saiote et al. (2014)[114]</b>	Anodale/ Placebo tDCS, 1 mA, 20 min, 5 Behandlungen/doppelblind, crossover	13/ RRMS	Linker DLPFC/ rechts frontal	Keine Unterschiede zwischen aktiver und Placebo-tDCS in Verbesserung von Fatigue und Depression
<b>Tecchio et al. (2014)[123]</b>	Anodale/Placebo tDCS, 1,5 mA, 15 min, 5 Behandlungen/doppelblind, crossover	10/ RRMS, SPMS, PPMS	S1/ okzipital	Nach aktiver tDCS: Verbesserung um bis zu 26%, 2 Monate anhaltend
<b>Tecchio et al. (2015)[124]</b>	Anodale/Placebo tDCS, 1,5 mA, 15 min, 5 Behandlungen/doppelblind, crossover	21/ RRMS	S1 bzw. sensomotor. Handareal/ unter Kinn bzw. okzipital	27% Fatigue Verbesserung nach aktiver S1-Stimulation, nicht nach Stimulation des Handareals

Tabelle 1, Studien zum Einsatz von tDCS bei Fatigue, modifiziert nach [C. Grigorescu et. al. „Neue Therapieoption transkranielle Gleichstromstimulation?“ DNP-Der Neurologe&Psychiater 2018, 19 (4)], tDCS = transcranial direct current stimulation; RRMS = schubförmig verlaufende MS; SPMS = sekundär progressive MS; PPMS = primär progressive MS; M1 = primär-motorischer Kortex; S1 = primär-somatosensorischer Kortex; PPC = posteriorer parietaler Kortex,

### 3.3 Fragestellung

Diese Promotionsarbeit untersucht den Effekt von tDCS auf Fatigue und Kognition bei MS Patienten. Ziel dieser Arbeit ist es weiterführende Ergebnisse in Bezug auf eine Verbesserung der Fatigue sowie kognitiver Dysfunktionen in MS Patienten zu gewinnen und damit weitere Einblicke in die Behandlungsoption der Fatigue mittels tDCS zu schaffen. Diese Studie setzt sich aus den zwei folgenden Arbeiten zusammen, in denen jeweils die Endresultate unterschiedlicher Fragestellungen ausgewertet und interpretiert wurden.

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 75 Jahre, Rechtshänder, mit einer anhand der McDonald Kriterien (überarbeitete McDonald Kriterien 2017) definierten MS Diagnose und niedrigem Expanded Disability Status Scale Score (EDSS, <6,5). Der EDSS ist ein Bewertungsinstrument, das den Grad der körperlichen und geistigen Beeinträchtigung durch die MS Erkrankung wiedergibt. Ein stabiles Therapieregime (> 1 Monat) sowie keine MS Schübe in den letzten 2 Monaten stellten weitere Einschlusskriterien dar. Fatigue wurde anhand des Fatigue Severity Score (FSS) gemessen und sollte seit mindestens 6 Monaten bestehen. Der Inhalt der Items bezieht sich primär auf die Charakteristika der Fatigue und bemisst weitgehend die körperlichen Aspekte der Fatigue [125]. Es war kein fester FSS Wert für den Einschluss der Studie festgesetzt, sodass eine möglichst hohe Variabilität an Patienten mit unterschiedlicher Fatigue Ausprägung eingeschlossen werden konnte. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt und steht im Einklang mit den Grundsätzen der Helsinki Deklaration. Sie ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00012766). Alle Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben. Die Teilnahme konnte jederzeit grundlos widerrufen werden.

Die erste Arbeit „Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study“ wurde im März 2020 in dem Journal of Neural Transmission des Springer-Verlages publiziert. Elf Patienten mit MS Fatigue erhielten in einem cross-over Design zwei Blöcke mit jeweils fünftägiger aktiver und Placebo Stimulation über dem DLPFC und einem washout Intervall von drei Wochen. An Tag 1 und 5 der Blöcke sowie eine Woche darauf erfolgte die Datenerhebung. Die klinischen und demographischen Daten der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 der Publikation zu entnehmen. Eine Besserung der Fatigue konnte an Tag 5 nach aktiver Stimulation nachgewiesen werden mit anhaltendem Effekt von mindestens einer Woche. Interessanterweise zeigten sich statistisch signifikante tDCS Effekte in Bezug auf den MFIS und nicht auf den FSS, die sich darin unterscheiden, dass der MFIS abgesehen von der körperlichen auch eine psychosoziale und kognitive Komponente der Fatigue erfasst. Es kam ebenfalls zu einer verspätet einsetzenden Verbesserung der angstbesetzten Symptomatik ohne Reduktion depressiver Symptome [1].

In der zweiten Publikation „Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention and Social Cognition in Multiple Sclerosis“ wurde der Effekt der tDCS auf Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und soziale Kognition bei MS Patienten untersucht. Diese Arbeit wurde im September 2020 in dem Journal Frontiers in Neurology veröffentlicht. Auch hier wurden elf MS Patienten mit Fatigue mit zwei Blöcken (aktive bifrontale tDCS und Placebo Stimulation über dem DLPFC) behandelt. Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeit wurden mittels N-Back und Symbol Digit Modalities Test an Tag 1 und 5 beider Blöcke und 1 Woche danach untersucht. Soziale Kognition wurde zur Baseline und 1 Woche nach jedem Block anhand des Faux Pas und Eyes Test gemessen. Eine graphische Darstellung des tDCS Setups wird in Publikation 2 gezeigt. Placebo Stimulation zeigte eine Verbesserung der Treffsicherheit im 1-Back Test, nicht aber aktive Stimulation. In Bezug auf soziale Kognition konnten keine signifikanten tDCS Effekte nachgewiesen werden [2].

Da es erst wenige Studien über den Einfluss der tDCS auf MS Symptome gibt und es sich hier um Pilotstudien handelt, sind weiterführende Erkenntnisse der tDCS Wirkung auf Fatigue sowie kognitive Symptome notwendig, um zum einen die Pathophysiologie der MS Fatigue und Kognition näher zu begreifen und zum anderen damit eine mögliche Behandlungsoption durch tDCS zu schaffen. Vor allem mögliche positive Effekte auf die kognitive und psychosoziale Domäne der Fatigue sind von besonderem Interesse, da bereits in einer dieser Arbeiten

statistisch signifikante Ergebnisse mittels des MFIS erzielt werden konnten, der diese Domänen abdeckt. Die Abgrenzung der Fatigue zur Depression sollte ferner bereits bei Studieneinschluss z.B. mittels Fragebögen erfolgen, um die tDCS Effekte gezielt auf Fatigue näher untersuchen zu können. Weiterhin könnte eine manifeste Depression auch als Einschlusskriterium fungieren, sodass mögliche Zusammenhänge oder eine mögliche gegenseitige Beeinflussung der Fatigue und Depression eruiert werden kann. Hiermit könnten Symptome, die zu einer starken Beeinträchtigung des täglichen Lebens vermindert werden und damit den Patienten deutlich mehr Lebensqualität wiedergegeben werden. Weitere Forschung ist für ein näheres Verständnis dieser komplexen Erkrankung zwingend erforderlich.

### 3.4 Eigenanteil

Eine geteilte Erstautorenschaft kam in der ersten Publikation aufgrund der gleichwertigen Zusammenarbeit mit PhD Dr. med. Moussa A. Chalah zustande. Aufgrund des gemeinsamen Forschungsgebietes der tDCS Wirkung auf MS Fatigue kam es in der Arbeit zu gleichen Teilbeiträgen. Die Doktorandin Christina Maria Grigorescu führte die vollständige Datenerhebung und statistische Auswertung der Ergebnisse durch. Dies bedeutet die Patientenrekrutierung, die Durchführung aller klinischen Tests (insbesondere der neurokognitiven Tests) an den Probanden sowie die Anwendung der tDCS/Placebo Stimulation wurde allein durch die Doktorandin ausgeführt. Das Manuskript wurde in Zusammenarbeit mit PhD M.D. Moussa A. Chalah verfasst. Christina M. Grigorescu verfasste die Einleitung, Material/Methodik und überwiegenden Ergebnis und Diskussion Teil, während Herr Moussa A. Chalah seinen Beitrag zum Ergebnis und Diskussion Teil leistete. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit beider Autoren. Für die zweite Publikation übernahm Christina M. Grigorescu ebenfalls die Rekrutierung der Patienten sowie die vollständige Datenerhebung der klinischen Studie. Ebenso wurden die Bereiche Einführung, Material/Methodik sowie die statistische Auswertung und Teile der Ergebnisse und Diskussion selbstständig verfasst, sodass sich auch hier eine geteilte Erstautorenschaft mit PhD Dr. med. Moussa A. Chalah ergab.

## **4 Publikationen**

### **4.1 Publikation: Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study**

DOI: [10.1007/s00702-020-02166-2](https://doi.org/10.1007/s00702-020-02166-2)

### **4.2 Publikation: Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention, and Social Cognition in Multiple Sclerosis**

DOI: [10.3389/fneur.2020.545377](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.545377)



## 5 Literaturverzeichnis

1. Chalah MA, Grigorescu C, Padberg F, Kümpfel T, Palm U, Ayache SS. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis : a randomized sham - controlled study. *J Neural Transm* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02166-2>
2. Grigorescu C, Chalah MA, Lefaucheur J-P, Kümpfel T, Padberg F, Ayache SS, Palm U. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Information Processing Speed, Working Memory, Attention and Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:1143.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9648):1502–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
4. Raffel J, Wakerley B, Nicholas R. Multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;44(9):537–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303916301086>
5. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg DA, Uibel S. Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Prakt Arbeitsmedizin*. 2009;17(December 2013):12–8.
6. Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *J Inflamm Res* [Internet]. 2018 Jun 7;11:253–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922081>
7. Ayache SS, Chalah M. The place of transcranial direct current stimulation in the management of multiple sclerosis-related symptoms. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8 6:411–22.
8. Miller DM. Fatigue and Multiple Sclerosis. *Paralyzed Veterans Assoc* [Internet]. 1998; Available from: <http://www.pva.org/site/c.ajlR9NjLcJ2E/b.6357755/apps/s/content.asp?ct=8825393>
9. Zwartz MJ, Bleijenberg G, van Engelen BGM. Clinical neurophysiology of fatigue. Vol. 119, *Clinical Neurophysiology*. 2008. p. 2–10.
10. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 1988 Apr [cited 2018 Jan 21];45(4):435–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3355400>
11. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):2–3.
12. Lerdal A, Moum T, Celius EG. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2003;9:509–14.
13. Romani A, Cosi V, Neurofisiopatologia S, Evocati LP, Mondino INC, Mondino C, Neurologiche S. Fatigue in multiple sclerosis : multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult Scler*. 2004;10(February):462–8.
14. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;(21):9–14.

15. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* [Internet]. 1994;121(12):953–9. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=7978722&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/6EF2DB8E-9973-495E-9929-D0832D690E01>
16. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Créange A, Lefaucheur J-P, Ayache SS. Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2015;9(November):1–15. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fncel.2015.00460/abstract>
17. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, Stengel LM, Ekes R, Kinkel PR. Fatigue\_in\_multiple\_sclerosis\_Cross-sectional\_correlation\_with\_brain\_MRI\_f [Internet]. Vol. 53, *Neurology*. 1999 [cited 2018 Jan 21]. p. 1151–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10496289>
18. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka K V. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* [Internet]. 2002;8(February):523–6. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/8/6/523.short>
19. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*. 1995;
20. Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology*. 1996;
21. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* [Internet]. 2000;6(February):181–5. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=108140252&site=ehost-live>
22. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler J*. 2000;6(2):131–6.
23. Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* [Internet]. 2000;6(2):124–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10773859>
24. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* [Internet]. 2010;33(8):1061–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2910465&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2006 Jan 17;77(1):34–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117393/>

26. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka K V, Rieckmann P. C yto kine mRNA expression in patients w ith multiple sclero sis and fatigue. *Mult Scler.* 2004;13:165–70.
27. Tellez N, Comabella M, Julia E, Rio J, Tintore M, Brieva L, Nos C, Montalban X. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. *Mult Scler.* 2006;12(4):487–94.
28. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 2005;62(2):277–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710856>
29. Fassbender K, Schmidt R, Mößner R, Kischka U, Kühnen J, Schwarte A, Hennerici M. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: Association with cerebral inflammation. *Arch Neurol.* 1998;55:66–72.
30. Heesen C, Gold SM, Raji A, Wiedemann K, Schulz KH. Cognitive impairment correlates with hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysregulation in multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;
31. Akcali A, Zengin F, Aksoy SN, Zengin O. Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Mult Scler Relat Disord.* 2017;15(February):37–41.
32. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and Side Effects of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2014;6:JCNSD.S14049.
33. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, Gigli GL, Fratticci L, Merlino G, Terzano G, Granella F, Parrino L, Silvestri R, Aricò I, Dattola V, Russo G, Luongo C, Cicolin A, Tribolo A, Cavalla P, Savarese M, Trojano M, Ottaviano S, Cirignotta F, Simioni V, Salvi F, Mondino F, Perla F, Chinaglia G, Zuliani C, Cesnik E, Granieri E, Placidi F, Palmieri MG, Manni R, Terzaghi M, Bergamaschi R, Rocchi R, Ulivelli M, Bartalini S, Ferri R, Lo Fermo S, Ubiali E, Viscardi M, Rottoli M, Nobili L, Protti A, Ferrillo F, Allena M, Mancardi G, Guarnieri B, Londrillo F. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep.* 2008;31(7):944–52.
34. Nociti V, Losavio FA, Gnoni V, Losurdo A, Testani E, Vollono C, Frisullo G, Brunetti V, Mirabella M, Della Marca G. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;372:387–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.040>
35. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2005;112(6):463–8. Available from: <http://https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00624.x>
36. Depression M, Ph D, Price RP. Characterization of in Multiple Patients. 1996;8(3).
37. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;47(2):139–71. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987705316303847>

38. Scatton B, Cheramy A, Besson MJ, Glowinski J. Increased synthesis and release of dopamine in the striatum of the rat after amantadine treatment. *Eur J Pharmacol.* 1970;13(1):131–3.
39. Papeschi R. Amantadine may stimulate dopamine and noradrenaline receptors. *Neuropharmacology.* 1974;13(1):77–84.
40. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 1985;12(3):251–4. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/3902184>
41. Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovitch A, Murphy WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* [Internet]. 1997;49:444–51. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed4&NEWS=N&AN=1997265449>
42. Clinic L. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* [Internet]. 2000;54(5):1166–75. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.54.5.1166>
43. Sciences H. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neurol* 1998; 43:88. 1998;88–97.
44. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil((R))) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(2):179–83.
45. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001;248(4):174–9.
46. Weinshenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, A. Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 1992 Aug 1;42(8):1468 LP – 1468. Available from: <http://n.neurology.org/content/42/8/1468.abstract>
47. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 1995 Nov 1;45(11):1956 LP – 1961. Available from: <http://n.neurology.org/content/45/11/1956.abstract>
48. Ayache SS, Chalah MA, Kümpfel T, Padberg F, Lefaucheur JP, Palm U. Fatigue bei Multipler Sklerose: Neuronale Korrelate und Möglichkeiten nicht-invasiver Hirnstimulation mit tDCS. *Fortschritte der Neurol Psychiatr.* 2017;85(5):260–9.
49. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, Gallo P. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2010;16(10):1220–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458510376405>
50. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional

- Magnetic Resonance Imaging Correlates of Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* [Internet]. 2002;15(3):559–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811901910110>
51. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, Pech L, Pajkert A, Pfüller C, Wuerfel J, Ploner C, Paul F, Brandt A. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler J* [Internet]. 2015;21(7):925–34. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514555784>
  52. Engström M, Flensner G, Landtblom A, Ek A, Karlsson T. Thalamo-striato-cortical determinants to fatigue in multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2013;3(6):715–28.
  53. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmann A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radii EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: A <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* [Internet]. 1997;48(6):1566–71. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.48.6.1566>
  54. Pardini M, Bonzano L, Mancardi GL, Roccatagliata L. Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. Vol. 124, *Behavioral Neuroscience*. Roccatagliata, Luca: Department of Neurosciences, Ophthalmology and Genetics (DINO), University of Genoa, Via De Toni, Genoa, Italy, 5 16132, [Iroccatagliata@neurologia.unige.it](mailto:Iroccatagliata@neurologia.unige.it): American Psychological Association; 2010. p. 329–36.
  55. Specogna I, Casagrande F, Lorusso A, Catalan M, Gorian A, Zugna L, Longo R, Zorzon M, Naccarato M, Pizzolato G, Ukmar M, Cova MA. Functional MRI during the execution of a motor task in patients with multiple sclerosis and fatigue RM-f durante un compito motorio in pazienti con sclerosi multipla e fatica. *La Radiol medica.* 2012;117:1398–407.
  56. Kraemer M, Herold M, Uekermann J, Kis B, Wiltfang J, Daum I, Dziobek I, Berlit P, Diehl RR, Abdel-Hamid M. Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2013;115(7):1016–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.027>
  57. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci.* 2006;245(1–2):41–6.
  58. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2003;16(3):283–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12858063>
  59. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(3):302–417. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9)
  60. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008;7(12):1139–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)

61. Cotter J, Firth J, Enzinger C, Kontopantelis E, Yung AR, Elliott R, Drake RJ. Social cognition in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2016;87(16):1727–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27655736><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5085073><http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000003236>
62. Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, Luchetta T, Unverzagt F. Memory Dysfunction in Multiple Sclerosis: Its Relation to Working Memory, Semantic Encoding, and Implicit Learning. *Neuropsychology*. 1993;
63. Guimaraes J, Sá MJ. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2012;MAY(May):1–8.
64. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22(5):686–701.
65. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J, Gizewski ER, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain Res*. 2007;1151:150–60.
66. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, Kring AM, Park S, Silverstein SM, Heinssen R. Social cognition in schizophrenia: An NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1211–20.
67. Chalah MA, Kouv P, Lefaucheur JP, Hodel J, Créange A, Ayache SS. Theory of mind in multiple sclerosis: A neuropsychological and MRI study. *Neurosci Lett* [Internet]. 2017;658(July):108–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.055>
68. Batista S, Alves C, d’Almeida OC, Afonso A, Félix-Morais R, Pereira J, Macário C, Sousa L, Castelo-Branco M, Santana I, Cunha L. Disconnection as a mechanism for social cognition impairment in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2017 Jul 4;89(1):38 LP – 45. Available from: <http://n.neurology.org/content/89/1/38.abstract>
69. Poletti M, Enrici I, Adenzato M. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2012;36(9):2147–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>
70. Green MF, Horan WP. Social Cognition in Schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci* [Internet]. 2010;19(4):243–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0963721410377600>
71. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: A double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*. 2009;132(3):617–27.
72. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* [Internet]. 2002;9(5):497–502. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12220381>

- 
73. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Brescia Morra V, Lo Fermo S, Picconi O, Luccichenti G. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* [Internet]. 2009;15(7):779–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542262>
74. Deloire MSA. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005;76(4):519–26. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2004.045872>
75. Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler J* [Internet]. 2006;12(6):760–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458506070924>
76. Ayache SS, Chalah MA, Kuempfel T, Padberg F, Lefaucheur J-P, Palm U. Emotionserkennung, Theory of Mind und Empathie bei Multipler Sklerose. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2017;85(11):663–74.
77. Mike A, Strammer E, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Hajnal A, Sandor J, Banati M, Illes E, Zaitsev A, Herold R, Guttmann CRG, Illes Z. Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: A structural MRI study. *PLoS One*. 2013;
78. Mike A, Strammer E, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Hajnal A, Sandor J, Banati M, Illes E, Zaitsev A, Herold R, Guttmann CRG, Illes Z. Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: A structural MRI study. *PLoS One*. 2013;8(12).
79. Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, Sprenger T, Kuhle J, Calabrese P, Radü EW, Kappos L, Gass A. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J* [Internet]. 2014;20(3):356–64. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458513496880>
80. Berneiser J, Wendt J, Grothe M, Kessler C, Hamm AO, Dressel A. Impaired recognition of emotional facial expressions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2014;3(4):482–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2014.02.001>
81. Cecchetto C, Aiello M, D'Amico D, Cutuli D, Cargnelutti D, Eleopra R, Rumiati RI. Facial and bodily emotion recognition in multiple sclerosis: The role of alexithymia and other characteristics of the disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(10):1004–14.
82. Henry A, Tourbah A, Chaunu MP, Rumbach L, Montreuil M, Bakchine S. Social cognition impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(6):1122–31.
83. Phillips LH, Henry JD, Scott C, Summers F, Whyte M, Cook M. Specific impairments of emotion perception in multiple sclerosis. Vol. 25, *Neuropsychology*. Phillips, Louise H.: School of Psychology, College of Life Sciences and Medicine, University of Aberdeen,

- Aberdeen, Scotland, AB24 2UB, louise.phillips@abdn.ac.uk: American Psychological Association; 2011. p. 131–6.
84. Prochnow D, Donell J, Schäfer R, Jörgens S, Hartung HP, Franz M, Seitz RJ. Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(9):1683–8.
85. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During Polarization of Motor Cortex. *Neurophysiol*. 1965;28(1):166–85.
86. Lefaucheur J-P. Une base de données complète des études cliniques utilisant la tDCS (2005–2016). *Neurophysiol Clin* [Internet]. 2016;46(6):319–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>
87. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* [Internet]. 1962;5(6):436–52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014488662900560>
88. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(3):633–9.
89. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul* [Internet]. 2012;5(3):175–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
90. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Irccs F, Maggiore O. Transcranial direct current stimulation : State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008;1:206–23.
91. Priori A, Hallett M, Rothwell JC, Neurologiche S. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation ? *Brain Stimul* [Internet]. 2009;2(4):241–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2009.02.004>
92. Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, Gasparovic C. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: A <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* [Internet]. 2011;500(1):67–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.244>
93. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O’Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *J Neurosci* [Internet]. 2009;29(16):5202–6. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>
94. Jacobs K, Donoghue J. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* (80- ) [Internet]. 1991;251(4996):944–7. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.2000496>
95. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* [Internet]. 1994;71(6):2543–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931533>



- 
96. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Paulus W. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Physiol Soc.* 2005;1:291–303.
  97. Polanía R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(8):1236–49.
  98. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(10):2499–508.
  99. Sehm B, Schafer A, Kipping J, Margulies D, Conde V, Taubert M, Villringer A, Ragert P. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol* [Internet]. 2012;108(12):3253–63. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00606.2012>
  100. Lindenberg R, Nachtigall L, Meinzer M, Sieg MM, Floel A. Differential Effects of Dual and Unihemispheric Motor Cortex Stimulation in Older Adults. *J Neurosci* [Internet]. 2013;33(21):9176–83. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0055-13.2013>
  101. Amadi U, Ilie A, Johansen-Berg H, Stagg CJ. Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *Neuroimage* [Internet]. 2014;88:155–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.037>
  102. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Reorganizing the intrinsic functional architecture of the human primary motor cortex during rest with non-invasive cortical stimulation. *PLoS One.* 2012;7(1).
  103. Polanía R, Paulus W, Antal A, Nitsche MA. NeuroImage Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain : A transcranial direct current stimulation study. *Neuroimage* [Internet]. 2011;54(3):2287–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.085>
  104. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, Brunelin J, Moller H-J, Reiser M, Padberg F. Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *J Neurosci* [Internet]. 2011;31(43):15284–93. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011>
  105. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : Relation to a default mode of brain function. *PNAS.* 2001;98(15):4259–64.
  106. Park C, Chang WH, Park J-Y, Shin Y-I, Kim ST, Kim Y-H. Transcranial direct current stimulation increases resting state interhemispheric connectivity. *Neurosci Lett* [Internet]. 2013;539:7–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394013001031>
  107. Palm U, Feichtner KB, Hasan A, Gauglitz G, Langguth B, Nitsche MA, Keeser D, Padberg F. The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS) [Internet]. Vol. 7, *Brain Stimulation*. Elsevier; 2014. p. 762–

4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.006>
108. Yuen TGH, Agnew WF, Bullara LA, Jacques S, McCreery DB. Histological Evaluation of Neural Damage from Electrical Stimulation: Considerations for the Selection Parameters for Clinical Application. *Neurosurgery*. 1981;9(3):292–9.
109. Rush S, Driscoll DA. Current Distribution in the Brain From Surface Electrodes. *Anesth Analg*. 1967;47(6):717–23.
110. Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur J-P. Non-invasive Brain Stimulation Therapy in Multiple Sclerosis: A Review of tDCS, rTMS and ECT Results. *Brain Stimul* [Internet]. 2014;7(6):849–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X14003258>
111. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011;14(8):1133–45. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145710001690>
112. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, Brunoni AR, Charvet L, Fregni F, Fritsch B, Gillick B, Hamilton RH, Hampstead BM, Jankord R, Kirton A, Knotkova H, Liebetanz D, Liu A, Loo C, Nitsche MA, Reis J, Richardson JD, Rotenberg A, Turkeltaub PE, Woods AJ. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* [Internet]. 2016;9(5):641–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
113. Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, Bocci T, Ciocca M, Tomasini E, De Riz M, Scarpini E, Priori A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(1):121–7.
114. Saiote C, Goldschmidt T, Timäus C, Steenwijk MD, Opitz A, Antal A, Paulus W, Nitsche MA. Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(3):423–36.
115. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;372:131–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.015>
116. Ayache SS, Palm U, Chalah MA, Al-Ani T, Brigno A, Abdellaoui M, Dimitri D, Sorel M, Créange A, Lefaucheur JP. Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. *Front Neurosci*. 2016;10(APR):1–12.
117. Ayache SS, Lefaucheur JP, Chalah MA. Long term effects of prefrontal tDCS on multiple sclerosis fatigue: A case study. *Brain Stimul* [Internet]. 2017;10(5):1001–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.004>
118. Cancelli A, Cottone C, Giordani A, Migliore S, Lupoi D, Porcaro C, Mirabella M, Rossini PM, Filippi MM TF. Personalized bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;
119. Chalah MA, Lefaucheur JP, Ayache SS. Long-term effects of tDCS on fatigue, mood and

- cognition in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(11):2179–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.004>
120. Charvet L, Shaw M. Procedures and results using a remotely-supervised protocol for at-home access to tDCS in multiple sclerosis. *Brain Stimul* [Internet]. 2017;10(2):422–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1730253X>
  121. Clayton AM, Howard J, Dobbs B, Shaw MT, Charvet LE. Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation after ECT Improves Mood and Cognition in a Patient with Multiple Sclerosis: A Case Study. *Journal of ECT*. 2018.
  122. Hanken K, Bosse M, Möhrke K, Eling P, Kastrup A, Antal A, Hildebrandt H. Counteracting fatigue in multiple sclerosis with right parietal anodal transcranial direct current stimulation. *Front Neurol*. 2016;7(SEP):1–12.
  123. Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Zito G, Pasqualetti P, Ghazaryan A, Rossini PM, Filippi MM. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *J Neurol*. 2014;261:1552–8.
  124. Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Ferrucci R, Vergari M, Zito G, Pasqualetti P, Filippi MM, Ghazaryan A, Lupoi D, Smits FM, Giordani A, Migliore S, Porcaro C, Salustri C, Rossini PM, Priori A. Brain plasticity effects of neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Front Neurol*. 2015;6(JUL):1–8.
  125. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....	13
------------------	----

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	14-15
----------------	-------

## 8 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinen großen Dank Herrn PD. Dr. med. Ulrich Palm aussprechen, zum einen für eine wunderbare Betreuung und zum anderen für sein unermüdliches Engagement und stete Unterstützung. Ich hätte mir keinen besseren Mentor vorstellen können, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mich auf den Geschmack der wissenschaftlichen Arbeit brachte. Vielen Dank für die tolle Zeit und Hingabe!

Ich möchte mich außerdem bei Herrn Prof. Dr. med. P. Falkai bedanken, der eine Promotion an diesem Institut möglich machte. Zudem möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. med. Tania Kümpfel bedanken, die mir die Patienten aus der Neuroimmunologischen Ambulanz zur Verfügung stellte. Besonderer Dank gilt auch den Patienten, die diese Studien überhaupt ermöglicht haben und mir gezeigt haben, wie vielfältig diese Erkrankung sein kann und mit was ein MS-Patient tagtäglich zu kämpfen hat.

Mein weiterer Dank gilt allen Ko-Autoren der Publikationen, insbesondere PhD M.D. Moussa A. Chalah und PhD M.D. Samar S. Ayache für deren gute Zusammenarbeit in diesen Arbeiten.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Freunden und insbesondere meinem Partner für die stetige, vor allem mentale, Unterstützung in dieser Lebenslage.

Zuallerletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken für die nicht endende Unterstützung, Geduld, Liebe und Vertrauen, die mir entgegengebracht wurden. Ohne euren Rückhalt wäre Vieles nicht möglich gewesen und ich kann mich dafür nicht genug bedanken!