

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor : Professor Dr. med. Reiner Benecke

Hirnsonografische Befunde bei Multipler Sklerose und ihre Korrelation mit der klinischen Symptomatik und der weiteren Krankheitsprogression

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock



vorgelegt von

Sebastian Horowski, geboren in Berlin

aus 12157 Berlin,

Rostock, 2009

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Professor Dr. med. Uwe Walter,
Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie

2. Gutachter: Professor Dr. med. Karlheinz Hauenstein,
Universität Rostock, Zentrum für Radiologie

3. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Mathias Mäurer,
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Klinik für Neurologie

Datum der öffentlichen Dissertation: 10.11.2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 Einleitung und Problemstellung.....	9
1.1 Allgemeine Einleitung	9
1.2 Multiple Sklerose.....	10
1.2.1 Geschichte und histoanatomische Befunde	10
1.2.2 Klinische Symptomatik und Verlaufsformen	11
1.2.3 Epidemiologie.....	13
1.2.4 Diagnosekriterien und Prognose.....	14
1.2.5 Vorstellungen zur Pathogenese.....	17
1.3 Hirnsonografie	18
1.3.1 Geschichte des Ultraschalls	18
1.3.2 Technische Grundlagen	18
1.3.3 Warum Hirnsonografie?	19
1.3.4 Befunde der Hirnsonografie bei neurodegenerativen Erkrankungen mit Eisen- und Kupferakkumulation im Gehirn	20
1.3.4.1 Morbus Parkinson.....	20
1.3.4.2 Morbus Huntington.....	21
1.3.4.3 Dystonie.....	21
1.3.4.4 Morbus Wilson	22
1.4 Multiple Sklerose und Eisenakkumulation.....	23
1.4.1 Eisengehalt verschiedener Hirnstrukturen bei Gesunden und bei Multipler Sklerose	23
1.4.2 MR-tomografische Korrelate einer Eisenakkumulation im Gehirn von MS-Patienten	24
1.5 Problemstellung	25

2	Patienten und Methoden	26
2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	26
2.2	Zusammensetzung der Kontrollgruppe.....	27
2.3	Klinische Testbatterien	27
2.3.1	Beurteilung der globalen Krankheitsschwere	27
2.3.1.1	Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	27
2.3.1.2	Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC)	28
2.3.2	Neuropsychologische Beurteilung.....	28
2.3.2.1	Depression	28
2.3.2.2	Fatigue	29
2.3.3	Beurteilung exekutiver Funktionen	29
2.3.3.1	Faces Symbol Test (FST)	29
2.3.3.2	Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).....	29
2.3.4	Beurteilung motorischer Funktionen	30
2.3.4.1	Parkinsonoide Symptomatik	30
2.3.4.2	Spastik.....	30
2.3.4.3	Dystonie	30
2.3.4.4	Gehfähigkeit.....	31
2.3.4.5	Feinmotorik.....	31
2.3.5	Beurteilung autonomer Funktionen	31
2.4	Transkranielle Hirnsonografie	32
2.4.1	Ultraschallsystem.....	32
2.4.2	Praktische Durchführung	32
2.4.3	Beurteilte Strukturen in der Hirnsonografie	35
2.4.3.1	Mittelhirnebene	35

2.4.3.2	Thalamusebene	37
2.4.3.3	Seitenventrikel Ebene	38
2.5	MRT-Untersuchung von <i>Substantia nigra</i> und Basalganglien.....	39
2.6	Studiendesign und Statistik.....	39
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Befunde der Hirnsonografie bei Patienten mit Multipler Sklerose im Vergleich zur Normalpopulation	41
3.1.1	Häufigkeit abnormer Befunde	41
3.1.2	Interraterreliabilität	46
3.1.3	Korrelation mit MRT-Befunden	46
3.2	Korrelation hirsonografischer Befunde mit der klinischen Symptomatik	47
3.2.1	Klinische Befunde.....	47
3.2.2	Korrelation hirsonografischer Befunde mit der globalen Krankheitsschwere.....	48
3.2.3	Korrelation hirsonografischer Befunde mit der neuropsychologischen Beeinträchtigung.....	48
3.2.4	Korrelation hirsonografischer Befunde mit exekutiver Funktionsstörung	48
3.2.5	Korrelation hirsonografischer Befunde mit motorischer Funktionsstörung	49
3.2.6	Korrelation hirsonografischer Befunde mit autonomer Funktionsstörung	50
3.2.7	Korrelation hirsonografischer Befunde mit Patientenalter, Geschlecht und Krankheitsdauer	51
3.3	Korrelation von hirsonografischen Befunden mit der Krankheitsprogression (2-Jahresverlauf) bei Patienten mit Multipler Sklerose.....	52
4	Diskussion	57
4.1	Repräsentativität unserer Patientenstichprobe	57

4.2	Hirnsongrafische Befunde und ihre Korrelation zu Krankheitssymptomen bei Multipler Sklerose	57
4.3	Ursachen für die Hyperechogenität von Hirnstrukturen bei Multipler Sklerose.....	60
4.4	Korrelation von hirnsongrafischen Befunden mit der Krankheitsprogression im 2-Jahresverlauf bei Multipler Sklerose	62
4.5	Korrelation von Hyperechogenität und MRT-T2-Hypointensitäten tiefer Hirnstrukturen bei Multipler Sklerose	62
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	64
6	Literaturverzeichnis	66
7	Publikationsliste	81
8	Thesen zur Dissertation.....	82
9	Anhang.....	84
	Tabellenverzeichnis	84
	Abbildungsverzeichnis	85
	Danksagung	86
	Selbstständigkeitserklärung	87
	Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

3.V	3. Ventrikel
4.V	4. Ventrikel
9-HPT	9-Hole Peg Test (Steckbrett-Test)
ASS	Spastik-Skala nach Ashworth
BDI	Beck Depression Inventory (Beck Depressionsinventar)
BFM-DRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FST	Faces Symbol Test
HR	Hirnstammraphe
IPK	Idiopathische Parkinsonkrankheit
LV-CM	Seitenventrikel-Cella media
LV-FH	Seitenventrikel-Vorderhorn
MBP	Myelin-basisches Protein
MFIS	Modifizierte Fatigue Impact Scale
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSA	Multisystematrophie
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Score
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
NBIA	Hallervorden-Spatz-Syndrom (Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn)
NC	<i>Nucleus caudatus</i>
NL	<i>Nucleus lentiformis</i>
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test (Zahlen-Additions-Test)
PCP	Primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
PLP	Proteolipid-Protein
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reactive oxygen species
RR	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
SCP	Sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
SN	<i>Substantia nigra</i>
Th	<i>Thalamus</i>
TWT	Timed 25-Foot Walk Test (Strecke-Zeit-Test)
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale
U-UDI	Urge-Urinary Distress Inventory
VEP	Visuell evozierte Potentiale
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Allgemeine Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine weltweit vorkommende chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), die sich in der Regel im frühen bis mittleren Erwachsenenalter manifestiert und ganz unterschiedliche Verläufe nehmen kann. Die Mechanismen, die zu gutartigen Verläufen ohne wesentliche Krankheitsprogression oder zu rasch progredienten Verläufen und im Extremfall innerhalb weniger Monate zu schwerster Behinderung führen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

Besonders die Behandlungserfolge der entzündlichen Komponente der MS in den vergangenen zwei Dekaden haben zu einer deutlichen Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten geführt. Zunehmend in den Vordergrund des klinischen und wissenschaftlichen Interesses rückt die neurodegenerative Komponente der MS, die vermutlich die chronisch-progrediente Behinderung determiniert. Hier steht die Etablierung wirksamer therapeutischer Prinzipien noch aus. Dazu ist nicht nur ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen, sondern auch eine möglichst frühzeitige Klassifizierung von MS-Patienten in die verschiedenen pathophysiologischen Subtypen erforderlich.

Die transkranielle Hirnsonografie ist eine nichtinvasive Bildgebungsmodalität, die im vergangenen Jahrzehnt wertvolle Einblicke in die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen ermöglicht hat. Bislang ist ihre Anwendung bei MS auf die Darstellung der Ventrikelweiten begrenzt gewesen. Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung neurodegenerativer Veränderungen des Hirnstammes und der Basalganglien mittels Hirnsonografie. Es wird untersucht, ob hirnsonografische Befunde Aussagen zur klinischen Ausprägung der MS und der weiteren Krankheitsprogression ermöglichen.

1.2 Multiple Sklerose

1.2.1 Geschichte und histoanatomische Befunde

Während der französische Anatom Léon Jean Baptiste Cruveilhier (1791 – 1874) als Erstbeschreiber der Krankheit gilt (Cruveilhier 1842), war es das Verdienst des Neurologen Jean-Martin Charcot (1825 - 1893), die erste ausführliche Darstellung dieses Krankheitsbildes veröffentlicht zu haben. Charcot beschrieb die makroskopisch erkennbaren Entmarkungsherde und benannte die Erkrankung nach ihnen als „La sclérose en plaques“ (Charcot 1868 et 1873). Auch heute werden die Entmarkungsherde als Plaques und die darauf folgende Vernarbung als Sklerosierung bezeichnet.

Die Entmarkungsherde bei der - auch als Encephalomyelitis disseminata bezeichneten - Erkrankung entstehen durch den Verlust der Myelinscheiden, welche zum Zwecke der schnellen elektrischen Leitfähigkeit um die Nervenzellfortsätze (Axone) gehüllt sind. Während frische Plaques pathoanatomisch rosafarben imponieren, erscheinen ältere Läsionen nach Gliafaserbildung (Gliose) und Vernarbung (Sklerose) grau. So genannte „Schattenherde“ stellen nach heutiger Vorstellung Affektionen unvollständiger Demyelinisierung oder Remyelinisierungsvorgänge dar und grenzen sich im Gegensatz zu den oben beschriebenen Plaques eher unscharf von gesunden Hirnarealen ab (Kesselring 1997, Limmroth & Sindern 2004).

Prinzipiell können Plaques ubiquitär in der grauen und weißen Substanz des Gehirnes auftreten. Allerdings gibt es Prädilektionsstellen. So ist im Gehirn häufig die periventrikuläre weiße Substanz der Großhirnhemisphären betroffen, aber auch der Nervus opticus, das Chiasma opticum, Kleinhirnstiele und das Kleinhirnmakroglia. Im Rückenmark sind besonders häufig die Seitenstränge des Zervikalmarkes affiziert (Kesselring 1997).

Betrachtet man einen Entmarkungsherd mikroskopisch, so lässt sich eine Ansammlung von T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen im Sinne einer entzündlichen Reaktion erkennen, die radiär um ein zentral gelegenes kleines Blutgefäß liegt. In vielen Makrophagen, die sich zu Konglomeraten zusammenlagern, lassen sich Myelin bzw. seine Abbauprodukte nachweisen (Limmroth & Sindern 2004).

Erst in den letzten Jahren ist die diffuse axonale Neurodegeneration bei der MS zunehmend erkannt worden (siehe Kapitel 1.2.5).

1.2.2 Klinische Symptomatik und Verlaufsformen

Die MS bietet ein sehr heterogenes Erkrankungsbild und kann aufgrund ihres potentiell ubiquitären Auftretens im ZNS unzählige, verschiedene individuelle Erscheinungsformen annehmen. Nichtsdestoweniger treten bestimmte Symptome häufiger als andere auf oder in unterschiedlichen Krankheitsstadien.

Typisches, aber keineswegs spezifisches Initialsymptom sind Paresen, die vom Patienten häufig als unspezifische Schwäche oder Müdigkeit des betroffenen Körperteils wahrgenommen werden. Diese sind meist asymmetrisch und betreffen häufiger die Beine als die Arme. Ebenfalls ein Frühsymptom stellt die Sensibilitätsstörung dar, die sich meist als Parästhesie oder Hypästhesie zeigt. Viele Patienten berichten als Initialstörung auch Sehstörungen oder Störungen der Augenmotilität, deren Ursache in einer Retrobulbärneuritis bzw. internukleären Ophthalmoplegie zu finden ist.

Im Verlauf der Erkrankung wird das klinische Bild meist durch die zentrale (spastische) Para- oder Tetraparese geprägt. Aber auch Koordinationsstörungen bei Kleinhirnaffektion, wie Schwindel, Dysmetrie oder eine Rumpf- und Gangataxie, sind bei einer Vielzahl von MS-Erkrankten zu beobachten. Das Zusammentreffen der drei Symptome Nystagmus, Intentionstremor und skandierende Sprache wird auch als „Charcot-Trias“ bezeichnet, wobei Charcot selbst beschrieb, dass diese Symptome nicht zwangsläufig zusammen auftreten müssen. Weiterhin sind Sensibilitätsstörungen typisch, sowie in fortgeschrittenen Stadien Behinderungen der autonomen Funktionen wie Blasen- und Darmstörungen und Sexualstörungen. Sehr häufig sind Patienten auch durch kognitive Leistungseinbußen und gesteigerte Ermüdbarkeit (Fatigue) an der Teilnahme am täglichen Leben gehindert. Diese Störungen sind nicht selten mit depressiven Verstimmungen assoziiert.

Paroxysmale (z.B. Trigeminusneuralgie oder Kopfschmerzen) und chronische Schmerzzustände sind weitere häufige Symptome (Kesselring 1997, Limmroth & Sindern 2004).

Je nach Verlauf unterscheidet man zwischen schubförmiger und chronisch-progredienter Krankheitsdynamik sowie deren Übergangsformen (Gold & Rieckmann 2004). Entsprechend dem derzeit üblichen klinischen Gebrauch unterscheiden wir auch in der vorliegenden Arbeit drei Verlaufsformen:

1. Schubförmig-remittierender Verlauf (relapsing-remitting, RR): Ein Schub beschreibt die plötzlich einsetzende neurologische Verschlechterung mit den oben genannten Symptomen. Meist erreicht ein Schub erst nach mehreren Tagen seine größte Ausprägung, wobei sich die neurologischen Defizite in der Folgezeit entweder vollständig oder zumindest teilweise zurückbilden.



Abb. 1: Möglicher Krankheitsverlauf der MS bei schubförmig-remittierendem Verlauf

2. Sekundär chronisch-progredienter Verlauf (SCP): Tritt zwischen zwei Schüben bzw. unabhängig von zusätzlich auftretenden Schüben eine klinische Verschlechterung auf, die auf die MS zurückzuführen ist, so lautet die Diagnose sekundär chronisch-progredient verlaufende MS. Die beiden mit Schüben einhergehenden Verläufe (RR, SCP) kommen mit etwa 80% am häufigsten vor und das Manifestationsalter fällt zumeist zwischen das 20. und 40. Lebensjahr.

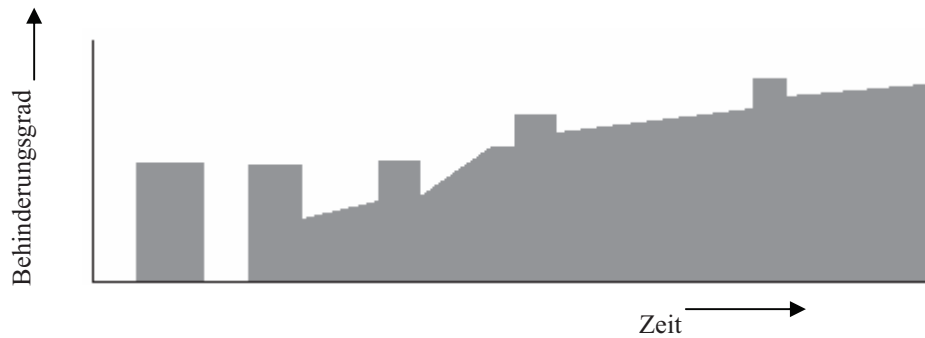


Abb. 2: Möglicher Krankheitsverlauf der MS bei sekundär chronisch-progredientem Verlauf

3. Primär chronisch-progredienter Verlauf (PCP): Kommt es ohne das Auftreten von Schüben zu einem fortschreitenden neurologischen Defizit, so spricht man von primär chronisch-progredient verlaufender MS. Das Manifestationsalter liegt zumeist zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr.

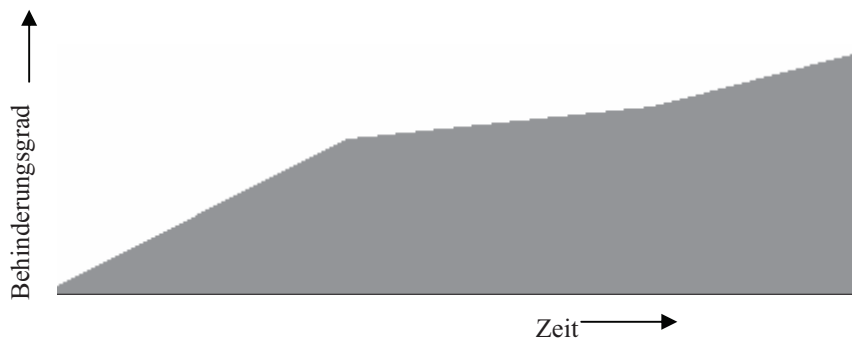


Abb. 3: Möglicher Krankheitsverlauf der MS bei primär chronisch-progredientem Verlauf (Abbildungen 1 bis 3 nach Lublin & Reingold 1996)

1.2.3 Epidemiologie

Trotz regionaler Schwankungen zeigt sich ein Prävalenzanstieg von Äquatornähe zu den Polen sowie generell eine höhere Prävalenz auf der Nordhalbkugel mit Ausnahme von Australien (Resch 1995). So sind zwar nur 10 von 100000 weißen Südafrikanern aber bis zu 200 von 100000 Bewohnern der nördlichen Breitengrade betroffen. Deutschland gehört mit einer Inzidenz von 2-3 pro 100000 und einer Prävalenz von 100-122 Erkrankten pro 100000 Einwohner zu den Ländern mit hoher Erkrankungshäufigkeit. Frauen sind 2-3-mal häufiger betroffen als Männer (Limmroth & Sindern 2004, Flachenecker et al. 2007).

Migrationsstudien haben herausgestellt, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit aus dem Herkunftsland beim Erwachsenen mitgenommen wird. Wird allerdings vor dem 15. Lebensjahr ausgewandert, erwirbt der Migrant das Erkrankungsrisiko des Gastlandes (Noseworthy et al. 2000, Gold & Rieckmann 2004).

Durch Familien- und Zwillingsuntersuchungen wird nahe gelegt, dass eine genetische Komponente bei der Entstehung der MS eine Rolle spielt: Das Risiko, an MS zu erkranken, beträgt bei Verwandten ersten Grades von Betroffenen 5% und ist somit 20 bis 40-mal höher als in der Normalbevölkerung (0,2%). Ist bei eineiigen Zwillingen ein Geschwisterteil erkrankt, so ist der andere Geschwisterteil mit einer Wahrscheinlichkeit von über 30% und bei zweieiigen Zwillingen mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% ebenfalls erkrankt. Bei der Suche nach den kodierenden Genen konnte gezeigt werden, dass Personen, die auf Chromosom 6 HLA-DR2 positiv sind, ein etwa 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen als Personen, die HLA-DR2 negativ sind (Sadovnick et al. 1988, 1996 et 1999, Noseworthy et al. 2000).

1.2.4 Diagnosekriterien und Prognose

Die Richtlinien zur Diagnosestellung der MS wurden in den letzten Jahrzehnten aufgrund des medizinischen Fortschrittes immer wieder modifiziert und werden auch heute kontrovers diskutiert (Zettl 2006). So gelten heute weltweit die Kriterien nach McDonald (McDonald et al. 2001), die auf die Schumacher- und Poser-Kriterien folgten (Schumacher et al. 1965, Poser et al. 1983). Die McDonald-Kriterien besagen, dass die Diagnose einer Multiplen Sklerose gestellt werden kann, „[...] wenn nach einem ersten Krankheitsschub mit klinisch nachweisbaren Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem sich im Liquor MS-typische Veränderungen (intrathekale IgG-Synthese) zeigen, sich zwei oder mehr charakteristische Läsionen in der initialen Magnetresonanztomographie (MRT) finden und in der Verlaufs-MRT (≥ 3 Monate nach Schubereignis) mehrere entzündliche Herde in definierter Verteilung vorhanden sind, wovon mindestens einer Gadolinium anreichert“ (aus Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2005, siehe auch Tabelle 1). Dies bedeutet, dass die Diagnose der MS aus der Zusammenschau von Anamnese, neurologischer Stuserhebung, MRT-Untersuchung, evozierten Potentialen (insbesondere visuell evozierten Potentialen, VEP) und Liquoranalyse hervorgeht.

1. Einleitung

Tabelle 1: McDonald-Kriterien (aus „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2005“)

Klinische Präsentation (Schübe)	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine; klinische "Evidenz" ausreichend (zusätzliche "Evidenz" wünschenswert, muss dann mit MS vereinbar sein)
2 oder mehr	1	<i>räumliche</i> Dissemination im MRT ¹ oder positiver Liquorbefund ² und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT oder weiterer klinischer Schub
1	2 oder mehr	<i>zeitliche</i> Dissemination im MRT ³ oder zweiter klinischer Schub
1 (monosymptomatische Präsentation)	1	<i>räumliche</i> Dissemination im MRT ¹ oder 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT mit positivem Liquorbefund ² UND zeitliche Dissemination im MRT ¹ oder zweiter klinischer Schub
0 (primär progredienter Verlauf)	1	positiver Liquorbefund ² UND <i>räumliche</i> Dissemination im MRT ≥9 T2-Läsionen im Gehirn oder ≥2 Läsionen im Rückenmark (RM) oder 4-8 zerebrale + 1 RM-Läsion oder positive VEPs ⁴ + 4-8 zerebrale MRT-Läsionen oder positive VEPs ⁴ + ≤4 zerebrale MRT-Läsionen + 1 RM-Läsion UND <i>zeitliche</i> Dissemination im MRT ³ oder kontinuierliche Progression für ein Jahr

¹Demonstration einer räumlichen Dissemination muss die entsprechenden Kriterien nach Barkhof (1997) und Tintoré (2000) erfüllen.

²Ein positiver Liquorbefund liegt beim Nachweis oligoklonaler Banden bzw. eines erhöhten Liquor-IgG-Index vor.

³MRT-Kriterien für eine zeitliche Dissemination: Kontrastmittel aufnehmende Läsion ≥3 Monate nach klinischem Schub an anderer Lokalisation als vorangegangener Schub oder neue Kontrastmittel aufnehmende oder T2w-hyperintense Läsion in einem zweiten MRT im Abstand von ≥3 Monaten.

⁴Pathologische, visuell evozierte Potenziale, die typisch für die MS sind (Latenzverzögerung bei gut erhaltener Konfiguration).

Es ist nahezu unmöglich, eine generelle Prognose über den Krankheitsverlauf der MS zu treffen. Im Laufe der Zeit aber führten klinische Beobachtungen dazu, Symptome oder Untersuchungsergebnisse im Sinne einer prognostischen Einschätzung zu deuten (Tabelle 2). Im individuellen Fall kann es deswegen durchaus zu einem anderen Krankheitsverlauf kommen, als aufgrund der Prognosefaktoren, die in Tabelle 2 aufgeführt sind, erwartet wird.

Neben den klinischen Beobachtungen wird neuerdings auch anhand von MRT-Befunden versucht, den Krankheitsverlauf zu prognostizieren. Hier zeigen sich Beziehungen sowohl zwischen der Läsionslast im MRT und dem Erkrankungsverlauf (Fisniku et. al 2008) als auch zwischen der Hirnatrophie und dem Erkrankungsverlauf (Stevenson et. al 2002, Whitwell 2008). Verlässliche Prognoseparameter fehlen jedoch bislang.

Tabelle 2: Faktoren zur Prognose (nach Weinshenker 1991, Richard et al. 2002, Ebers 2005)

Prognostisch günstige Faktoren	Prognostisch ungünstige Faktoren
Weibliches Geschlecht	Diagnose einer primär progredienten MS
Nur sensible Initialsymptome	Motorische Initialsymptome
Initialsymptomatik bei Patient < 35 Jahre	Initialsymptomatik bei Patient > 40 Jahre
Lange Intervalldauer zwischen zwei Schüben	Schlechte Rückbildung der Schübe
Kurze Dauer der Schübe	Lang dauernde Schübe

Die MS verläuft bei jedem Patienten anders. Eine Vorhersage zur Lebenserwartung zu treffen ist deswegen nur statistisch möglich und hängt von der Verlaufsform und dem individuellen Krankheitsverlauf (Anzahl und Schwere der Schübe) ab. Aus statistischen Analysen geht hervor, dass die mittlere Krankheitsdauer in den 1980er Jahren ca. 20 Jahre und heute etwa 30 bis 40 Jahre beträgt. Dies ist wahrscheinlich dem Umstand der verbesserten medizinischen Betreuung und Rehabilitationsbemühungen geschuldet. Die durchschnittliche Lebenserwartung ist jedoch immer noch um 6 bis 10 Jahre gegenüber der Normalbevölkerung verkürzt (Brønnum-Hansen et al. 2006, Leray et al. 2007).

1.2.5 Vorstellungen zur Pathogenese

Die MS ist eine Autoimmunerkrankung, die durch verschiedene pathogenetische Faktoren beeinflusst wird. Wie bereits oben angesprochen scheinen Umwelteinflüsse, Lebensweise und die genetische Prädisposition auslösende Faktoren darzustellen, aber auch virale oder bakterielle Infektionen in der Adoleszenz werden diskutiert.

Das derzeitige pathogenetische Modell postuliert, dass fehlgeleitete T-Zellen sich gegen körpereigene Myelinstrukturen im ZNS richten und eine lokale Entzündungsreaktion initiieren (Hohlfeld et al. 1995). Zu dieser Ansicht und zur Erklärung weiterer Teilaspekte der MS hat das Tiermodell der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) wesentlich beigetragen, ohne das Enigma der Erkrankung gänzlich aufzudecken (Remlinger 1905, Wekerle et al. 1994). Hiernach löst die Injektion von Myelinbestandteilen wie dem myelin-basischen Protein (MBP), Proteolipid-Protein (PLP) oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) eine autoimmun-entzündlich vermittelte Demyelinisierung aus. Übertragen auf den Menschen bedeutet dies, dass nach einer mutmaßlichen Infektion eine myelinspezifische T-Zell-Sensibilisierung stattfindet oder aber bereits vorhandene myelinspezifische T-Zellen aktiviert werden. Aktivierte T-Lymphozyten haben die Fähigkeit, die Bluthirnschranke zu überwinden (Simmons et al. 1987). T-Lymphozyten im ZNS, die auf Astrozyten oder Mikroglia ihr Antigen erkennen, unterhalten die Entzündungskaskade, können durch Aktivierung weiterer Abwehrzellen zu Demyelinisierung führen und schädigen über die Produktion von Interleukinen sowie der Freisetzung von freien Radikalen die Myelin produzierenden Oligodendrozyten (Ullrich & Zipp 2004).

Bis vor etlichen Jahren war man der Ansicht, dass die axonale Schädigung sowie die zerebrale und spinale Atrophie sekundäre Folge der Demyelinisierung waren. Neuere Studienergebnisse zeigen allerdings auf, dass bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf eine dauerhafte Axondurchtrennung nachweisbar ist (Ferguson et al. 1997) und diese mit dem Ausmaß der Entzündungsreaktion korreliert (Trapp et al. 1998). Auch die Gehirnatrophie ist bereits sehr früh im Krankheitsprozess zu detektieren (Hardmeier et al. 2003), ist aber kaum mit dem Entzündungsausmaß korreliert (Rudick et al. 1999).

Jüngste histopathologische Ergebnisse zeigen auch einen Untergang von Nervenzellen in der grauen Substanz (Kutzelnigg et al. 2005) sowie eine magnetresonanztomografisch nachweisbare Atrophie subkortikaler Kerngebiete (Houtchens et al. 2007).

Zusammenfassend wird dadurch belegt, dass auch neurodegenerative Prozesse außerhalb von inflammatorisch-demyelinisierenden Herden bei der Pathogenese der MS eine Rolle spielen (Dörr & Zipp 2006). Die neurodegenerativen Prozesse werden als wesentlich determinierend für den – durch aktuelle immunmodulatorische Therapien kaum beeinflussbaren – chronisch-progredienten Krankheitsprozess mit assoziierter zunehmender Behinderung angesehen. In ihrer Pathogenese ist die Neurodegeneration noch wenig aufgeklärt und in den vergangenen Jahren vermehrt in den Fokus des klinisch-wissenschaftlichen Interesses gerückt.

1.3 Hirnsonografie

1.3.1 Geschichte des Ultraschalls

Ursprünglich kommt die Ultraschalltechnik aus dem militärischen Bereich, wo während des Ersten Weltkrieges Ultraschallwellen genutzt wurden, um Unterseeboote zu orten.

Die erste belegte medizinisch-diagnostische Anwendung stammt von dem österreichischen Neurologen Karl Theo Dussik, der bereits 1942 die Hirnventrikel darstellte (Frentzel-Beyme 2005) und sein Verfahren „Hyperphonographie“ nannte.

Heutzutage ist die Sonografie das am häufigsten genutzte bildgebende Verfahren in der Medizin überhaupt und nimmt eine herausragende Stellung vor allem in der Inneren Medizin, Gynäkologie und Neurologie ein. In letzterer wird mittels Ultraschall bisher vor allem Gefäßdiagnostik betrieben, also doppler- und duplexsonografische Untersuchungen der hirnversorgenden Arterien. Weniger verbreitet ist die transkraniale Hirnsonografie beispielsweise zur Verlaufskontrolle von Hirntumoren und Hirnblutungen sowie zur Messung von Ventrikelweiten und Mittellinienverlagerung.

Seit 10 bis 15 Jahren wird die transkraniale Hirnsonografie zunehmend auch zur Untersuchung des Hirnstammes und der Basalganglien bei Bewegungsstörungen eingesetzt (Becker et al. 1995a, Walter et al. 2007a).

1.3.2 Technische Grundlagen

Durch das Echo-Impuls-Verfahren wird im Schallkopf des Ultraschallgerätes mit Hilfe des piezoelektrischen Effektes ein elektrischer Impuls in einen Schallimpuls umgesetzt. Die gesendete Schallwelle kann auf ihrem Weg durch den Körper an verschiedenen

Stellen gebrochen, gebeugt, absorbiert, gestreut oder reflektiert werden. Der gestreute oder reflektierte Schall wird als zurücklaufendes Echo im Schallkopf aufgenommen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Dieses Signal wird elektronisch verstärkt und dem Untersucher als optische Darstellung auf einem Monitor ausgegeben.

Hohe Schallfrequenzen haben den Vorteil der guten Bildauflösung, besitzen jedoch nur eine geringe Eindringtiefe (Delorme et al. 2005). Hierbei ist zu beachten, dass sich die Reflexion mit dem Impedanzunterschied (Widerstand) vergrößert. Dies ist zwar für die bildliche Darstellung der Zielstrukturen unabdingbar, aber problematisch für die Penetration des Ultraschalls durch den Schädelknochen. Aus diesem Grund verwendet man für die transkranielle Hirnsonografie eine Schallfrequenz von 2 bis 3,5 MHz, wobei die Bildauflösung zwar etwas geringer ausfällt, allerdings das Durchdringen des Schädelknochens möglich ist. Inzwischen erlauben jedoch moderne Sonografiesysteme unter optimalen Schallbedingungen mit einer Auflösung von bis zu 0,7 x 1mm (Walter et. al 2008) eine hochauflösende Hirnsonografie.

Die Echogenität beschreibt, ob ein Gewebe viele Impedanzsprünge (Schalleitungsdifferenzen) aufweist und dementsprechend viele Echos erzeugt (echoreich, hell), oder aber wenig Impedanzsprünge aufweist (echoarm, dunkel).

1.3.3 Warum Hirnsonografie?

Die Vorteile des Ultraschalls und damit der Hirnsonografie liegen in der nichtinvasiven, schmerzfreien, risikoarmen und deswegen beliebig häufig wiederholbaren Anwendbarkeit. Unter klinischen Bedingungen ist das Auflösungsvermögen der Hirnsonografie bei der Darstellung tiefer Hirnstrukturen heute vergleichbar mit dem der MRT unter klinischen Bedingungen, zum Teil sogar höher (Walter et al. 2008). Weiterhin entfällt die Strahlenbelastung, wie sie bei anderen bildgebenden Verfahren wie beim Röntgen oder der Computertomografie auftritt. Betriebs- und Anschaffungskosten sind vergleichsweise gering. Des Weiteren erlaubt die Anwendung von Ultraschall eine bildliche Darstellung in Echtzeit.

Nachteilig ist einerseits die Abhängigkeit vom Schallfenster, die eine eingeschränkte oder fehlende Beurteilbarkeit in 5 bis 10% der Untersuchungen bedingt. Andererseits kann die Nachvollziehbarkeit der Befunde durch den geringeren Informationsgehalt der - einem Nachbeurteiler üblicherweise zur Verfügung stehenden - Momentaufnahmen im Vergleich zu dem während der Untersuchung präsenten bewegten Bild erschwert sein.

1.3.4 Befunde der Hirnsonografie bei neurodegenerativen Erkrankungen mit Eisen- und Kupferakkumulation im Gehirn

1.3.4.1 Morbus Parkinson

Richtungweisend war die bereits 1995 gemachte Beobachtung der abnormen Verstärkung und Vergrößerung der Echogenität der *Substantia nigra* (SN) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (IPK), wofür der Begriff der Hyperechogenität eingeführt wurde (Becker et al. 1995a). In nachfolgenden Studien wurde dieser Befund bestätigt und bei 90–95% der Parkinsonkranken gezeigt (Berg et al. 2001, Walter et al. 2002a, 2003), während lediglich 7-14% (im Mittel 9%) der gesunden Erwachsenen eine Hyperechogenität der *Substantia nigra* aufweisen (Becker et al. 1995a, Berg et al. 2001, Walter et al. 2004a). Abnormitäten der *Substantia nigra* werden im konventionellen MRT hingegen nur schwerlich detektiert.

Nach dieser Entdeckung fokussierte sich das Interesse auf die Frage, ob eine Differenzierung der Patienten mit typischen und atypischen Parkinsonsyndromen mit Hilfe der Hirnsonografie möglich ist. Die Unterscheidung ist klinisch nicht immer möglich bzw. benötigt kostenintensive und aufwendige Spezialuntersuchungen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Hirnsonografie eine Differenzierung von der IPK zur Multisystematrophie (MSA) bzw. zur progressiven supranukleären Blickparese zulässt (Walter et al. 2003, Behnke et al. 2005), wie auch eine Unterscheidung zwischen kortikobasaler Degeneration und progressiven supranukleären Blickparese erlaubt (Walter et al. 2004a). Zur diagnostischen Einordnung der Parkinsonsyndrome ist die Bestimmung von *Substantia nigra*, *Nucleus lentiformis* (NL) und der Weite des 3.Ventrikels (Walter et al. 2004b, Walter et al. 2007b, c) ausreichend.

Der sonografische Befund einer Hyperechogenität der *Substantia nigra* bei Personen ohne klinische Symptomatik ist wahrscheinlich ein Marker für ein erhöhtes Risiko für eine spätere Parkinsonerkrankung. So konnte gezeigt werden, dass bei Gesunden, die eine deutliche Hyperechogenität der *Substantia nigra* aufweisen, sowie bei Personen mit asymptomatischer Parkin-Genmutation eine subklinische Funktionsstörung des nigrostriatalen dopaminergen Systems in der Positronenemissionstomografie besteht (Berg et al. 1999a, Walter et al 2004c).

Als Ursache für die Hyperechogenität der *Substantia nigra* wird ein erhöhter Eisengehalt in der *Substantia nigra* angenommen. Es ist hinreichend bekannt, dass bei der IPK ein vermehrter Eisengehalt vorhanden ist, und zwar einhergehend mit einer

Verschiebung des Fe (II)/ Fe (III) -Verhältnisses zu Gunsten von Fe (III) (Sofic et al. 1988).

Interessant war der Nachweis, dass im Tierversuch eine erhöhte Eisenkonzentration in der *Substantia nigra* eine Hyperechogenität derselben in der Hirnsonografie hervorruft (Berg et al. 1999b). In post-mortem Studien menschlicher Gehirne korrelierte ebenfalls der Eisengehalt in der *Substantia nigra* mit der *Substantia nigra*-Hyperechogenität (Berg et al. 2002). Nachfolgend konnte gezeigt werden, dass bestimmte Mutationen von eisenstoffwechsel-assoziierten Genen, z.B. im Coeruloplasmin-Gen signifikant mit einer Hyperechogenität der *Substantia nigra* einhergehen (Hochstrasser et al. 2004). Es ist zu betonen, dass eine Hyperechogenität nicht durch den erhöhten Eisengehalt per se erklärt werden kann, da sich andere Hirnareale trotz eines erhöhten Eisengehaltes nicht als hyperechogen darstellen lassen (Berg et al. 2002). Im gesunden Gehirn wird Eisen im Wesentlichen an Ferritin gebunden. Ferritin-gebundenes Eisen scheint nicht zu einer vermehrten Echogenität zu führen, sondern es werden bei der IPK abnorme Eisen-Protein-Verbindungen als Ursache für die Hyperechogenität diskutiert (Walter 2009).

1.3.4.2 Morbus Huntington

Bei Patienten mit Morbus Huntington wurde in 40% der Fälle eine erhöhte Echogenität in der *Substantia nigra* oder im *Nucleus lentiformis* beschrieben (Postert et al. 1999). Neuropathologische Korrelate könnten eine erhöhte Kupfermenge in der *Substantia nigra* sein bzw. eine erhöhte Eisenmenge im *Nucleus lentiformis* bei gleichzeitig reduzierter Ferritinkonzentration (Dexter et al. 1992).

1.3.4.3 Dystonie

Bei Patienten mit zervikaler Dystonie oder Dystonie der oberen Extremität konnte in 75% der Fälle eine Hyperechogenität des *Nucleus lentiformis* dargestellt werden, während das MRT der Basalganglien in der Regel unauffällig war (Naumann et al. 1996, Becker et al. 1997a). Neuropathologisch wurde dies als Fehlfunktion des Kupferstoffwechsels gewertet, da post mortem eine erhöhte Kupferkonzentration im *Globus pallidus* und *Putamen* bei Patienten mit idiopathischer Dystonie detektiert wurde (Becker et al. 1999). Dies könnte in der Reduktion eines Kupfertransportproteins, des Menkesproteins begründet sein (Berg et al. 2000a, Kruse et al. 2001).

1.3.4.4 Morbus Wilson

Die Tatsache, dass Kupfereinlagerungen in den Basalganglien zu erhöhter Echogenität führen wird durch Sonografiebefunde bei Erkrankten mit Morbus Wilson (Hepatolentikuläre Degeneration) gestützt. Hier konnte nicht nur bei allen symptomatischen Patienten eine Hyperechogenität des *Nucleus lentiformis* nachgewiesen werden sondern auch bei allen neurologisch asymptomatischen Patienten, die noch ein normales zerebrales MRT hatten (Walter et al. 2005).

Die Studien bei IPK, Dystonie und Morbus Wilson sprechen für eine höhere Sensitivität der Hirnsonografie im Vergleich zum konventionellen MRT in der Detektion einer pathologischen Eisen- oder Kupferakkumulation in Basalganglien oder *Substantia nigra*.

1.4 Multiple Sklerose und Eisenakkumulation

1.4.1 Eisengehalt verschiedener Hirnstrukturen bei Gesunden und bei Multipler Sklerose

Die Erforschung des Eisengehaltes im gesunden Gehirn geht auf den deutschen Neuropathologen Hugo Spatz zurück, der feststellte, dass die *Substantia nigra* und der *Globus pallidus* den höchsten und die weiße Substanz den niedrigsten Eisengehalt aufweisen (Spatz 1922). Dies konnte später durch Hallgren und Sourander bestätigt werden (1958, siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Eisenkonzentrationen im Gehirn von gesunden Erwachsenen (nach Hallgren & Sourander, 1958)

Struktur	Globus pallidus	Nucleus ruber	Substantia nigra	Putamen	Nucleus dentatus	Nucleus caudatus	Weißer Substanz (frontal)
mg Eisen/g wet tissue	0,21	0,19	0,185	0,133	0,10	0,093	0,042

Betrachtet man das Vorkommen von Eisen bzw. seinen Transport- oder Speicherderivaten auf zellulärer Ebene, so kann konstatiert werden, dass

- a) Oligodendrozyten den höchsten Gehalt aufweisen, gefolgt von Mikroglia und Astrozyten und dass
- b) im Alter auch beim Gesunden die absolute Eisenmenge ansteigt (Conner et al. 1990).

Bei Autopsien an Gehirnen von Patienten, die an MS erkrankt waren, wurden bereits in den 1980er Jahren erhöhte Eisenkonzentrationen in subkortikalen Kerngebieten und in der weißen Substanz gefunden (Craelius et al. 1982, Drayer et al. 1987a et 1987b, Adams 1988). Mit einer anderen Nachweismethode konnte Levine 1997 zeigen, dass Mikroglia und Makrophagen aus Autopsiematerial von MS Patienten einen erhöhten Eisengehalt besitzen. Im Laufe der Jahre beschrieben weitere Arbeitsgruppen veränderte Eisenvorkommen in Gehirnen von MS Patienten post mortem (Hulet et al. 1999) und eine Forschungsgruppe beschrieb auch erhöhte Ferritinwerte im *Liquor cerebrospinalis* bei Patienten mit chronisch-progredienter MS (Levine et al. 1999).

1.4.2 MR-tomografische Korrelate einer Eisenakkumulation im Gehirn von MS-Patienten

Bereits in den Anfängen der Hirndarstellung mithilfe der MRT fielen Signalveränderungen – und zwar Hypointensitäten in der T2-Wichtung – in Bereichen auf, die physiologisch einen hohen Eisengehalt aufweisen (Drayer et al. 1986). Dass es sich bei dieser Beobachtung tatsächlich um die Darstellung von Eisen handelt, war die Thematik zahlreicher folgender Arbeiten (Bartzokis et al. 1994 et 1999a, Gelman et al. 1999, Schenck 1995 et 2003, Schenck & Zimmerman 2004, Pujol 1992, Vymazal et al. 1999, Zhou 2001, Haake et al. 2005).

Durch den Fortschritt und die Weiterentwicklung der MRT-Techniken konnte man bald einen abnorm erhöhten Eisengehalt in bestimmten Hirnregionen bei verschiedenen Erkrankungen nachweisen. Zunächst gelang dies bei Erkrankungen, deren kausaler Entstehungsmechanismus auf eine Eisenkumulation im Gehirn zurückgeht. Dies ist unter anderem beim Hallervorden-Spatz-Syndrom (Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn, NBIA) der Fall, bei dem sich Eisenablagerungen in den Basalganglien nachweisen lassen, die im MRT hypointens imponieren (Tanfani et al. 1987, Sethi et al. 1988, Schaffert et al. 1989). Weitere Nachweise einer Eisenakkumulation per MRT folgten bei Morbus Parkinson (Kosta et al. 2006, Brass et al. 2006a), Morbus Alzheimer (Bartzokis et al. 1994 et 2000, Schenck et al. 2006) sowie Morbus Huntington (Bartzokis et al. 1999b, Vymazal et al. 2007) und erlaubten teilweise neue Sichtweisen zur Pathogenese dieser Krankheitsbilder.

Auch bei der MS werden Eisenablagerungen im Gehirn für Signalveränderungen im MRT verantwortlich gemacht. Bereits 1987 beschrieben Drayer und Kollegen (1987a, 1987b) eine Hypointensität in *Thalamus* und *Putamen*. Diese Beobachtung konnte in anderen Arbeiten bestätigt werden. MRT-T2-Hypointensitäten wurden in der grauen Substanz, besonders in subkortikalen Kerngebieten, wie *Thalamus*, *Putamen* oder *Nucleus caudatus* beschrieben (Bakshi et al. 2000). Folgende Studien zeigten sogar signifikante Korrelationen zwischen MRT-T2-Hypointensitäten, die vermutlich Eisenablagerungen darstellen, und dem Behinderungsgrad der Patienten.

So konnte demonstriert werden, dass eine Hypointensität des *Nucleus caudatus* mit einem erhöhten EDSS-Score einhergeht (Bakshi et al 2002). Tjoa und Kollegen zeigten 2005 eine Korrelation zwischen einer Hypointensität im *Nucleus dentatus* mit dem Timed 25-Foot Test sowie dem Behinderungsgrad (EDSS) auf. Die Korrelation, die diese Studien zwischen Behinderungsgrad und MRT-T2-Hypointensität darstellen, ist

deutlicher als die Korrelationen zwischen der üblicherweise bestimmten Läsionslast (MRT-T2-Hyperintensitäten) und dem Behinderungsgrad. Die MRT-T2-Hypointensitäten sind daher in den Augen der Autoren ein wichtiger Marker für die Hirnschädigung bei MS.

In jüngster Zeit konnte auch die Arbeitsgruppe um Zhang und Kollegen (2007) eine signifikante Korrelation zwischen Hypointensität von *Nucleus caudatus* bzw. *Globus pallidus* und dem Behinderungsgrad (EDSS) zeigen.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass auch kognitive Dysfunktionen mit einer deutlichen MRT-T2-Hypointensität der subkortikalen grauen Substanz einhergehen (Brass et al. 2006b).

1.5 Problemstellung

Ausgehend von den oben dargelegten histopathologischen und magnetresonanztomografischen Befunden, die auf eine frühe Degeneration im Bereich der Basalganglien bei MS hinweisen, postulierten wir, dass sonografisch fassbare Veränderungen der Basalganglien häufiger bei Patienten mit MS als bei der gesunden Normalbevölkerung zu finden sind und dass diese Veränderungen mit der Krankheitsschwere korrelieren.

Zur Überprüfung dieser Hypothese werden in der vorliegenden Arbeit hirnsonografische Befunde bei verschiedenen Verlaufsformen der MS im Vergleich zur Normalpopulation erhoben. Es wird die Hypointensität von *Substantia nigra* (pars compacta), *Globus pallidus* und *Nucleus caudatus* in den T2-gewichteten MRT-Sequenzen analysiert und auf ihre Korrelation mit den hirnsonografisch gemessenen Echogenitätswerten geprüft.

Es wird untersucht, ob hirnsonografische Befunde des Hirnstammes, der Basalganglien und der Ventrikel mit der klinischen Verlaufsform, der globalen Krankheitsschwere oder mit der Schwere bestimmter motorischer und neuropsychologischer Krankheitssymptome bei MS korrelieren.

Des Weiteren wird überprüft, ob bestimmte hirnsonografische Veränderungen des Hirnstammes, der Basalganglien und der Ventrikel eine Voraussage zur Krankheitsprogression im 2-Jahresverlauf erlauben.

2 Patienten und Methoden

2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasste 75 Patienten mit drei verschiedenen Verlaufsformen der MS, nämlich Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RR), primär chronisch-progredienter MS (PCP) sowie sekundär chronisch-progredienter MS (SCP, vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

	RR	SCP	PCP
Anzahl	n=43	n=24	n=8
Geschlecht	w: n=28 ; m: n=15	w: n=15 ; m: n=9	w: n=3 ; m: n=5
Alter [Jahre]	16-19: n=2 20-29: n=6 30-39: n=15 40-49: n=15 50-59: n=5 60-69: n=0 70-79: n=0 MW±SA: 38,3±9,4	16-19: n=0 20-29: n=0 30-39: n=3 40-49: n=4 50-59: n=12 60-69: n=4 70-79: n=1 MW±SA: 51,5±10,1	16-19: n=0 20-29: n=2 30-39: n=1 40-49: n=1 50-59: n=3 60-69: n=1 70-79: n=0 MW±SA: 43,3±3,7
Krankheitsdauer [Jahre]	MW±SA: 5,9±5,1	MW±SA: 19,2±11,4	MW±SA: 6,1±5,9
EDSS	MW±SA: 2,5±1,7	MW±SA: 4,9±1,1	MW±SA: 4,2±1,5

Sämtliche Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Rostock stationär aufgenommen und zwischen 16 und 74 Jahre alt. Von den 75 Patienten (45 Frauen, 29 Männer, mittleres Alter $43,0 \pm 11,6$ Jahre) unterzogen sich sämtliche Patienten der Hirnsonografie. Bei allen Patienten wurde die globale Krankheitsschwere mittels EDSS bestimmt. 55 dieser Patienten absolvierten zum Zeitpunkt der Hirnsonografie zusätzlich eine klinische Testbatterie (siehe Kapitel 2.3). Zur Überprüfung der Krankheitsprogression wurden die Patienten zwei Jahre später erneut begutachtet (siehe Kapitel 2.6). Bei allen Patienten war die Diagnose mittels der Kriterien nach McDonald (McDonald et al. 2001) gestellt und durch MRT-Bildgebung und Liquordiagnostik gesichert worden. Alle Patienten wurden nach den derzeit gültigen Therapierichtlinien der MSTKG (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe, 2006) behandelt. Voraussetzung zur Teilnahme war ferner ein

schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg Vorpommern genehmigt. Die Ausschlusskriterien sind Tabelle 5 zu entnehmen:

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien 1. Unklare Diagnose 2. Fehlendes Einverständnis 3. Visus unter 0.75 cum correctione auf einem der beiden Augen 4. Mangelnde Kooperativität

2.2 Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 55 gesunden Probanden im Alter zwischen 24 und 74 Jahren, die sich der Hirnsonografie unterzogen.

Tabelle 6: Zusammensetzung des Kontrollkollektivs

Anzahl	n=55
Geschlecht	w: n=30 ; m: n=25
Alter [Jahre]	20-29: n=19 30-39: n= 4 40-49: n=10 50-59: n=14 60-69: n= 7 70-79: n= 1
	MW±SA: 43,2± 15,5

2.3 Klinische Testbatterien

2.3.1 Beurteilung der globalen Krankheitsschwere

2.3.1.1 Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Es ist allgemein üblich, den globalen Behinderungsgrad bei der MS mittels der EDSS zu beurteilen. Dieses von Kurtzke et al. (1983) eingeführte Bewertungssystem erfasst acht funktionelle Systeme: Pyramidenbahn, Kleinhirn, Sensorium, Hirnstamm, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfunktion, zerebrale Funktion und andere Funktionen. Die

Bewertung reicht dabei von 0 (normale neurologische Befunde) in ½-Punkt-Schritten bis 10 Punkte (Tod als Folge der MS).

2.3.1.2 Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC)

Jünger ist die von Fischer et al. 1999 publizierte Skala, die die drei Hauptsymptome der MS differenziert beurteilt:

1. Strecke-Zeit-Test (Timed 25-Foot Walk Test, TWT): Test zur Überprüfung der Gehfähigkeit

Hierbei wird die Zeit gemessen, die der Patient braucht, um eine Gehstrecke von 7,62 Meter zurückzulegen.

2. Steckbrett-Test (9-Hole Peg Test, 9-HPT): Test zur Überprüfung der Hand-/Armfunktion

Es wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um neun Stäbchen in die Löcher eines Steckbrettes zu platzieren und wieder herauszunehmen.

3. Zahlen-Additions-Test (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT): Test zur Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses

Bei diesem recht anspruchsvollen Test werden dem Patienten 60 Zahlen in einem konstanten Abstand von wenigen Sekunden vorgetragen. Es ist die Summe von der ersten und zweiten Zahl zu nennen. Danach ist die Summe von zweiter und dritter Zahl zu nennen, anschließend die Summe von dritter und vierter Zahl usw. (Beispiel: Für die Zahlenfolge 5, 3, 4, 6 lauten die richtigen Antworten 8, 7, 10). Gewertet werden alle richtigen Ergebnisse.

Zur Auswertung werden die Ergebnisse der drei Tests als Z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) addiert und anschließend der Mittelwert gebildet, welcher den MSFC-Wert ergibt.

2.3.2 Neuropsychologische Beurteilung

2.3.2.1 Depression

Zur Erfassung der Symptome einer Depression verwendeten wir das Beck Depressionsinventar (Beck Depression Inventory, BDI, Beck & Steer 1987). Hierbei handelt es sich um einen gut evaluierten Fragebogen mit 21 Items. Pro Item werden 0 bis 3 Punkte vergeben. Bei 0 bis 10 Punkten liegt keine Depression vor, bei 11 bis 17

eine leichte Depression, bei 18 bis 23 eine mittelgradige Depression und bei mehr als 24 Punkten eine schwere Depression.

2.3.2.2 Fatigue

Zur Bestimmung der Schwere einer Fatigue (Erschöpfung, Abgeschlagenheit, Ermüdung) kam die deutsche Übersetzung der Modifizierten Fatigue Impact Scale (MFIS) zur Anwendung (Multiple Sclerosis Council 1998). Dieser Fragebogen besteht aus 21 Fragen, die mit den Antworten nie = 0 Punkte, selten = 1 Punkt, manchmal = 2 Punkte, häufig = 3 Punkte und fast immer = 4 Punkte zu beantworten ist.

Die einzelnen Punkte der MFIS können neben der Gesamtauswertung der MFIS drei Untergruppen (physisch, kognitiv und psychosozial) zugeordnet werden. Alle Subskalen sind so aufgebaut, dass höhere Punktwerte einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Fatigue entsprechen. In der vorliegenden Arbeit wird nur der Gesamtwert betrachtet, der zwischen 0 und 84 Punkten liegt.

2.3.3 Beurteilung exekutiver Funktionen

2.3.3.1 Faces Symbol Test (FST)

Der FST ist ein maximal 5-minütiger kognitiver Screening-Test, der zur sensitiven Diagnostik kognitiver Störungen bei MS angewandt wird (Scherer et al. 2007). Er erfordert die möglichst schnelle und fehlerfreie Zuordnung von Symbolen zu Gesichtern, wobei folgende Normwerte angegeben werden:

- kognitiv unauffällig: < 3,0 Sekunden pro korrekte Zuordnung
- kognitiv beeinträchtigt: 3,0 bis 4,6 Sekunden pro korrekte Zuordnung
- Demenzhinweis: > 4,6 Sekunden pro korrekte Zuordnung

2.3.3.2 Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Des Weiteren wurde der Untertest PASAT aus dem MSFC analysiert (siehe Kapitel 2.3.1.2).

2.3.4 Beurteilung motorischer Funktionen

2.3.4.1 Parkinsonoide Symptomatik

Es wurde der dritte Teil der Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) - die motorische Untersuchung - durchgeführt. Im motorischen Teil der UPDRS (Fahn et al. 1987) wird die Ausprägung von Parkinsonsymptomen wie Rigor, Tremor, Hypokinese und Gangstörung erfasst. Der Score reicht von 0 bis 108 Punkte.

2.3.4.2 Spastik

Es wurde die Spastik-Skala nach Ashworth (ASS) in der von Bohannon und Smith (1987) modifizierten Version angewendet. Bei diesem einfach anzuwendenden, klinisch zu erhebenden Score wird das Ausmaß der Spastik dokumentiert, wobei die am stärksten betroffene Extremität gewertet wird:

- 0 = kein erhöhter Muskeltonus,
- 1 = geringe Erhöhung des Tonus am Ende der Bewegung,
- 1+ = geringe Erhöhung des Tonus in weniger als der Hälfte des Bewegungsumfanges,
- 2 = geringe Erhöhung des Tonus im ganzen Bewegungsumfang, aber betroffene Teile gut zu bewegen,
- 3 = deutlich erhöhter Tonus mit erschwelter passiver Beweglichkeit,
- 4 = rigide in Flexion oder Extension.

2.3.4.3 Dystonie

Zur Graduierung einer Dystonie wurde die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFM-DRS) verwendet. Diese ausführliche Skala besteht aus einer Bewegungsskala und einer Behinderungsskala, wobei wir ausschließlich die Bewegungsskala verwendeten. Diese umfasst neun Subskalen zur Beurteilung von Augen, Mund, Sprache/Schlucken, Hals, rechtem Arm, linkem Arm, Rumpf, rechtem Bein und linkem Bein. Es wird pro Subskala ein Provokations- und ein Heftigkeitsfaktor zwischen 0 und 4 Punkten bestimmt, der wiederum mit einem Wichtungsfaktor zwischen 0,5 und 1 multipliziert wird. Der Ergebnisbereich liegt zwischen 0 und 120 Punkten, wobei hohe Punktzahlen eine Erkrankung charakterisieren (Burke et al. 1985).

2.3.4.4 Gehfähigkeit

Als Maß zur Beurteilung der Gehfähigkeit wurde der Untertest Strecke-Zeit-Test aus dem MSFC analysiert (siehe Kapitel 2.3.1.2).

2.3.4.5 Feinmotorik

Zur Beurteilung der Feinmotorik wurde der Untertest Steckbrett-Test aus dem MSFC analysiert (siehe 2.3.1.2).

2.3.5 Beurteilung autonomer Funktionen

Zur Beurteilung der Schwere einer Dranginkontinenz verwendeten wir das Urge-Urinary Distress Inventory (Brown et al. 1999). Eine Übersicht zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Urge-Urinary Distress Inventory (U-UDI, deutsche Übersetzung durch den Autor)

1) Vermehrte Häufigkeit des Wasserlassens?
2) Ein deutliches Gefühl der Dringlichkeit des Wasserlassens?
3) Gibt es Probleme, den Urin zu halten?
4) Harn-Verlust (z.B. in den Slip)? [Wenn nein, gehe zu Frage 8]
5) Harnverlust verbunden mit dem Gefühl des eiligen Harndranges?
6) Harnverlust bei körperlicher Belastung, Husten oder Niesen?
7) Harnverlust <i>ohne</i> das Gefühl des eiligen Harndranges?
8) Nächtliches Wasserlassen notwendig?
9) Einnässen ins Bett?
10) Welches der in 1-9 bejahten Symptome belastet Sie am meisten?

Hierbei gibt der Patient zuerst an, ob er die Frage mit „ja“ oder „nein“ beantworten kann. Für die mit „ja“ beantworteten Fragen teilt der Patient abstufend mit, inwiefern er diese als Belästigung empfindet:

- überhaupt nicht (1 Punkt)
- wenig (2 Punkte)
- mittelgradig (3 Punkte)
- stark (4 Punkte)

Von den Fragen, die sich auf die Dranginkontinenz beziehen (1, 2, 3, 5, 8, 9) müssen mindestens zwei mit „ja“ beantwortet sein, um ein Ergebnis zu erzielen. Die mit „nein“ beantworteten Fragen werden mit 0 Punkten gewertet, so dass bei der Mittelwertbildung (aus den Fragen 1, 2, 3, 5, 8, 9) die Ergebnisse von 0 bis 4 reichen.

2.4 Transkranielle Hirnsonografie

2.4.1 Ultraschallsystem

Für die transkranielle Hirnsonografie wurde ein optimiertes Ultraschallsystem mit einem 2,5-MHz-Schallkopf (Phased-Array-Sektorschallkopf) verwendet. Dabei kam das Ultraschallgerät „Sonoline Elegra“ (Parameter am Gerät: Bildtiefe 14-16 cm, dynamischer Bereich 45-50 dB) zum Einsatz (Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland), welches bislang das bei der Hirnsonografie am häufigsten eingesetzte Gerät ist (Glaser et al. 2006) und für Erhebungen von Referenzwerten von Normalkollektiven zur Anwendung kam. Dies macht die Daten vergleichbarer, da bestimmte Messungen, z.B. die Bestimmung der Flächeninhalte echogener Areale, systemspezifisch sind und daher für jedes andere Ultraschallsystem gesondert ermittelt werden müssen. Die in diesem Kapitel genannten Normwerte beziehen sich auf das verwendete Gerät „Sonoline Elegra“ (Walter et al. 2007a).

2.4.2 Praktische Durchführung

Der Patient oder Proband saß in einem Liegestuhl in halb liegender Position, wobei sich der Untersucher am Kopfende hinter dem Patienten befand. Zunächst wurde der Ultraschallkopf präaurikulär in der Orbito-Meatal-Ebene positioniert und das „optimale Schallfenster“ aufgesucht. Das „optimale Schallfenster“ beschreibt diejenige Position des Schallkopfes, bei der die intrakraniellen Strukturen am besten dargestellt werden können. Jedoch muss angemerkt werden, dass in der aktuellen Studie auch nach Optimierung der Schallparameter (z.B. Bildhelligkeit) bei 4% der Untersuchten aufgrund eines nur partiellen Schallfensters die Beurteilung nur eingeschränkt möglich war (bei 3 von 75 Patienten war die Thalamusebene nicht beurteilbar).

Die Untersuchung erfolgte transtemporal in axialer Schnittführung (siehe Abbildungen 4 und 5) in standardisierten Ebenen (Becker et al. 1998, Walter et al. 2002b).

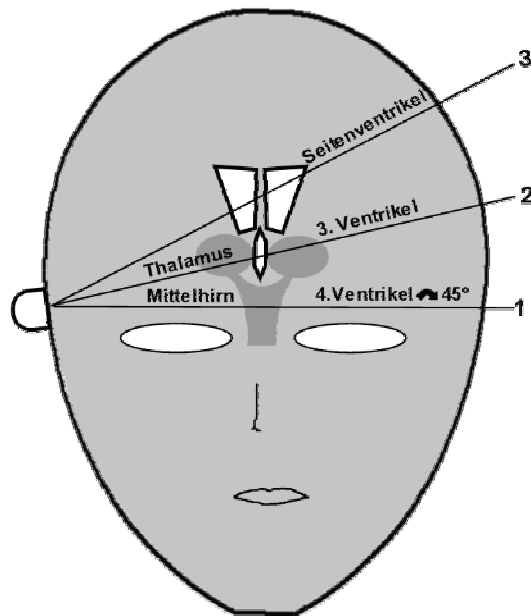


Abb. 4: Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter transkranieller Hirnsonografie (nach Walter et al. 2002b)

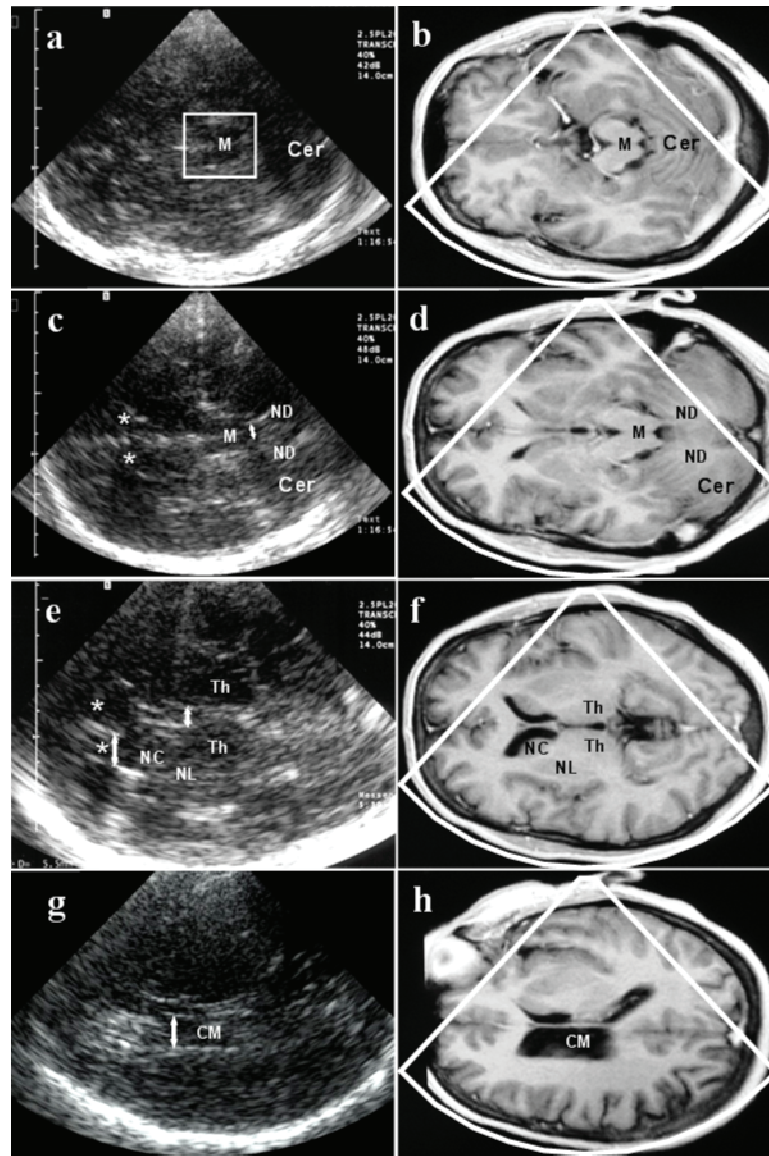


Abb. 5: Darstellung der korrespondierenden Schnittebenen im MRT (Bild: b, d, f, h) und der von uns verwendeten transkraniellen Hirnsonografie (Bild: a, c, e, g). Abb. a und b stellen die Mittelhirnebene dar (detaillierte Auflösung zeigt Abb. 6). Durch Drehung des hinteren Teils des Schallkopfes um 45° nach unten wird die Ebene des 4. Ventrikels (Doppelpfeil) eingestellt (Bild c, d). Die Doppelpfeile in Bild e und f zeigen die Weite des 3. Ventrikels und das Vorderhorn des Seitenventrikels in der Thalamusebene auf. Bild g und h stellen die Seitenventrikelenebene auf Höhe der *Cella media* (Doppelpfeil) dar. M – Mittelhirn, Cer – *Cerebellum* (Kleinhirn), CM – *Cella media*, NC – *Nucleus caudatus*, ND – *Nucleus dentatus*, NL – *Nucleus lentiformis*, Th – *Thalamus*, * - Vorderhörner der Seitenventrikel (nach Walter et al. 2007a)

2.4.3 Beurteilte Strukturen in der Hirnsonografie

Die im Folgenden aufgeführten Strukturen wurden in der rechten und der linken Hemisphäre beurteilt (Untersucher 1). Untersucher 1 war für die klinische Symptomatik und die Ergebnisse aus den Tests geblindet. Bei allen 55 Patienten, die die komplette Testbatterie absolvierten, erfolgte die Beurteilung der Echogenität der Mittelhirnstrukturen, sowie von *Thalamus*, *Nucleus caudatus*, *Nucleus lentiformis* von einem zweiten, unabhängigen Untersucher (Untersucher 2, Autor der Arbeit), der allerdings bezüglich der klinischen Befunde nur zum Teil geblindet war. Nur wenn beide Untersucher einen pathologischen Befund diagnostizierten, wurde der Befund auch als pathologisch klassifiziert (siehe unten).

2.4.3.1 Mittelhirnebene

Es wurden folgende Strukturen beurteilt:

- Flächeninhalt des echogenen Areals der ipsilateralen *Substantia nigra* (im Weiteren als echogene *Substantia-nigra*-Fläche bezeichnet)
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität des ipsilateralen *Nucleus ruber*
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität der Hirnstammraphe
- Messung der Weite des 4. Ventrikels (in mm)

Die hirnsonografische Untersuchung wurde in der Mittelhirnebene begonnen, die bei allen Patienten und Probanden ausreichend einzustellen war. Der Querschnitt des Mittelhirns stellte sich als schmetterlingsförmige Struktur dar (siehe Abbildung 5a & b, 6), wobei das Bild „eingefroren“, anschließend die echogene *Substantia-nigra*-Fläche mit dem Cursor umfahren und der Flächeninhalt automatisch berechnet wurde.

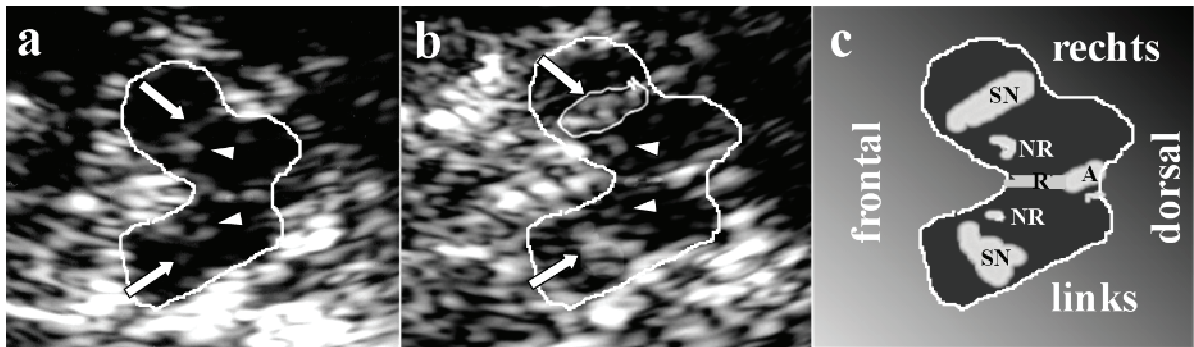


Abb. 6: Sonografiebefund in der Mittelhirnebene bei zwei verschiedenen Personen. Zum besseren Verständnis wurde das schmetterlingsförmige Mittelhirn markiert. Abbildung „a“ zeigt eine gesunde Person mit normal echogener *Substantia nigra* (lange Pfeile) sowie unauffälligem *Nucleus ruber* (Pfeilspitzen) und Hirnstammraphe. Zum Vergleich zeigt Abbildung „b“ eine beidseitige Hyperechogenität der *Substantia nigra*. Abbildung „c“ zeigt schematisch die Strukturen des Mittelhirns, nämlich *Substantia nigra* (SN), *Nucleus ruber* (NR), Hirnstammraphe (R) und Aquädukt (A); wie im Text beschrieben, wurde die ipsilaterale echogene *Substantia-nigra*-Fläche manuell umfahren und automatisch vermessen (+) (nach Walter et al. 2002b)

Flächeninhalte kleiner $0,25 \text{ cm}^2$ wurden als normal und Flächeninhalte ab $0,25 \text{ cm}^2$ als hyperechogen beurteilt. Zur Klassifizierung wurde nach beidseitiger Messung die größere *Substantia-nigra*-Fläche verwendet. Für Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen wurde die individuelle Summe aus rechter und linker echogener *Substantia-nigra*-Fläche errechnet. Die Hirnstammraphe wurde semiquantitativ im Vergleich mit dem *Nucleus ruber* beurteilt, wobei eine deutliche Echogenität (Normalbefund) von einer verminderten oder fehlenden Echogenität (abnormer Befund) unterschieden wurde (Walter et al. 2007a). Zur Darstellung des 4. Ventrikels wurde der hintere Teil des Schallkopfes um 45° nach unten gedreht (semiaxiale Schnittführung). Das Ausmessen des 4. Ventrikels (in mm) mittels Ultraschall gelang nur bei gleichzeitig vorhandener Atrophie des Kleinhirns (Normwerte siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Normale und pathologische hirnsonografische Befunde in der Mittelhirnebene mit dem Gerät „Siemens Sonoline Elegra“ (nach Walter et al. 2007a)

Struktur	Normalbefund	Pathologischer Befund
SN	Echogenität: schwach bis moderat, echogene Fläche < 0,25 cm ²	Deutlich hyperechogen ($\geq 0,25$ cm ²)
NR	Schwache bis mittlere Echogenität	Vermehrte Echogenität, „hyperechogen“
HR	Echogenität: deutlich echogen	Vermindert, fehlend
4.V	Nicht darstellbar oder nur „komma-förmig“ aussehend	Darstellbar, Weite ≥ 3 mm

SN, *Substantia nigra*; NR, *Nucleus ruber*; HR, Hirnstammraphe; 4.V, 4.Ventrikel

2.4.3.2 Thalamusebene

Es wurden folgende Strukturen beurteilt:

- Messung der Weite des 3.Ventrikels
- Weite des Vorderhorns des kontralateralen Seitenventrikels
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität des kontralateralen *Thalamus*
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität des kontralateralen *Nucleus caudatus*
- Semiquantitative Beurteilung der Echogenität des kontralateralen *Nucleus lentiformis* sowie zusätzlich eine Ausmessung der echogenen Fläche des *Nucleus lentiformis* (im Weiteren als echogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche bezeichnet).

Von der Mittelhirnebene ausgehend wurde der Schallkopf um ca. 10° in Richtung kranial gekippt und so die Thalamusebene eingestellt (siehe Abbildungen 4 & 5e). Es erfolgte die semiquantitative Beurteilung der Echogenität des kontralateralen *Thalamus*, des kontralateralen *Nucleus caudatus* und des kontralateralen *Nucleus lentiformis*. Hier stellte das umgebende Marklager die Referenzstruktur dar. Pathologisch war eine deutlich erhöhte Echogenität der untersuchten Strukturen. Zusätzlich wurde die echogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche (in cm²) ausgemessen und ähnlich wie bei der *Substantia nigra* für die Korrelationsanalysen die Summe der Messwerte aus rechter und linker Hemisphäre errechnet. Des Weiteren erfolgte die Messung der Weite des 3. Ventrikels und des Vorderhorns des kontralateralen Seitenventrikels (Normwerte siehe

Tabelle 9). Für die Korrelationsanalysen wurde für jeden Probanden der Mittelwert aus der Weite des rechten und linken Seitenventrikelvorderhorns gebildet.

Tabelle 9: Normale und pathologische hirsonografische Befunde in der Thalamusebene mit dem System „Siemens Sonoline Elegra“ (nach Walter et al. 2007a)

Struktur	Normalbefund	Pathologischer Befund
3.V	Alter 20 - 60 Jahre: Weite < 7mm	Alter 20 - 60 Jahre: Weite \geq 7mm
	Alter \geq 60 Jahre: Weite < 10mm	Alter \geq 60 Jahre: Weite \geq 10mm
LV-FH	Alter 20 - 60 Jahre: Weite < 17mm	Alter 20 - 60 Jahre: Weite \geq 17mm
	Alter \geq 60 Jahre: Weite < 20mm	Alter \geq 60 Jahre: Weite \geq 20mm
Th	Echogenität: iso- bis hypoechogen	Echogenität: hyperechogen
NC	Echogenität: isoechogen	Echogenität: hyperechogen
NL	Echogenität: isoechogen	Echogenität: hyperechogen

3.V, 3.Ventrikel; LV-FH, Vorderhorn des kontralateralen Seitenventrikels; Th, *Thalamus*; NC, *Nucleus caudatus*; NL, *Nucleus lentiformis*

2.4.3.3 Seitenventrikel Ebene

Es wurden folgende Strukturen beurteilt:

- Weite des kontralateralen Seitenventrikels auf Höhe der *Cella media*

Von der Thalamusebene ausgehend wurde der Schallkopf um ca. 25° nach kranial geschwenkt und so die Seitenventrikel Ebene eingestellt (siehe Abbildung 5g). Hier erfolgte die Messung der Weite des kontralateralen Seitenventrikels auf Höhe der *Cella media* (siehe Tabelle 10). Für die Korrelationsanalysen wurde für jeden Probanden der Mittelwert aus der Weite des rechten und linken Seitenventrikels auf Höhe der *Cella media* gebildet.

Tabelle 10: Normale und pathologische hirsonografische Befunde in der Seitenventrikel Ebene mit dem Gerät „Siemens Sonoline Elegra“ (nach Walter et al. 2007a)

Struktur	Normalbefund	Pathologischer Befund
LV-CM	Alter 20 - 60 Jahre: Weite \leq 19mm	Alter 20 - 60 Jahre: Weite $>$ 19mm
	Alter \geq 60 Jahre: Weite \leq 22mm	Alter \geq 60 Jahre: Weite $>$ 22mm

LV-CM, Seitenventrikel auf Höhe der *Cella media*

2.5 MRT-Untersuchung von *Substantia nigra* und Basalganglien

Um die Annahme zu untersuchen, dass die vermutlich durch Eisenakkumulation bedingte MRT-T2-Hypointensität der Basalganglien mit der Hyperechogenität in der Hirnsonografie korreliert, wurde gemäß der von Bakshi und Kollegen (2002) beschriebenen Methodik die MRT-T2-Hypointensität von *Substantia nigra (pars compacta)*, *Globus pallidus* und *Nucleus caudatus* in Relation zur Intensität des Liquorraumes des rechten Seitenventrikel-Vorderhorns bestimmt und ihre Korrelation mit den hirsonografisch gemessenen Echogenitätswerten analysiert.

Die MRT-Untersuchung wurde mittels Magnetom Avanto (1,5 Tesla, Siemens, Erlangen/ Deutschland) durchgeführt und von einer erfahrenen Radiologin ausgewertet, die sowohl für die klinische Symptomatik der MS-Patienten als auch für die Ergebnisse in der Hirnsonografie geblindet war. Insgesamt erhielten 23 Patienten eine MRT-Bildgebung zum Zeitpunkt der Hirnsonografie.

2.6 Studiendesign und Statistik

Es handelt sich bei dieser Studie um eine prospektive klinische und bildgebende Untersuchung. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns unterzogen sich 75 Patienten der Hirnsonografie. Bei allen wurde die Krankheitsschwere mittels EDSS-Score erfasst. 55 Patienten unterzogen sich den erweiterten klinischen Testbatterien. Eine zweite Begutachtung zur Feststellung der Krankheitsprogression folgte nach zwei Jahren (2-Jahresverlauf), bei der erneut der EDSS-Wert bestimmt wurde. Dies konnte bei 68 (39 RR, 22 SCP, 7 PCP) der 75 (43 RR, 24 SCP, 8 PCP) Patienten realisiert werden. Dabei wurde Krankheitsprogression definiert als Verschlechterung von ≥ 1 Punkt in der EDSS-Skala (bzw. eine Verschlechterung um 0,5 Punkte, falls der Wert $\geq 6,0$ bei der Erstuntersuchung war), wobei die Persistenz der EDSS-Wertänderung noch einmal nach weiteren 6 Monaten überprüft wurde (vgl. Young et al. 2006). Zusätzlich wurde ein

Progressionsindex errechnet (Δ EDSS), bei dem ein halber Punkt Anstieg in der EDSS-Skala zwischen anfänglich 0 und 6 Punkten einen halben Punkt Anstieg im Index bedeutete und ein halber Punkt Anstieg in der EDSS-Skala bei anfänglich ≥ 6 Punkten einen Punkt Anstieg im Index bedeutete.

Zum Vergleich von normal verteilten Stichproben (z.B. Patientenalter, Ventrikelweiten) verwendeten wir den 2-seitigen t -Test für unabhängige Stichproben.

Zum Vergleich von nicht normal verteilten Stichproben (z.B. klinische Testbatterien, echogene Flächen in der Hirnsonografie) verwendeten wir den Mann-Whitney- U -Test.

Kategorielle Daten wurden mittels χ^2 -Test (Chi-Quadrat-Test) analysiert.

ROC- (Receiver Operating Characteristic-) Analysen wurden durchgeführt, um den prädiktiven Wert eines bestimmten hirnsonografischen Befundes zur Vorhersage einer Krankheitsprogression nach zwei Jahren zu bestimmen und um die optimalen Trennwerte („Cut-off-Werte“) zur Unterscheidung von MS-Patienten mit und ohne Krankheitsprogression zu ermitteln. Nachfolgend wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, bei der unabhängige sonografische Prädiktoren einer Krankheitsprogression ermittelt wurden.

Um das Ausmaß der Korrelation zwischen sonografischen und klinischen Befunden zu bestimmen, benutzten wir den Spearman-Test.

Die Interrater-Reliabilität, die in diesem Fall das Ausmaß der Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 bei der Hirnsonografie beschreibt, wurde ebenfalls mittels Spearman-Test überprüft.

Das Signifikanzniveau für singuläre Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Da hirnsonografische Befunde von 5 Hirnstrukturen (*Substantia nigra*, *Nucleus lentiformis*, 4. Ventrikel, 3. Ventrikel, Seitenventrikel) mit klinischen Scores korreliert wurden, verwendeten wir eine Bonferroni-Korrektur für multiple Korrelationen in Form einer Division des p -Wertes 0,05 durch 5. Somit wurde bei multiplen Korrelationsanalysen ein $p < 0,01$ als signifikant bewertet.

Sämtliche statistische Analysen erfolgten unter Verwendung des Programms SPSS 15.0.

3 Ergebnisse

3.1 Befunde der Hirnsonografie bei Patienten mit Multipler Sklerose im Vergleich zur Normalpopulation

3.1.1 Häufigkeit abnormer Befunde

Die durchschnittliche echogene *Substantia-nigra*-Fläche (bilaterale Summe, siehe Kapitel 2.4.3) betrug bei MS-Patienten 0,40 (Spannweite: 0,29 bis 0,50) cm² und in der Kontrollgruppe 0,30 (0,23-0,38) cm² (Mann-Whitney-*U*-Test, $p < 0,001$). Die Weiten der 3. und 4. Ventrikel, sowie der Seitenventrikel auf Vorderhornebene und auf Höhe der *Cella media* waren bei der MS-Gruppe größer als bei der Normalpopulation. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Überblick über Messergebnisse der Hirnsonografie bei MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

	MS-Gesamt	RR	SCP	PCP	Normal-population	p-Wert (MS-Gesamt /Normalpop.)
SN re [cm ²]	0,19	0,18	0,21	0,20	0,15	$p=0,011^a$
SN li [cm ²]	0,22	0,21	0,22	0,24	0,15	$p < 0,001^a$
SN bil [cm ²]	0,40	0,39	0,42	0,44	0,30	$p < 0,001^a$
4. V [mm]	8,45	7,63	9,76	8,21	3,00	$p < 0,001^b$
3. V [mm]	5,30	4,80	6,60	4,00	3,55	$p < 0,001^b$
LV-FH re [mm]	14,24	13,44	15,44	15,59	12,40	$p=0,002^b$
LV-FH li [mm]	14,20	13,00	15,90	15,83	12,40	$p=0,007^b$
LV-FH mean [mm]	14,27	13,22	15,76	15,71	12,37	$p=0,002^b$
LV-CM re [mm]	26,58	23,74	28,80	30,99	17,27	$p < 0,001^b$
LV-CM li [mm]	25,94	23,68	27,43	29,96	16,91	$p < 0,001^b$
LV-CM mean [mm]	26,50	23,87	28,41	30,45	17,90	$p < 0,001^b$

Es sind jeweils die Mittelwerte angegeben. p-Werte wurden mit dem ^aMWU-Test bzw. mit dem ^bt-Test ermittelt. SN, *Substantia nigra*; 3.V, 3.Ventrikel; 4.V, 4.Ventrikel; LV-FH, Vorderhorn des kontralateralen Seitenventrikels; LV-CM, Seitenventrikel auf Höhe der *Cella media*; re, rechts; li, links; bil, (bilaterale) Summe aus rechter und linker Struktur; mean, Mittelwert aus rechter und linker Weite

3. Ergebnisse

Eine einseitige oder bilaterale Hyperechogenität der *Substantia nigra* wurde bei 31 (41%) MS-Patienten, aber nur bei 7 (13%) Gesunden diagnostiziert (χ^2 test, $p < 0,001$). Noch häufiger war ein hyperechogener *Nucleus lentiformis* nachweisbar, nämlich bei 39 (54%) der Erkrankten, jedoch nur bei 7 (13%) der Kontrollen ($p < 0,001$). Typische Ultraschallbilder werden in Abbildung 7 gezeigt. Ein hyperechogener *Thalamus* wurde in 6 (8%) der MS-Population beschrieben, jedoch bei keinem Kontrollprobanden ($p = 0,028$). Der *Nucleus caudatus* war bei 29 (40%) der Patienten, aber nur bei 3 (5%) der Gesunden hyperechogen ($p < 0,001$). Eine verminderte Echogenität zeigte die Hirnstammraphe bei 26 (35%) der Erkrankten, hingegen nur bei 4 (7%) des Vergleichskollektivs ($p < 0,001$). Eine Zusammenschau zeigt Tabelle 12.

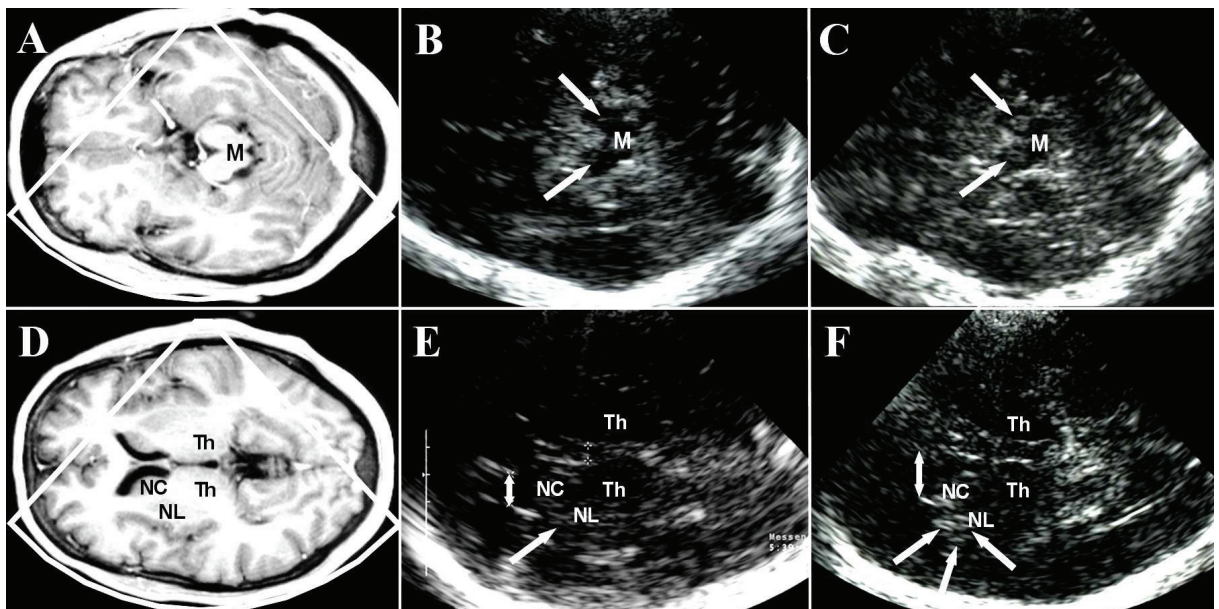


Abb. 7: Darstellung von korrespondierenden Schnittebenen im MRT und der Hirnsonografie bei Personen mit normaler und MS-Patienten mit typischerweise erhöhter Echogenität von *Substantia nigra* (SN) und *Nucleus lentiformis* (NL). Das MRT-Schnittbild A korrespondiert mit den hirnsonografischen Schnittbildern B und C auf Höhe des Mittelhirnes (M). Bild B zeigt bilateral eine normal echogene *Substantia nigra* (SN, Pfeile), während Bild C eine beidseitige deutliche Hyperechogenität der *Substantia nigra* beschreibt (Pfeile). Das MRT-Schnittbild D korrespondiert mit den hirnsonografischen Schnittbildern E und F auf Höhe der Thalamusebene. Bild E zeigt den physiologischerweise zum umgebenden Gewebe isoechogenen *Nucleus lentiformis* (Pfeil); hingegen weisen die drei Pfeile in Bild F auf einen deutlich hyperechogenen *Nucleus lentiformis* bei einem MS-Patienten hin. (Der Doppelpfeil bezeichnet die Weite des Vorderhornes des Seitenventrikels; NC, *Nucleus caudatus*; Th, *Thalamus*)

Tabelle 12: Hirnsonografische Befunde von *Substantia nigra*, Hirnstammraphe, *Thalamus*, *Nucleus lentiformis* und *Nucleus caudatus* bei MS-Patienten sowie Kontrollpersonen

1) χ^2 -Test

2) Die Hyperechogenität der *Substantia nigra* wurde als erhöhter Flächeninhalt definiert (siehe Kapitel 2.4.3)

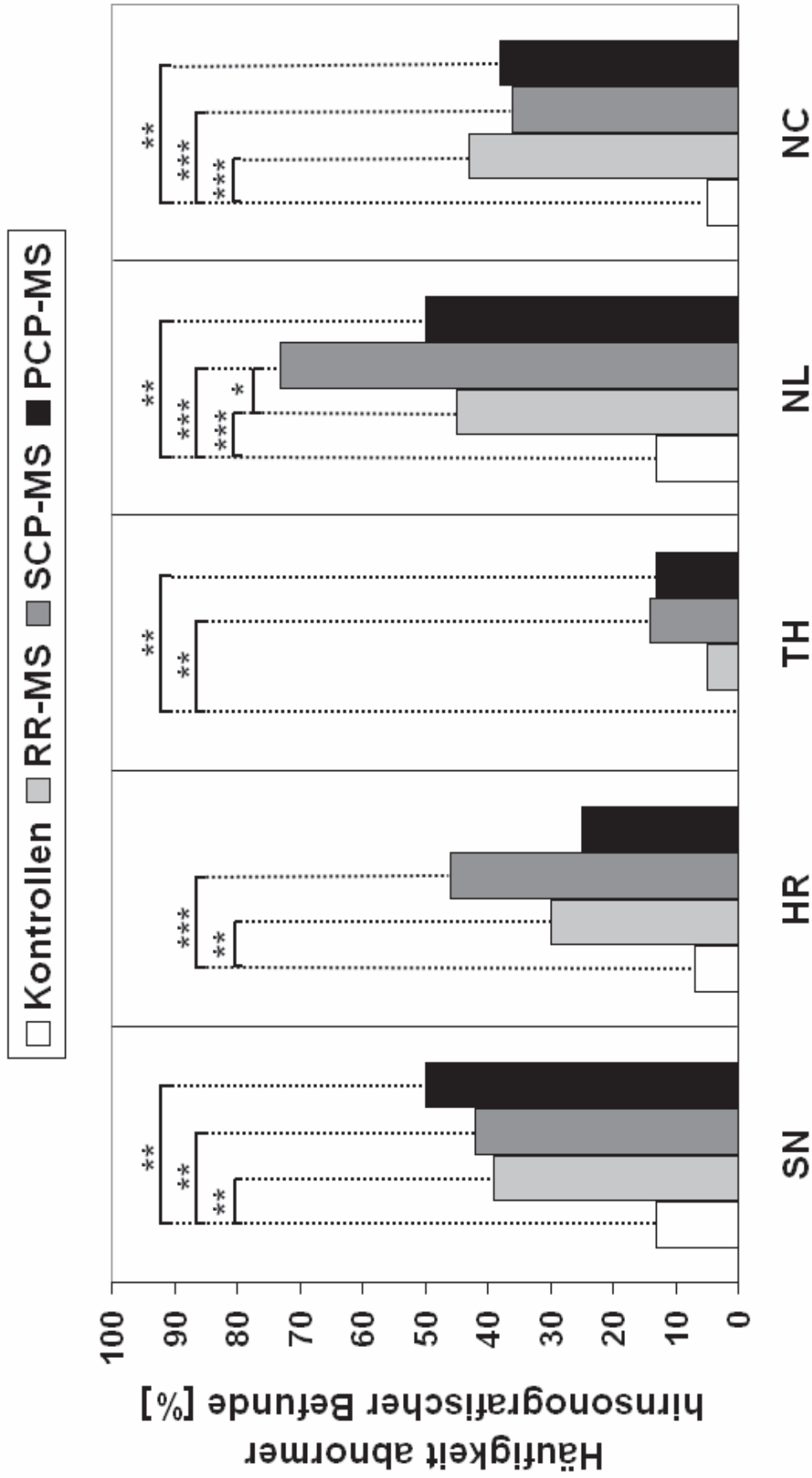
3) Die Echogenität wurde semiquantitativ im Vergleich zum *Nucleus ruber* beurteilt (siehe Kapitel 2.4.3)

4) Bei 3 MS-Patienten war die Thalamusebene aufgrund eines unzureichenden Schallfensters nicht beurteilbar

5) Die Echogenität von kontralateralem *Thalamus*, *Nucleus lentiformis* und *Nucleus caudatus* wurde semiquantitativ im Vergleich zum umgebenden Marklager beurteilt (siehe Kapitel 2.4.3)

Struktur	Echogenität in der Hirnsonografie MS-Patienten n=75	Kontrollpersonen n=55	Signifikanz ¹⁾
<i>Substantia nigra</i>	normal: 44 hyperechogen ²⁾ : 31 (41%)	normal: 48 hyperechogen ²⁾ : 7 (13%)	p<0,001
Hirnstammraphe	normal: 49 hypoechogen ³⁾ : 26 (35%)	normal: 51 hypoechogen ³⁾ : 4 (7%)	p<0,001
<i>Thalamus</i> ⁴⁾	normal: 66 hyperechogen ⁵⁾ : 6 (8%)	normal: 55 hyperechogen ⁵⁾ : 0	p=0,028
<i>Nucleus lentiformis</i> ⁴⁾	normal: 33 hyperechogen ⁵⁾ : 39 (54%)	normal: 48 hyperechogen ⁵⁾ : 7 (13%)	p<0,001
<i>Nucleus caudatus</i> ⁴⁾	normal: 43 hyperechogen ⁵⁾ : 29 (40%)	normal: 52 hyperechogen ⁵⁾ : 3 (5%)	p<0,001

Die Patientengruppen mit verschiedenen Verlaufsformen der MS unterschieden sich in der Häufigkeit der Basalganglienhyperechogenitäten. So wiesen 73% der SCP-Patienten eine Hyperechogenität des *Nucleus lentiformis* auf, aber nur 45% der RR-Patienten ($p < 0,05$) und 50% der PCP-Patienten. Mit vergleichbarer Frequenz zeigte sich bei 39% der RR-Patienten, bei 42% der SCP-Patienten und bei 50% der PCP-Patienten eine hyperechogene *Substantia nigra* (Normalkollektiv 13%). Der *Nucleus caudatus* stellte sich bei 43% der RR-Gruppe, bei 36% der SCP-Gruppe und bei 38% der PCP-Gruppe als vermehrt echogen dar. Die Hirnstammraphe zeigte sich bei 7% der gesunden Personen hypoechogen, allerdings bei 30% der RR-Patienten, bei 46% der SCP-Patienten und bei 25% der PCP-Patienten. Der *Thalamus* stellte sich bei allen Normalpersonen und der SCP-Patienten isoechogen dar und war lediglich bei 5% der RR-Patienten und 13% der PCP-Patienten vermehrt echogen. Eine grafische Darstellung und die Signifikanzniveaus liefert Abbildung 8.



Sonografisch beurteilte Hirnstruktur

Abb. 8: Es wird die Häufigkeit abnormer Befunde in der Hirnsonografie bei Patienten mit verschiedenen Verlaufsformen der MS im Vergleich mit einem Normalkollektiv dargestellt. *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (χ^2 Test); SN, *Substantia nigra*; HR, *Hirnstammraphe*; Th, *Thalamus*; NL, *Nucleus lentiformis*; NC, *Nucleus caudatus*

3.1.2 Interraterreliabilität

Die Interraterreliabilität, die in diesem Fall das Ausmaß der Übereinstimmung der Ergebnisse der zwei Untersucher bei der Hirnsonografie beschreibt, war hoch (Spearman Rangkorrelationskoeffizient für SN: $r=0,90$, $p<0,001$, und für NL: $r=0,87$, $p<0,001$).

3.1.3 Korrelation mit MRT-Befunden

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation größerer Echogenitätsflächen der *Substantia nigra* in der Hirnsonografie mit einer ausgeprägteren relativen Hypointensität der *Substantia nigra* im MRT (Spearman Rangkorrelationskoeffizient: $r=-0,34$, $p=0,024$; Abbildung 9). Dagegen fand sich keine Korrelation der sonografischen Echogenitätsmaße mit den MRT-Hypointensitäten für den *Nucleus lentiformis* (*Globus pallidus*) und den *Nucleus caudatus* ($p>0,5$).

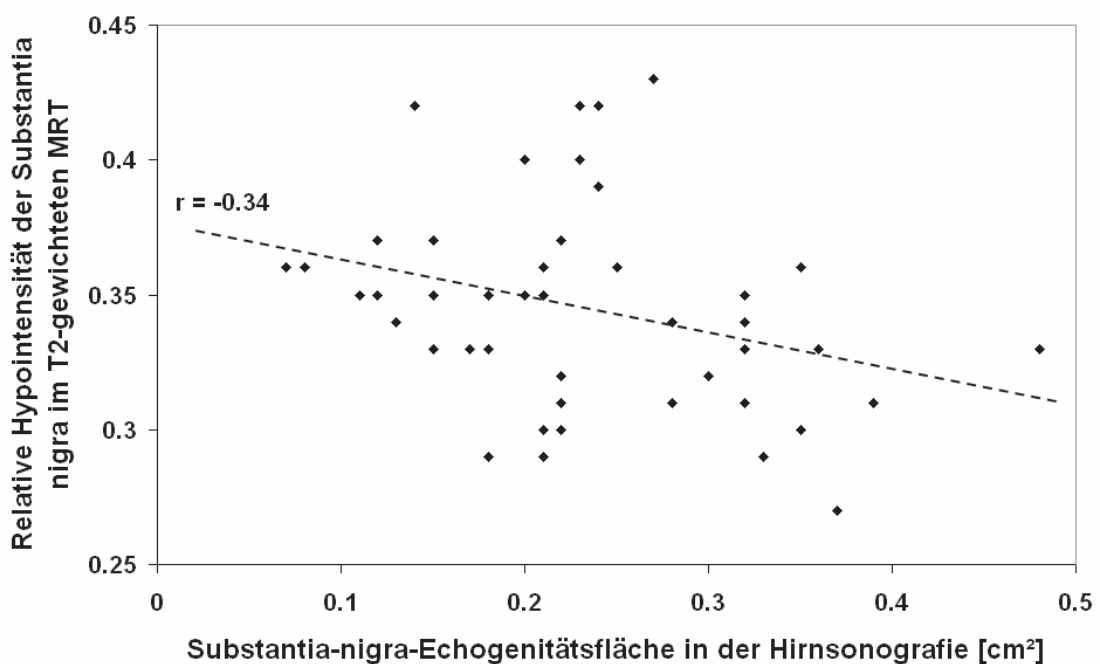


Abb. 9: Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Hypointensität der *Substantia nigra* im T2-gewichteten MRT und der echogenen *Substantia-nigra*-Fläche in der Hirnsonografie. Es ist eine deutliche Korrelation vorhanden.

3.2 Korrelation hirsonografischer Befunde mit der klinischen Symptomatik

3.2.1 Klinische Befunde

Einen Überblick der Ergebnisse aus den klinischen Testbatterien liefert Tabelle 13.

Tabelle 13: Ergebnisse der klinischen Untersuchung von 55 Patienten mit Multipler Sklerose

Verlaufsform	MS-Gesamt	RR	SCP	PCP
<u>Globale Krankheitsschwere</u>				
EDSS (MW ± SA)	3,4 ± 1,9	2,5 ± 1,7	4,9 ± 1,1	4,2 ± 1,5
MSFC (MW ± SA)	-0,59 ± 1,45	-0,01 ± 0,57	-0,65 ± 0,70	-0,19 ± 0,68
<u>Fatigue und Depression</u>				
MFIS (MW ± SA)	36,0 ± 14,4	33,2 ± 15,8	38,1 ± 11,8	38,9 ± 17,4
BDI (MW ± SA)	9,6 ± 6,6	8,8 ± 6,2	10,0 ± 7,4	10,9 ± 5,6
<u>Exekutive (kognitive) Funktion</u>				
FST (MW ± SA)	3,8 ± 1,8	3,1 ± 0,7	4,7 ± 2,4	3,5 ± 1,6
PASAT (MW ± SA)	36,0 ± 15,1	38,4 ± 12,6	30,5 ± 17,6	44,6 ± 10,7
<u>Motorische Funktion</u>				
UPDRSIII (MW ± SA)	11,3 ± 8,6	7,6 ± 7,1	15,2 ± 8,7	11,9 ± 8,5
TWT (MW ± SA)	7,2 ± 4,3	5,4 ± 1,9	9,0 ± 5,2	8,3 ± 5,4
9-HPT (MW ± SA)	28,6 ± 12,3	23,5 ± 6,2	33,2 ± 13,7	31,1 ± 17,5
ASS (MW ± SA)	0,8 ± 1,0	0,6 ± 0,9	1,3 ± 1,0	0,8 ± 0,9
BFM-DRS(MW ± SA)	0,1 ± 0,5	0	0,2 ± 0,9	0
<u>Autonome Funktion</u>				
Urge-UDI(MW ± SA)	1,45 ± 1,12	1,3 ± 1,2	1,6 ± 0,9	1,1 ± 1,5

RR, schubförmig-remittierende MS; SCP, sekundär chronisch-progrediente MS; PCP, primär chronisch-progrediente MS; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MSFC, MS Functional Composite; 9-HPT, 9-Hole Peg Test (Steckbrett-Test); PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test (Zahlen-Additions-Test); FST, Faces Symbol Test; MFIS, Modifizierter Fatigue Impact Scale; BDI, Beck Depressions Inventar; TWT, Timed 25-Foot Walk Test (Strecke-Zeit-Test); ASS, Ashworth Spasticity Scale (Spastik-Skala nach Ashworth); UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motorischer Teil; BFM-DRS, Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; Urge-UDI, Urge-Urinary Distress Inventory; MW, Mittelwert; SA, Standardabweichung

3.2.2 Korrelation hirsonografischer Befunde mit der globalen Krankheitsschwere

Die echogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche korrelierte gut mit dem EDSS-Score (Spearman Test: $r=0,44$, $p<0,001$) und dem MSFC-Score ($r=-0,41$, $p=0,003$), während die echogene *Substantia-nigra*-Fläche nicht mit dem MSFC-Score ($r=0,28$, $p=0,046$) oder dem EDSS-Score ($p=0,11$) korrelierte. Dagegen waren höhere EDSS-Scores mit größeren Weiten des 3. Ventrikels ($r=0,38$, $p=0,001$) und des Seitenventrikelvorderhornes ($r=0,52$, $p<0,001$) assoziiert. Ein schlechteres Abschneiden im MSFC ging ebenfalls mit größeren Weiten von Vorderhorn ($r=-0,45$, $p=0,001$) und 3. Ventrikel ($r=-0,40$, $p=0,003$) einher.

3.2.3 Korrelation hirsonografischer Befunde mit der neuropsychologischen Beeinträchtigung

Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Schwere der Fatigue und hirsonografischen Befunden. Hingegen zeigten sich im Mittel höhere Depressionswerte im BDI bei MS-Patienten mit normal echogener Raphe als bei Patienten mit reduzierter Raphe-Echogenität (Mann-Whitney-*U*-Test, $p=0,046$).

3.2.4 Korrelation hirsonografischer Befunde mit exekutiver Funktionsstörung

Das Ergebnis im Faces Symbol Test (FST) korrelierte mit folgenden sonografischen Parametern: echogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche (Spearman Test: $r=0,48$, $p<0,001$) und Weite des 3. Ventrikels ($r=0,47$, $p<0,001$; siehe Abb. 10).

Das Signifikanzniveau war nicht erreicht für die Korrelation von FST und Vorderhornweite ($r=0,29$, $p=0,040$) und von PASAT und Vorderhornweite ($r=0,30$, $p=0,027$).

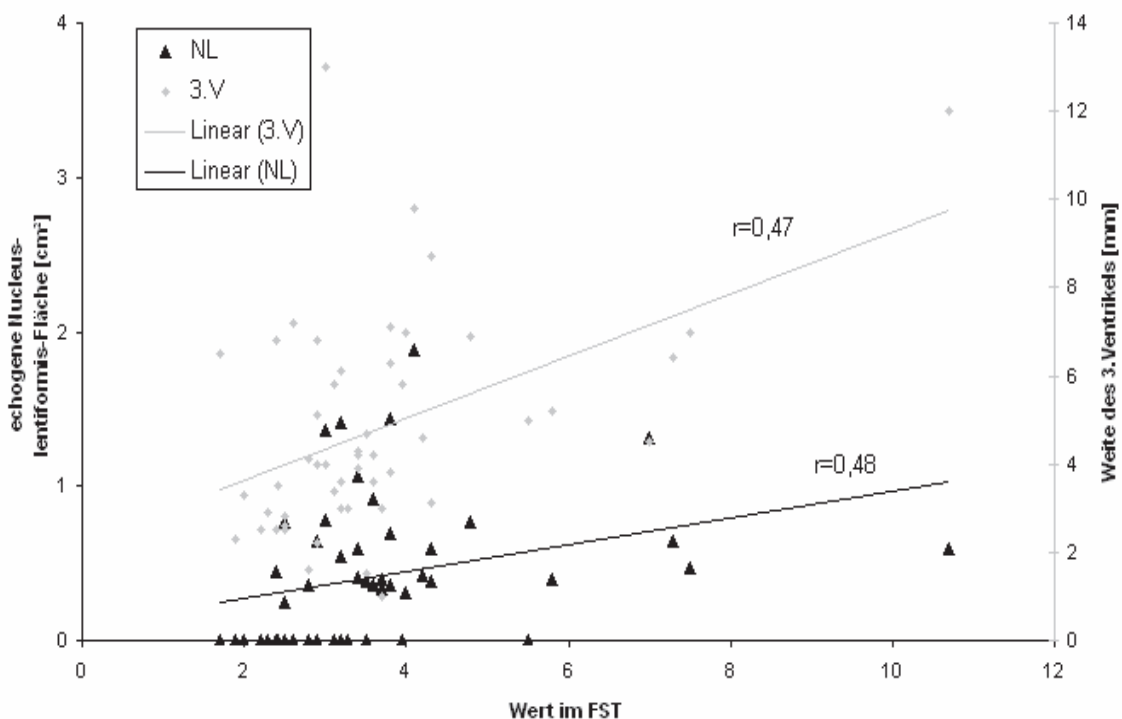


Abb. 10: Darstellung des Zusammenhanges zwischen kognitiver Dysfunktion bei MS-Erkrankten, erfasst im Faces Symbol Test (FST), und der echogenen *Nucleus-lentiformis*-Fläche sowie der Weite des 3. Ventrikels. Höhere Werte im FST bedeuten eine deutlichere kognitive Beeinträchtigung. NL, *Nucleus lentiformis*; 3.V, 3. Ventrikel; Linear, Ausgleichsgrade.

Auch für den Gruppenvergleich konnte dies dargestellt werden. Im Vergleich der Patientengruppen mit normal echogenem bzw. hyperechogenem *Nucleus lentiformis* zeigte sich ein signifikant schlechteres Abschneiden im FST in letzterer Gruppe (Mann-Whitney-*U*-Test, $p < 0,001$). Dies galt auch für den PASAT ($p = 0,01$).

3.2.5 Korrelation hirnsonografischer Befunde mit motorischer Funktionsstörung

Eine parkinsonoide motorische Verlangsamung wurde durch die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) bestimmt und korrelierte mit der Weite des 4. Ventrikels (Spearman Test: $r = 0,39$, $p = 0,005$, siehe Abb. 11), aber nicht mit anderen sonografischen Befunden.

Der Strecke-Zeit-Test (Timed 25-foot walk test, TWT) als Untertest des MSFC korrelierte mit der Weite des 4. Ventrikels ($r = 0,37$, $p = 0,007$) und des Seitenventrikelvorderhornes ($r = 0,38$, $p = 0,005$).

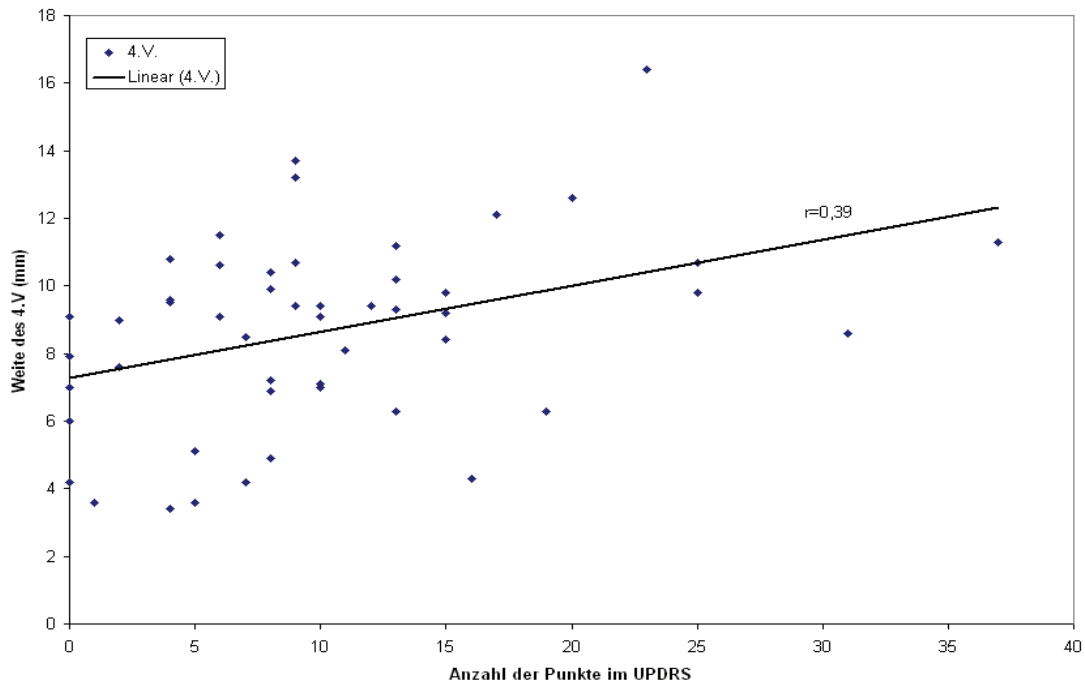


Abb. 11: Darstellung des Zusammenhanges zwischen motorischer Verlangsamung bei MS-Erkrankten, erfasst mittels UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), und der Weite von 4. Ventrikel (4.V). Höhere Werte im UPDRS bedeuten eine deutlichere motorische Verlangsamung. Linear, Ausgleichsgrade

Zur Überprüfung der Feinmotorik bzw. Hand-/Armfunktion wurde der Steckbrett-Test (9-Hole Peg Test) angewendet, der mit der Weite von 3. Ventrikel ($r=0,39$, $p=0,004$), Seitenventrikelvorderhorn ($r=0,40$, $p=0,003$) und zusätzlich mit der echogenen *Nucleus-lentiformis*-Fläche korrelierte ($r=0,38$, $p=0,006$).

Obgleich viele MS-Patienten eine spastische Symptomatik aufwiesen, war keine klare Korrelation von Schwere der Spastik zu hirntonografischen Parametern herauszustellen. Auch für die Schwere einer Dystonie gab es keine nachweisbaren Beziehungen zu hirntonografischen Befunden, da lediglich ein MS-Patient eine dystone Symptomatik zeigte.

3.2.6 Korrelation hirntonografischer Befunde mit autonomer Funktionsstörung

Zur Überprüfung einer bei MS-Erkrankten typischen Dranginkontinenz wendeten wir das Urge-Urinary Distress Inventory (U-UDI) an. Patienten, die eine Kombination aus hypoechogener Hirnstammraphe und hyperechogener *Substantia nigra* aufwiesen,

zeigten einen signifikant höheren Wert im U-UDI als die Patienten, die keine oder nur eine dieser hirsonografischen Abnormitäten zeigte (Mann-Whitney-*U*-Test, $p < 0,013$).

3.2.7 Korrelation hirsonografischer Befunde mit Patientenalter, Geschlecht und Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer der MS-Patienten korrelierte sowohl mit der Echogenität der echogenen *Nucleus-lentiformis*-Fläche (Spearman Test: $r=0,32$, $p=0,006$) als auch mit der Weite des 3. Ventrikels ($r=0,30$, $p=0,010$), jedoch nicht mit der Weite des Seitenventrikels ($p=0,23$) oder der echogenen *Substantia-nigra*-Fläche ($p=0,53$). Obgleich die mittlere Krankheitsdauer im Vergleich bei Patienten mit hyperechogenem *Nucleus lentiformis* höher war, als bei Patienten mit normal echogenem *Nucleus lentiformis* ($12,2 \pm 10,4$ vs. $6,7 \pm 7,3$ Jahre; $p=0,010$), war die Spanne der Krankheitsdauer ähnlich (1-35 vs. 1-38 Jahre).

Das Patientenalter korrelierte mit der echogenen *Nucleus-lentiformis*-Fläche ($r=0,32$, $p=0,006$), der Weite des 3. Ventrikels ($r=0,56$, $p < 0,001$) und der Weite des Vorderhornes des Seitenventrikels ($r=0,47$, $p < 0,001$), jedoch nicht mit der echogenen *Substantia-nigra*-Fläche ($p=0,11$).

Es fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Basalganglienechogenitäten und Ventrikelweiten.

3.3 Korrelation von hirsonografischen Befunden mit der Krankheitsprogression (2-Jahresverlauf) bei Patienten mit Multipler Sklerose

Einen Überblick über die Krankheitsprogression, gemessen als EDSS-Score-Veränderung nach zwei Jahren, liefert Tabelle 14.

Tabelle 14: Überblick über die Krankheitsprogression, gemessen als EDSS-Score-Veränderung nach zwei Jahren im Vergleich zur Basisuntersuchung

Verlaufsform	RR	SCP	PCP
<i>Wert im EDSS zum Zeitpunkt der Hirnsonografie</i>			
EDSS (MW ± SA)	2,5 ± 1,7	4,9 ± 1,1	4,2 ± 1,5
Spannweite	0 – 6,0	3,0 – 7,5	2,0 – 6,5
<i>Wert im EDSS nach 2 Jahren</i>			
EDSS (MW ± SA)	2,8 ± 2,0	5,5 ± 1,1	4,8 ± 1,2
Spannweite	0 – 6,5	3,5 – 7,5	3,5 – 6,5
ΔEDSS (MW ± SA)	0,3 ± 0,9	0,8 ± 0,9	0,5 ± 0,8
Spannweite	(-1,5) – 5,0	0 – 3,0	(-0,5) – 2,0

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns unterzogen sich 75 Patienten der Hirnsonografie inklusive der EDSS-Wertbestimmung. Eine zweite Begutachtung zur Feststellung der Krankheitsprogression folgte nach zwei Jahren und konnte bei 68 Patienten umgesetzt werden. Die Krankheitsprogression wurde definiert als Verschlechterung von ≥ 1 Punkt in der EDSS-Skala (bzw. eine Verschlechterung um 0,5 Punkte, falls der Ausgangswert $\geq 6,0$ lag, vgl. Kapitel 2.6). EDSS, Expanded Disability Status Scale; RR, schubförmig-remittierende MS; SCP, sekundär chronisch-progrediente MS; PCP, primär chronisch-progrediente MS; MW, Mittelwert; ΔEDSS, Progressionsindex

Die Weite des 3. Ventrikels sowie des Seitenventrikelvorderhorns korrelierte mit dem EDSS-Wert wie oben beschrieben (siehe Kapitel 3.2.2) zu Untersuchungsbeginn (Spearman Test: $r=0,38$, $p=0,001$; $r=0,52$, $p<0,001$) und nach zwei Jahren ($r=0,32$, $p=0,007$; $r=0,62$, $p<0,001$). Die echogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche korrelierte zur ersten Messzeit ($r=0,44$, $p<0,001$) und auch nach zwei Jahren mit dem EDSS-Wert ($r=0,38$, $p=0,002$), wies jedoch keine Beziehung zur Krankheitsprogression auf (siehe Abb. 12). Die echogene *Substantia-nigra*-Fläche, die zum Zeitpunkt der ersten

Untersuchung (noch) nicht mit dem EDSS korreliert war ($p=0,11$), wies nach zwei Jahren eine Beziehung zu diesem auf ($r=0,32$, $p=0,008$).

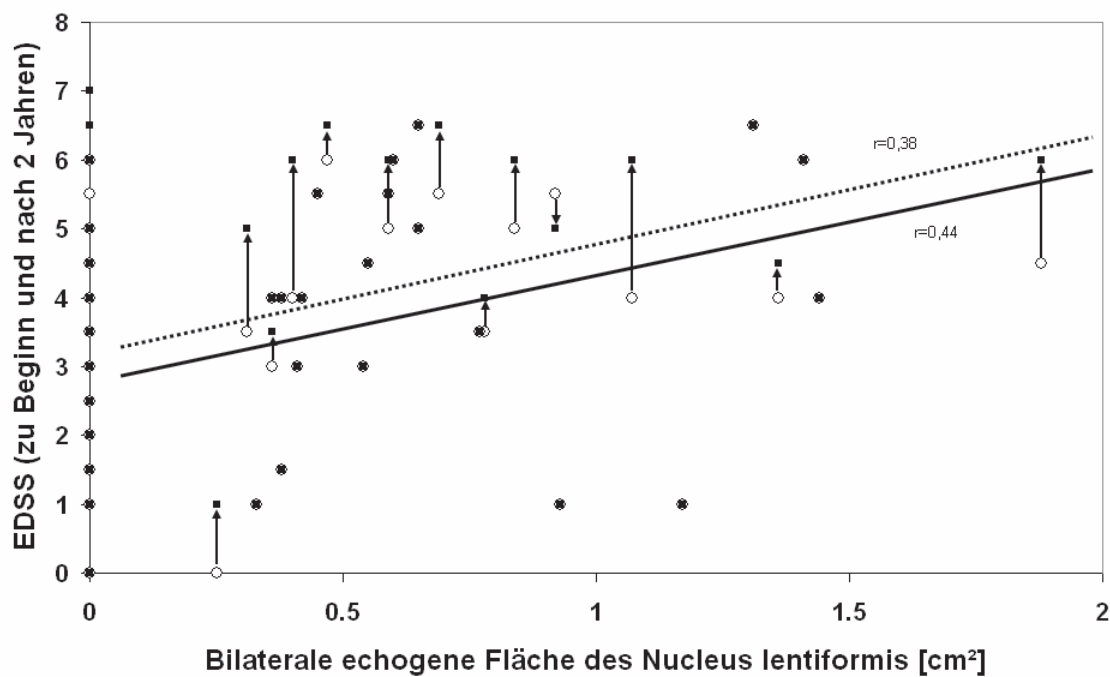


Abb. 12: Darstellung des Zusammenhanges zwischen echogener *Nucleus-lentiformis*-Fläche und EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und nach zwei Jahren. Eine größere echogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche war signifikant mit einem größeren Wert im EDSS-Score korreliert, jedoch nicht mit der Krankheitsprogression. Sämtliche Patienten mit einer vergrößerten echogenen *Nucleus-lentiformis*-Fläche wiesen neurologische Symptome auf, bis auf einen Patienten, der erst bei der 2. Untersuchung (2-Jahresverlauf) symptomatisch war. Die Patientengruppe mit normal echogenem *Nucleus lentiformis* (entspricht dem Wert 0 auf der Abszisse) umfasst sowohl Patienten, die zu beiden Untersuchungszeitpunkten asymptomatisch waren, als auch solche mit Symptomen und Progression.

Kreis: EDSS-Wert zu Untersuchungsbeginn; Pfeil: Verschlechterung (oder Verbesserung) auf den EDSS-Wert an der Pfeilspitze; schwarzes Quadrat: EDSS-Wert nach zwei Jahren; Quadrat im Kreis: keine Veränderung des EDSS-Wertes innerhalb von zwei Jahren; schwarze Ausgleichsgrade: EDSS zu Beginn; gestrichelte Ausgleichsgrade: EDSS nach zwei Jahren

Im Vergleich zu MS-Patienten ohne Krankheitsprogression ($n=51$) besaßen diejenigen mit Krankheitsverschlechterung ($n=17$) größere echogene *Substantia-nigra*-Flächen

3. Ergebnisse

($0,47 \pm 0,12$ vs. $0,37 \pm 0,16$; Mann-Whitney-*U*-Test, $p=0,023$) sowie größere Seitenventrikelvorderhörner ($16,3 \pm 3,4$ vs. $13,4 \pm 4,1$ mm; *t*-Test, $p=0,010$) zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung (= Erstuntersuchung). Andere hirnsongrafische Befunde zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Krankheitsprogression.

Die individuelle Größe der echogenen *Substantia-nigra*-Fläche ließ bei der Erstuntersuchung per Hirnsongrafie eine Differenzierung zwischen Patienten mit und solchen ohne Krankheitsprogression nach zwei Jahren zu (Receiver Operating Characteristic [ROC] – Analyse, Fläche unter der Kurve: 0,69; $p=0,023$): Eine Krankheitsprogression konnte ab einem Trennwert („Cut-off“-Wert) $>0,40$ cm² mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 69% vorausgesagt werden.

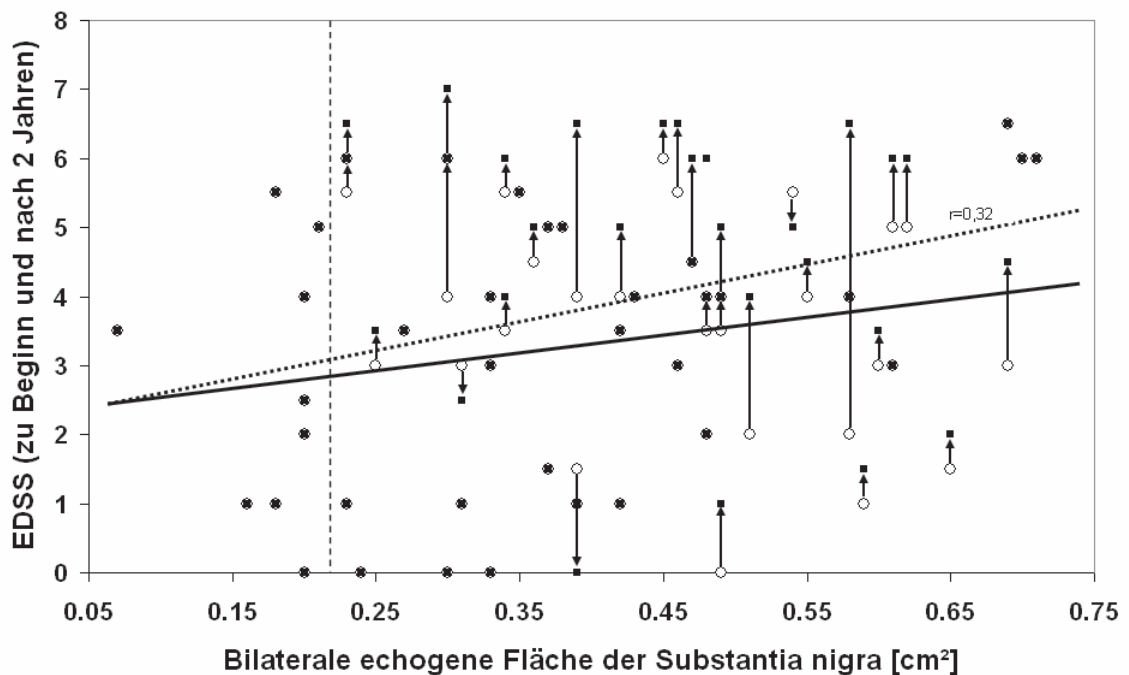


Abb. 13: Zusammenhang zwischen echogener *Substantia-nigra*-Fläche und EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und zwei Jahre danach. Patienten mit einer bilateralen echogenen *Substantia-nigra*-Fläche $\leq 0,22$ cm² (links von der vertikal gestrichelten Linie) in der Hirnsongrafie wiesen keine Krankheitsprogression auf.

Kreis: EDSS-Wert zu Untersuchungsbeginn; Pfeil: Verschlechterung (oder Verbesserung) auf den EDSS-Wert an der Pfeilspitze; schwarzes Quadrat: EDSS-Wert nach zwei Jahren; Quadrat im Kreis: keine Veränderung des EDSS-Wertes innerhalb von zwei Jahren; schwarze Ausgleichsgrade: EDSS zu Beginn; gestrichelte Ausgleichsgrade: EDSS nach zwei Jahren

Umgekehrt sagte eine echogene *Substantia-nigra*-Fläche von $\leq 0,22 \text{ cm}^2$ einen Krankheitsverlauf ohne Progression mit einer Sensitivität von 22% und einer Spezifität von 100% voraus (siehe Abb. 13).

Auch die Weite des Vorderhornes vermochte Patienten mit und solche ohne Krankheitsprogression nach zwei Jahren voneinander abzugrenzen (ROC - Analyse, Fläche unter der Kurve: 0,75; $p=0,004$) und zwar bei einem „Cut-off“-Wert von $>16,7 \text{ mm}$ mit einer Sensitivität von 47% und einer Spezifität von 92%. Umgekehrt prognostizierte eine Vorderhornweite $\leq 10 \text{ mm}$ einen Krankheitsverlauf ohne Verschlimmerung innerhalb von zwei Jahren mit einer Empfindlichkeit von 16% und einer Spezifität von 100% (siehe Abb. 14).

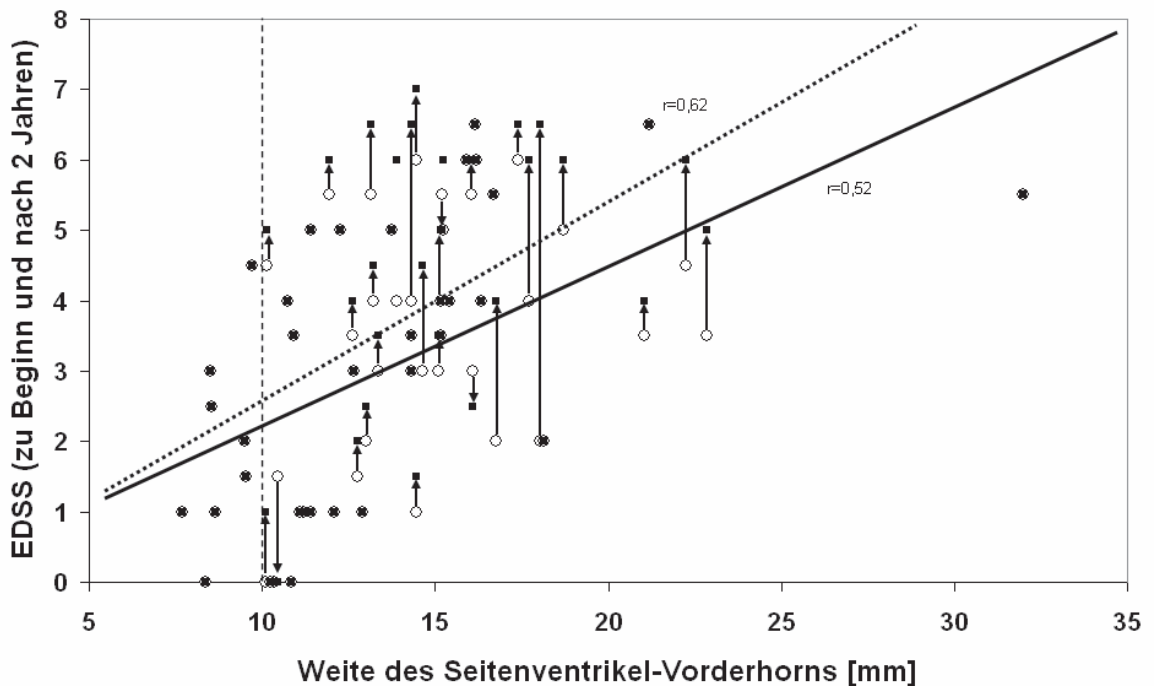


Abb. 14: Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Weite des Vorderhorns des Seitenventrikels und dem EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und zwei Jahre danach. Patienten mit einer Weite $\leq 10 \text{ mm}$ (links von der vertikal gestrichelten Linie) in der Hirnsonografie, wiesen keine Krankheitsprogression auf.

Kreis: EDSS-Wert zu Untersuchungsbeginn; Pfeil: Verschlechterung (oder Verbesserung) auf den EDSS-Wert an der Pfeilspitze; schwarzes Quadrat: EDSS-Wert nach zwei Jahren; Quadrat im Kreis: keine Veränderung des EDSS-Wertes innerhalb von zwei Jahren; schwarze Ausgleichsgrade: EDSS zu Beginn; gestrichelte Ausgleichsgrade: EDSS nach zwei Jahren

Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die *Substantia-nigra*-Echogenitätsfläche ($p=0,040$) und die Vorderhornweite ($p=0,033$) unabhängige Prädiktoren der Krankheitsprogression waren. Bildete man das individuelle Produkt aus bilateraler echogener *Substantia-nigra*-Fläche [cm^2] und mittlerer Weite des Vorderhornes [mm], so verbesserte sich die Differenzierung zwischen Krankheitsverschlechterung und Stabilität (ROC - Analyse, Fläche unter der Kurve: $0,78$; $p=0,001$). Mit einer Krankheitsprogression nach 2 Jahren war bei einem Trennwert von $>6,0$ mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 71% zu rechnen. Ein Produkt $\leq 4,12$ hingegen sagte einen Krankheitsverlauf ohne Progression mit einer Sensitivität von 45% und einer Spezifität von 100% voraus (siehe Abb. 15)

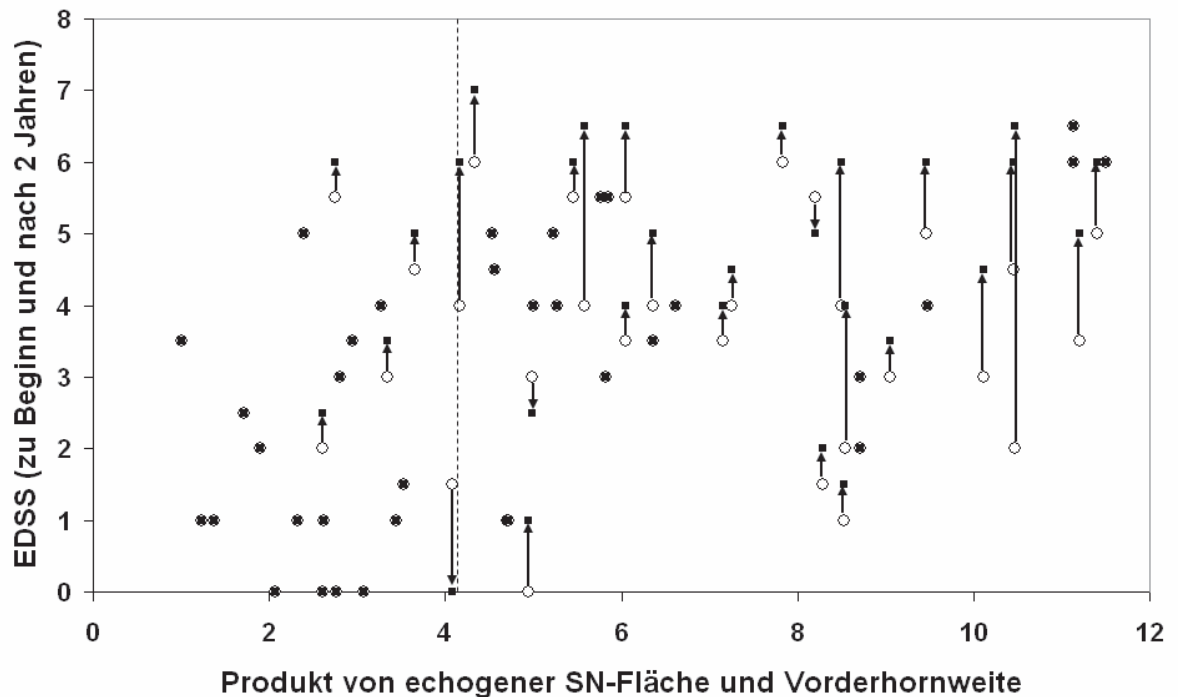


Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem Produkt aus mittlerer Weite des Vorderhornes und echogener *Substantia-nigra*-Fläche mit dem EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und zwei Jahre danach. Patienten mit einem Produkt $\leq 4,12$ (links von der vertikal gestrichelten Linie), wiesen keine Krankheitsprogression auf.

Kreis: EDSS-Wert zu Untersuchungsbeginn; Pfeil: Verschlechterung (oder Verbesserung) auf den EDSS-Wert an der Pfeilspitze; schwarzes Quadrat: EDSS-Wert nach zwei Jahren; Quadrat im Kreis: keine Veränderung des EDSS-Wertes innerhalb von zwei Jahren; schwarze Ausgleichsgrade: EDSS zu Beginn; gestrichelte Ausgleichsgrade: EDSS nach zwei Jahren

4 Diskussion

4.1 Repräsentativität unserer Patientenstichprobe

Nach der Ausführung des MS-Registers in Deutschland (Flachenecker et al. 2005) leiden 63,7% der MS-Patienten an einem schubförmig-remittierendem Verlauf (RR), 27,8% an einem sekundär chronisch-progredienten Verlauf (SCP) und 5,8% an einem primär chronisch-progredienten Verlauf (PCP). Unsere Studie beinhaltet 57,3% Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf (RR), 32,0% mit sekundär chronisch-progredientem Verlauf (SCP) und 10,7% mit primär chronisch-progredientem Verlauf (PCP).

Die Geschlechterverteilung in Deutschland beträgt laut Flachenecker und Kollegen (2005) 72% Frauen und 28% Männer. Kesselring und Kollegen (1997) nennen 63,9% weibliche und 36,1% männliche Patienten. An unserer Untersuchung nahmen 61,3% weibliche und 38,6% männliche MS-Patienten teil.

Aufgrund dieser Daten kann unsere Stichprobe zufällig ausgewählter Patienten als repräsentativ angesehen werden.

4.2 Hirnsonografische Befunde und ihre Korrelation zu Krankheitssymptomen bei Multipler Sklerose

Die in dieser Studie gewonnenen Daten zeigen, dass eine Hyperechogenität von *Substantia nigra* und Basalganglien signifikant häufiger bei MS-Patienten als bei gesunden altersentsprechenden Kontrollpersonen vorliegt. Die Ausprägung bestimmter Krankheitssymptome - besonders im motorischen und exekutiv-kognitiven Bereich - korreliert signifikant mit den Echogenitätsveränderungen bei MS-Patienten.

Die Weite von 3. und 4. Ventrikel und vom Seitenventrikel auf Höhe des Vorderhorns und der *Cella media* ist bei MS-Patienten im Gegensatz zum Normalkollektiv in unserer Arbeit erhöht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früher publizierten Befunden (Berg et al. 2000c). In der eben genannten und weiteren Arbeiten wurde darüber hinaus gezeigt, dass Ventrikelweiten, gemessen im MRT, signifikant mit den Messergebnissen in der Hirnsonografie korrelieren und die in der Hirnsonografie gemessenen Weiten somit valide sind (Kallmann et al. 2004). Erhöhte Ventrikelweiten sind ein

Surrogatparameter für eine Hirnatrophie (vgl. Lanz et al. 2007). Die Hirnatrophie beginnt bereits in frühen Stadien der MS (Dalton et al. 2002) und korreliert mit der Krankheitsschwere und der -progression. In der vorliegenden Arbeit korrelieren größere Ventrikelweiten mit einem schlechteren Abschneiden bei Tests, die die Krankheitsschwere bei MS zuverlässig wiedergeben (EDSS, MSFC), wobei sich besonders strenge Korrelationen für die Weite des 3. Ventrikels und des Seitenventrikelvorderhornes darstellen lassen (vgl. Berg et al. 2000c, Kallmann et al. 2004).

Auch kognitive Defizite sind mit erweiterten Ventrikeln korreliert. In unserer Studie sind ein vergrößerter 3. Ventrikel signifikant und erweiterte Vorderhörner tendenziell mit einem schlechteren Abschneiden im FST korreliert, des Weiteren sind erweiterte Seitenventrikelvorderhörner tendenziell mit einem schlechteren Abschneiden im PASAT assoziiert. Berg und Kollegen (2000c) verwendeten die „Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis“, die unter anderem den PASAT und den „Symbol Digit Modalities Test“ enthält. Sie beschreiben ebenfalls eine Korrelation zwischen sonografisch gemessener Weite des 3. Ventrikels und des Seitenventrikelvorderhornes einerseits und der neuropsychologischen Beeinträchtigung andererseits. Zu vergleichbaren Ergebnissen führten Studien, die Ventrikelweiten und Hirnatrophie von MS-Patienten im MRT bestimmten und mit kognitiven Testbatterien korrelierten (vgl. Benedict et al. 2006). Hirnatrophie und somit erweiterte Ventrikel sind wahrscheinlich Folge von diffusem axonalem Schaden („axonal loss“) und ein frühzeitig feststellbarer Marker von Krankheitsschwere und -progression (Lanz et al. 2007, Losseff & Miller 1998) und auch durch die Hirnsonografie sehr einfach zu diagnostizieren.

Unsere Arbeit zeigt, dass eine hypoechogene Hirnstammraphe häufiger bei MS-Patienten vorliegt als beim Normalkollektiv. Es gibt Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen Depressionen und der Hypoechogenität der Hirnstammraphe vermuten und dies als Affektion des serotonergen Systems deuten, vornehmlich bei Patienten mit unipolarer Depression (vgl. Becker et al. 1995b) oder Depression bei Parkinson-Krankheit (Becker et al. 1997b, Walter et al. 2007d). Diesen Zusammenhang fanden wir bei MS-Patienten nicht (ebenso bei Berg et al. 2000b).

In unserer Arbeit korreliert der koinzidente Befund einer hyperechogenen *Substantia nigra* und einer hypoechogenen Hirnstammraphe mit der Schwere einer Drangharninkontinenz (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,013$), gemessen im U-UDI. Ähnliche Ergebnisse sind bereits für Patienten mit Morbus Parkinson bekannt (Walter et al. 2006). Die Raphekerne scheinen als Teil des Miktionszentrums bei der Reflex- und Dranginkontinenz eine bedeutende Rolle zu spielen. Eine elektrische Stimulation der Raphekerne führt im Tierversuch zur Inhibition des Miktionsreflexes (Ito et al. 2006). Insofern könnte eine Alteration der Hirnstammraphe mit der Dranginkontinenz bei MS-Patienten zusammenhängen und auf eine eher neurodegenerative Genese ähnlich wie beim Morbus Parkinson hinweisen.

Einige Autoren meinen, eine Korrelation zwischen inflammatorischen Herden (Läsionen im MRT) und der Hirnatrophie zu erkennen, wobei in jüngster Zeit häufiger die Vermutung einer Korrelation zwischen diffuser axonaler Degeneration und der Hirnatrophie in den Vordergrund rückt (Anderson et al. 2006, De Stephano et al. 2007). In unserer Arbeit war eine Hyperechogenität des *Nucleus lentiformis* mit einer größeren Weite sowohl des 3. Ventrikels (t -Test; $p = 0,023$) als auch des Vorderhornes ($p = 0,001$) assoziiert, was die letztere Vermutung unterstützt.

In unserer Arbeit war ein veränderter *Nucleus lentiformis* im Sinne einer Hyperechogenität signifikant häufiger in der MS-Gruppe als in der Kontrollgruppe vorhanden und signifikant mit motorischen Defiziten (schlechteres Abschneiden im EDSS, UPDRS und Steckbretttest) und exekutiv-kognitiven Defiziten (schlechteres Abschneiden im FST) korreliert.

Weitere Arbeiten haben MR-tomografisch veränderte Basalganglien bei MS-Patienten in Bezug auf die kognitiven Funktionen untersucht (siehe Kapitel 1.4.2). Obgleich verschiedene Basalganglien Alterationen im Sinne von MRT-T2-Hypointensitäten aufweisen, gab es die stärksten Korrelationen zwischen kognitiven Defiziten und Hypointensitäten im *Globus pallidus* (als Teil des *Nucleus lentiformis*, Brass et al. 2006). Dies korrespondiert mit unseren Ergebnissen. Möglicherweise besitzt das *Pallidum* neben seinen bekannten modulierenden Einflüssen auf die Motorik auch stärkere Bedeutung für die Kognition als bisher angenommen. Dieser Gedanke wird durch einige Arbeiten gestärkt, die die Folgen einer posteroventralen Pallidotomie bei

Patienten mit Morbus Parkinson untersuchen, welche zum Zwecke der Verbesserung ihrer motorischen Krankheitserscheinungen durchgeführt wird und auch Erfolg zeigt. Bemerkenswerterweise beschreiben einige Autoren auch hier vermehrt exekutiv-kognitive Störungen als Folge der Pallidotomie (Jahanshahi et al. 2002, Obwegeser et al. 2000). Zur Zeit findet eine kritische Kontroverse dieser Beobachtungen in der wissenschaftlichen Literatur statt (vgl. York et al. 2007).

In unserer Untersuchung ist ein hyperechogener *Nucleus lentiformis* mit motorischen Defiziten korreliert (schlechtes Abschneiden im EDSS, UPDRS und Steckbretttest). Nach unseren Informationen gibt es bisher nur wenige Untersuchungen, die sich mit Hypointensitäten der Basalganglien im MRT in Bezug auf die globale Krankheitsschwere beschäftigen (gemessen als EDSS) und keine Untersuchung speziell zu der Fragestellung der motorischen Defizite bei MS. Zumindest aber für einen hohen EDSS-Score, der laut Zhang und Kollegen (2007) eine Korrelation zu einem hypointensen *Globus pallidus* (als Teil des *Nucleus lentiformis*) aufweist, gibt es eine Parallele zu unseren Ergebnissen. Zhang et al. beschreiben weiter signifikant hypointensere Strukturen im MRT von MS-Patienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv im *Nucleus caudatus*, *Thalamus*, *Substantia nigra*, *Nucleus ruber* und *Putamen*. In unserer hirnschonografischen Studie können wir keine Echogenitätsveränderung zwischen MS-Patienten und einem Normalkollektiv im *Nucleus ruber* nachweisen, wohl aber im *Nucleus caudatus*, *Thalamus* und in der *Substantia nigra*.

Die Hyperechogenitäten im *Nucleus caudatus* und *Thalamus* weisen in unserer Studie keine signifikanten Korrelation mit den Ergebnissen der klinischen Testbatterien auf. Die oben erwähnte Studie von Zhang und Kollegen (2007) beschreibt eine Korrelation vom EDSS-Wert zu einem hypointensen *Nucleus caudatus* im MRT.

4.3 Ursachen für die Hyperechogenität von Hirnstrukturen bei Multipler Sklerose

Wie bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben (Kapitel 1.3 und 1.4), liegt die Ursache der veränderten Echogenitäten der parenchymalen Kerngebiete sehr wahrscheinlich in der Ansammlung von Metallen oder Metallverbindungen und im Falle der Multiplen Sklerose an Konglomeraten von Eisen oder Eisenverbindungen.

Auch bei den oben zitierten Arbeiten, die sich mit der Hypointensität der Basalganglien bei Multipler Sklerose im MRT befassen, sehen die Autoren die Ursache dieser Hypointensitäten in der Ansammlung von Eisen (Kapitel 1.4.2).

Ob die Befunde der Eisenakkumulation in bestimmten Hirnarealen Ursache, Folge oder ein Epiphänomen bei MS darstellen, ist momentan nicht bekannt und Gegenstand aktueller Forschung. Festzustellen ist, dass freies Eisen im menschlichen Körper kaum vorhanden ist, da es extrem reaktiv ist. Zwei Drittel des Körpereisens sind an Hämoglobin gebunden, etwa fünf Prozent an Myoglobin. Seine Hauptaufgabe besteht darin, den Sauerstofftransport im Blut und den Elektronentransport in der Atmungskette zu ermöglichen. Eisen wird im Blut in gebundener Form als Transferrin transportiert und im Gewebe als Ferritin oder Hämosiderin gespeichert (Löffler & Petrides 1998).

Ein häufig diskutiertes Schädigungsmerkmal ist die Fähigkeit des freien Eisens, oxidativen Stress zu induzieren, wobei unter anderem das besonders aktive Hydroxylradikal (OH^\bullet) entsteht:

Tabelle 15: Fenton- bzw. Haber-Weiß-Reaktion (nach Schenck & Zimmermann 2004)

$\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\bullet -}$	$\rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$
$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2$	$\rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^{\bullet -}$	$\rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{O}_2$ (Summenformel)

Es ist bekannt, dass die reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) viele Biomoleküle schädigen können, besonders die Desoxyribonukleinsäure (DNS), Proteine und Lipide. Bedenkt man die herausragende Wichtigkeit von Lipiden beim Aufbau von Zellmembranen und Myelin sowie die möglichen Folgen nach Veränderung der DNS, so könnte oxidativer Stress auch bei der MS eine nicht zu unterschätzende Rolle in der Pathogenese spielen (Hunter et al. 1985, Gutteridge 1992, Levine & Chakrabarty 2004, Bloem 2007, Stankiewicz et al. 2007).

Einige Forschungsgruppen nehmen diese Ergebnisse zum Anlass, Tiere mit EAE mit Eisenchelatoren (z.B. Desferrioxamin) zu therapieren. Hierbei können teilweise signifikante Verbesserungen der klinischen Symptomatik erzielt werden (Pedchenko et al. 1998, Weilbach et al. 2004). Dies kann beim Menschen bislang allerdings nicht gezeigt werden (Lynch et al. 2000).

4.4 Korrelation von hirsonografischen Befunden mit der Krankheitsprogression im 2-Jahresverlauf bei Multipler Sklerose

In unserer Studie korreliert eine vergrößerte echogene *Substantia-nigra*-Fläche mit einer verstärkten Progression der Krankheitssymptomatik nach 2 Jahren, wohingegen eine kleinere echogene *Substantia-nigra*-Fläche ($\leq 0,22\text{cm}^2$) eine Stabilität innerhalb von 2 Jahren voraussagt. Kein einziger Patient mit einer echogenen *Substantia-nigra*-Fläche unter $0,22\text{cm}^2$ zeigte innerhalb von 2 Jahren eine Krankheitsprogression.

Noch aussagekräftiger ist die Bildung eines Produktes aus echogener *Substantia-nigra*-Fläche und der Weite des Seitenventrikelvorderhorns. Die Bildung eines Faktors erscheint sinnvoll, da die frühzeitig während des Krankheitsverlaufes auftretende degenerative Komponente der MS betont wird und das Produkt eine Kombination aus Degeneration (*Substantia nigra*) und Hirnatrophie (Vorderhorn) darstellt.

Bisherige Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen sowohl Korrelationen zwischen der Läsionslast im MRT und der Krankheitsprogression bei MS (Fisniku et. al 2008) als auch zwischen der Hirnatrophie und der Krankheitsprogression (Whitwell 2008).

Möglicherweise kann eine Kombination aus den Ergebnissen von MRT (Läsionslast, Entzündungsreaktion) und Hirnsonografie (Hirnatrophie und Degeneration) eine weitere Verbesserung bei der Vorhersage einer Krankheitsprogression bedeuten, da diese Kombination die entzündliche und degenerative Komponente sowie möglicherweise weitere pathologische Aspekte einer MS-Erkrankung widerspiegelt. Dies muss in weiteren Studien untersucht werden.

4.5 Korrelation von Hyperechogenität und MRT-T2-Hypointensitäten tiefer Hirnstrukturen bei Multipler Sklerose

Die gute Korrelation der hirsonografisch gemessenen Hyperechogenität mit der relativen Hypointensität der *Substantia nigra* im T2-gewichteten MRT unterstützt die Annahme, dass die Echogenität der *Substantia nigra* in der Hirnsonografie tatsächlich das Korrelat einer lokalen Eisenakkumulation ist. Eine solche Korrelation zwischen

Hyperechogenität und MRT-T2-Hypointensität fand sich für die hier untersuchten MS-Patienten allerdings nicht für die Basalganglien. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Hyperechogenität von Basalganglien nicht oder nicht ausschließlich durch eine Eisenakkumulation bedingt wird, sondern durch weitere zugrunde liegende Pathologien, wie lokale entzündliche oder degenerative Prozesse (z.B. Gliose). Allerdings muss angemerkt werden, dass Eisenansammlungen deutlich sensitiver mittels 3-Tesla-MRT dargestellt werden, das uns in der aktuellen Studie nicht zur Verfügung stand (Zhang et al. 2007, Schenck & Zimmerman 2004). Um eine definitive Aussage zu treffen, ob sowohl die Hypointensitäten im T2-gewichteten MRT als auch die Hyperechogenitäten in der Hirnsonografie eine identische Eisenakkumulation anzeigen, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Besonders die neurodegenerativen Prozesse bestimmen das Ausmaß der dauerhaften Behinderung der MS-Patienten (Dörr & Zipp 2006). Zu der Annahme, dass die Basalganglien-Hyperechogenität auch neurodegenerative Prozesse reflektiert, passt die in unserer Arbeit gefundene deutliche Korrelation von Hyperechogenität des *Nucleus lentiformis* mit der Schwere der motorischen und kognitiven Beeinträchtigung in den entsprechenden Tests. Der Befund, dass zwar die Hyperechogenität der *Substantia nigra*, nicht aber die Hyperechogenität der Basalganglien, ein Prädiktor für die Krankheitsprogression ist, könnte andererseits dafür sprechen, dass die Eisenakkumulation (die sonografisch am besten durch die *Substantia-nigra*-Echogenität reflektiert wird) ein unabhängiger, die Krankheitsprogression beeinflussender Faktor ist. Möglicherweise liegt eine genetische Disposition zur vermehrten Eisenakkumulation vor, die auch im Zusammenhang mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Parkinson-Krankheit diskutiert wird (Berg & Youdim 2006, Hayflick 2006).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine weltweit vorkommende neurologische Erkrankung hoher Prävalenz und zunehmender Inzidenz. Ihre Ursache ist nach wie vor unklar und vermutlich multifaktorieller Genese. Die Komponente der entzündlich bedingten Demyelinisierung der weißen Substanz, die vermutlich durch fehlgeleitete T-Zellen ausgelöst wird, ist in den letzten Jahren um eine wachsende Evidenz für eine gleichzeitig vorhandene degenerative Komponente bereichert worden. Die Degeneration führt zum Untergang von Nervenzellen der grauen Substanz und resultiert in einer Hirnatrophie. Da diese Komponente möglicherweise die Krankheitsschwere und -progression der MS wesentlich bedingt, ist das medizinische Interesse an ihrer Darstellung groß. MRT-Untersuchungen der grauen Substanz bei MS-Patienten zeigen Hypointensitäten in der *Substantia nigra* und Basalganglien, welche von den Autoren als Eisenakkumulation gewertet werden. Forschungen an Gehirnen verstorbener MS-Patienten weisen vermehrte Eisenvorkommen u.a. in subkortikalen Kerngebieten nach. Die in unserer Studie durchgeführte transkranielle Hirnsonografie hat sich in den letzten 10 Jahren bei der Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson) etabliert. Die Hirnsonografie erlaubt die hochauflösende Darstellung von *Substantia nigra*, Basalganglien und Ventrikelweiten und ist nichtinvasiv, schmerzfrei und risikoarm und deswegen beliebig häufig wiederholbar. Im Ultraschall werden Strukturen vermehrter Echogenität als „hyperechogen“ bezeichnet und stellen vermutlich Metallansammlungen (z.B. Eisen) dar.

Ausgehend von den genannten Befunden im MRT und den histopathologischen Befunden postulierten wir, dass hirnsonografisch diagnostizierbare Veränderungen der Basalganglien häufiger bei MS-Patienten zu finden sind als bei der Normalbevölkerung und dass diese Veränderung mit der Krankheitsschwere und -progression korrelieren. Zur Überprüfung dieser Hypothese untersuchten wir 75 MS-Patienten unterschiedlicher Verlaufsform per Hirnsonografie und bestimmten anhand umfangreicher Testbatterien ihren klinischen Status. Nach 2 Jahren erfolgte eine erneute Statusbestimmung. Zusätzlich überprüften wir, ob Hypointensitäten von *Substantia nigra* und Basalganglien im T2-gewichteten MRT mit hyperechogenen Veränderungen in der Hirnsonografie korreliert sind.

In unserer hirnsonografischen Studie zeigen MS-Patienten signifikante Echogenitätsabnormitäten von *Substantia nigra*, *Nucleus lentiformis*, *Nucleus caudatus* und Hirnstammraphe (alle $p < 0,001$) gegenüber einem Normalkollektiv ($n=55$). MS-

Patienten haben signifikant weitere Ventrikel als alterskonforme Normalpersonen. Es zeigen sich strenge Korrelationen zwischen Echogenitätsabnormitäten und dilatierten Ventrikeln mit der globalen Krankheitslast, kognitiven und motorischen sowie autonomen Funktionsstörungen bei MS-Patienten. So ist zum Beispiel ein hyperechogener *Nucleus lentiformis* mit einem hohen Wert im EDSS-Score und Faces Symbol Test (beide $p < 0,001$) assoziiert. Dagegen ergibt sich keine oder nur eine schwache Korrelation von Echogenitätsabnormitäten zu Fatigue oder Depression. Ein von uns gebildetes Produkt aus echogener *Substantia-nigra*-Fläche (in cm^2) und Weite des Seitenventrikelvorderhornes (in mm) sagte, sofern das Produkt $\leq 4,12$ war, eine Krankheitsstabilität innerhalb von 2 Jahren voraus (Sensitivität: 45%, Spezifität: 100%). In unserer Studie ist eine hyperechogene *Substantia nigra* in der Hirnsonografie mit einer hypointensen *Substantia nigra (pars compacta)* im T2-gewichteten MRT korreliert und könnte daher das Korrelat einer Eisenablagerung darstellen. Hyperechogenitäten des *Nucleus lentiformis* und des *Nucleus caudatus* korrelierten allerdings nicht mit MRT-T2-Hypointensitäten. Dies könnte einerseits daran liegen, dass uns lediglich ein MRT mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla zur Verfügung stand und somit Eisen nicht sensitiv genug im MRT erfasst wurde, oder dass Hyperechogenitäten der Basalganglien durch weitere Faktoren induziert werden, wie entzündliche oder degenerative (Gliose?) Pathologien. Freies Eisen kann zu „oxidativem Stress“ führen und könnte auch bei der MS eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Pathogenese spielen.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche Rolle der Eisenstoffwechsel bei der Pathogenese der MS spielt, ob die Eisenakkumulation nur ein Epiphänomen darstellt, und ob die Hirnsonografie spezifisch eine pathologische Eisenakkumulation oder möglicherweise auch andere pathologische Prozesse detektiert.

Die transkranielle Hirnsonografie ist eine einfach durchzuführende und für den Patienten schmerzfreie und ungefährliche Untersuchung. Unsere Befunde sprechen dafür, dass sie prädiktive Aussagen zur Krankheitsprogression machen kann und die etablierten bildgebenden Verfahren in der MS-Diagnostik und -Forschung sinnvoll ergänzt.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams CW
Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(2) : 260 - 265
2. Anderson VM, Fox NC, Miller DH
Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis.
J Magn Reson Imaging 2006; 23(5) : 605 - 618
3. Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V
MRI T2 shortening ('black T2') in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation.
Neuroreport 2000; 11(1): 15 - 21
4. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Caruthers SD, Puli SR, Tjoa CW, Fabiano AJ, Jacobs L
T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study.
Arch Neurol 2002; 59(1) : 62 - 68
5. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J
Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.
Brain 1997; 120 (Pt 11): 2059 - 2069
6. Bartzokis G, Sultzer D, Mintz J, Holt LE, Marx P, Phelan CK, Marder SR
In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer's disease and normal subjects using MRI.
Biol Psychiatry 1994; 35(7): 480 - 487
7. Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciokas LJ, Tishler TA, Marder SR, Mintz J
MRI evaluation of brain iron in earlier- and later onset Parkinson's disease and normal subjects.
Magn Reson Imaging 1999a; 17(2): 213 - 222
8. Bartzokis G, Cummings J, Perlman S, Hance DB, Mintz J
Increased basal ganglia iron levels in Huntington disease.
Arch Neurol 1999b; 56: 569 – 574
9. Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, Holt LE, Hance DB, Henderson VW, Mintz J
In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging.
Arch Gen Psychiatry 2000; 57(1): 47 - 53

10. Beck AT & Steer RA
Beck Depression Inventory; - Manual.
San Antonio: The Psychological Corporation. (1987)
Deutsche Ausgabe 1993 bei Verlag Hans Huber, Bern
11. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K
Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial colorcoded realtime sonography.
Neurology 1995a; 45: 182 - 184
12. Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, Bogdahn U, Beckmann H
Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study.
Biol Psychiatry 1995b; 38(3): 180 - 184
13. Becker G, Naumann M, Scheubeck M, Hofmann E, Deimling M, Lindner A, Gahn G, Reiners C, Toyka KV, Reiners K
Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis.
Mov Disord 1997a; 12: 79 – 88
14. Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K
Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997b; 63(5): 590 - 596
15. Becker G & Griewing B
Untersuchungstechniken, 219-231
In: Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F (Hrsg.): Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplexsonographie.
Blackwell Wiss.-Verlag, Berlin, Wien (1998)
16. Becker G, Berg D, Rausch WD, Lange HK, Riederer P, Reiners K
Increased tissue copper and manganese content of the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia.
Ann Neurol 1999; 46: 260 – 263
17. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G
Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 423 – 425
18. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Zivadinov R
Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis.
Arch Neurol 2006; 63(9): 1301 - 1306

19. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW
Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound.
Neurology 1999a; 53: 1026 – 1031
20. Berg D, Grote C, Rausch WD, Mäurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G
Iron accumulation of the substantia nigra in rats visualized by ultrasound.
Ultrasound Med Biol 1999b; 25: 901 – 904
21. Berg D, Weishaupt A, Francis MJ, Miura N, Yang XL, Goodyer ID, Naumann M, Koltzenburg M, Reiners K, Becker G
Changes of copper transporting proteins and ceruloplasmin in the lentiform nuclei in primary adult-onset dystonia.
Ann Neurol 2000a; 47: 827 – 830
22. Berg D, Supprian T, Thomae J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zeiler B, Magnus T, Rieckmann P, Becker G
Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression.
Mult Scler 2000b; 6(3): 156 - 162
23. Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G
The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.
Arch Neurol 2000c; 57: 1289 – 1292
24. Berg D, Siefker C, Becker G
Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings.
J Neurol 2001; 8: 684 – 689
25. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G
Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury.
Arch Neurol 2002; 59: 999 – 1005
26. Berg D & Youdim MB
Role of iron in neurodegenerative disorders.
Top Magn Reson Imaging 2006; 17(1): 5 - 17
27. Bloem L
Iron and Multiple Sclerosis
Masterarbeit in Genetik
Universität Stellenbosch (Südafrika), 2007
28. Bohannon RW & Smith MB
Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity.
Physical Therapy 1987; 76: 206 - 207

29. Brass SD, Chen NK, Mulkern RV, Bakshi R
Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders.
Top Magn Reson Imaging 2006a; 17: 31 – 40
30. Brass SD, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, Bakshi R
Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging
grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis.
Mult Scler 2006b; 12(4): 437 - 444
31. Brønnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, Koch-Henriksen H
Survival and mortality rates among Danes with MS.
Int MS J 2006; 13(2): 66 - 71
32. Brown JS, Posner SF, Stewart AL
Urge incontinence: new health-related quality of life measures.
J Am Geriatr Soc 1999; 47(8): 980 - 988
33. Charcot JM
Histologie de la Sclérose en plaques.
Gaz Hôp, Paris, 1868
34. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J
Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias.
Neurology 1985; 35(1): 73 - 77
35. Charcot JM
Lessons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière.
Delahaye, Paris, 1872 - 1873
36. Connor JR, Menziew SL, St Martin SM, Mufson EJ
Cellular distribution of transferrin, ferritin and iron in normal and aged human
brains.
J Neurosci Res 1990; 27: 595 – 611
37. Craelius W, Migdal WM, Lussenhop CP, Sugar A, Mihalakis I
Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques.
Arch Pathol Lab Med 1982; 106: 397 – 399
38. Cruveilhier LJB
Anatomie Pathologique du Corps Humain, vol. 2.
Balliere, Paris, 1842
39. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkiew KA, Crum WR, O'Riordan JI,
Plant GT, Thompson AJ, Miller DH
Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated
syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73(2): 141 - 147
40. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM
Measuring brain atrophy in multiple sclerosis.
J Neuroimaging 2007; 17 Suppl 1: 10 - 15

41. Delorme S & Debus J
Sonographie
2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2005)
42. Dexter DT, Jenner P, Schapira AHV, Marsden CD
Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia.
Ann Neurol 1992; 32 Suppl: 94 – 100
43. Dörr J & Zipp F
Von der Neuroinflammation zur Neurodegeneration - Ein Paradigmenwechsel bei der Multiplen Sklerose.
Nervenheilkunde 2006; 25 (6): 452-458
44. Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA
Magnetic resonance imaging of brain iron.
AJR Am J Roentgenol 1986; 7: 373 - 380
45. Drayer B, Burger P, Hurwitz B, Dawson D, Cain J
Reduced signal intensity on MR Images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content?
AJR Am J Roentgenol 1987a; 149: 357 – 363
46. Drayer BP, Burger P, Hurwitz B, Dawson D, Cain J, Leong J, Herfkens R, Johnson GA
Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: decreased signal in thalamus and putamen.
Ann Neurol 1987b; 22(4): 546 - 550
47. Ebers GC
Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies.
J Neurol 2005; 252 Suppl 3: iii15 - iii20
48. Fahn S, Elton RL, and Members of the UPDRS Development Committee Unified Parkinson`s disease rating scale
In Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, et al. eds. Recent developments in Parkinson`s disease II. New York: Macmillan 1987; 153 - 163
49. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH
Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions.
Brain 1997; 120 (Pt 3): 393 - 399
50. Fischer JS, Rudick R, Cutter G, Reingold SC for the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force (1999).
The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment.
Mult Scler; 5: 244 – 250

51. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH
Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis.
Brain 2008; 131(Pt 3): 808 - 817
52. Flachenecker P, Zettl UK, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pette M, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Rieckmann R
MS-Register in Deutschland - Ergebnisse 2005/2006
Akt Neurol 2007; 34 : DOI: 10.1055/s-2007-987983
53. Frentzel-Beyme B
Als die Bilder laufen lernten oder Die Geschichte der Ultraschalldiagnostik.
Hamburger Ärzteblatt 10/2005; 446 - 450
54. Gelman N, Gorell JM, Barker PB, Savage RM, Spickler EM, Windham JP, Knight RA
MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content.
Radiology 1999; 210(3): 759 - 767
55. Glaser M, Weber U, Hinrichs H, Niehaus L
Transkraniale Sonographie des Mittelhirns mit verschiedenen Ultraschallsystemen.
Klin Neurophysiol 2006; 37: 165 - 168
56. Gold R & Rieckmann P
Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose.
3. Auflage
UNI-MED SCIENCE, Bremen (2004)
57. Gutteridge JM
Iron and oxygen radicals in brain.
Ann Neurol 1992; 32 Suppl: 16 - 21
58. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, Khan A, Ayaz M, Kirsch W, Obenaus A
Review Article
Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging.
Magn Reson Imaging 2005; 23(1): 1 - 25
59. Hallgren B & Sourander P
The effect of age on the non-haemin iron in the human brain.
J Neurochem 1958; 3: 41 - 51

60. Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans-Coutinho M, Clanet M, Radue EW, Kappos L; European rIFN beta-1a in Relapsing MS Dose Comparison Trial Study Group.
Atrophy is detectable within a 3-month period in untreated patients with active relapsing remitting multiple sclerosis.
Arch Neurol 2003; 60(12): 1736 - 1739
61. Hayflick SJ
Neurodegeneration with brain iron accumulation: from genes to pathogenesis.
Semin Pediatr Neurol 2006; 13(3): 182 - 185
62. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, Weinstock-Guttman B, Guttmann CR, Bakshi R
Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis.
Neurology 2007; 18; 69(12): 1213 - 1223
63. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Zeiler B, Bornemann A, Pahnke J, Becker G, Riess O, Berg D
Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease.
Neurology 2004; 63: 1912 – 1917
64. Hohlfeld R, Meinl E, Weber F, Zipp F, Schmidt S, Sotgiu S, Goebels N, Voltz R, Spuler S, Iglesias A
The role of autoimmune T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis.
Neurology 1995; 45(6 Suppl 6): 33 - 38
65. Hulet SW, Powers S, Connor JR
Distribution of transferrin and ferritin binding in normal and multiple sclerotic human brains.
J Neurol Sci 1999; 1; 165(1): 48 - 55
66. Hunter MI, Nlemadim BC, Davidson DL
Lipid peroxidation products and antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients.
Neurochem Res 1985; 10(12): 1645 - 1652
67. Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yamamoto T, Liu Z, Shimizu E, Hattori T
Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats.
Neuroscience 2006; 3; 142(4): 1273 - 1280
68. Jahanshahi M, Rowe J, Saleem T, Brown RG, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Thomas DG, Quinn NP
Striatal contribution to cognition: working memory and executive function in Parkinson's disease before and after unilateral posteroventral pallidotomy.
J Cogn Neurosci 2002; 15; 14(2): 298 – 310

69. Kallmann BA, Sauer J, Schließer M, Warmuth-Metz M, Flachenecker P, Becker G, Rieckmann P, Mäurer M
Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS) – a two year follow-up study.
J Neurol 2004; 251: 30 – 34
70. Kesselring J
Multiple Sklerose
W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart, 1997
71. Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, Konitsiotis S
MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease.
J Neurol 2006; 253(1): 26 - 32
72. Kruse N, Berg D, Francis MJ, Naumann M, Rausch WD, Reiners K, Rieckmann P, Weishaupt A, Becker G
Reduction of Menkes mRNA and copper in leukocytes of patients with primary adult-onset dystonia.
Ann Neurol 2001; 49: 405 – 408
73. Kurtzke JF
Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability scale (EDSS).
Neurology 1983; 33: 1444 - 1452
74. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H
Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis.
Brain 2005; 128(Pt 11): 2705 - 1712
75. Lanz M, Hahn HK, Hildebrandt H
Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review.
J Neurol 2007; 254 Suppl 2: II 43 - 48
76. Leray E, Morrissey SP, Yaouanq J, Coustans M, Le Page E, Chaperon J, Edan G
Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France.
Mult Scler 2007; 13(7): 865 - 874
77. LeVine SM
Iron deposits in multiple sclerosis and Alzheimer's disease brains.
Brain Res 1997; 760: 298 – 303
78. LeVine SM, Lynch SG, Ou CN, Wulser MJ, Tam E, Boo N
Ferritin, transferrin and iron concentrations in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients.
Brain Res 1999; 13; 821(2): 511 - 515

79. Levine SM & Chakrabarty A
The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis.
Ann N Y Acad Sci 2004; 1012: 252 - 266
80. Limmroth V & Sinden E
Multiple Sklerose
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2004)
81. Löffler G & Petrides PE
Biochemie und Pathobiochemie
6. Auflage
Springer Verlag, Berlin Heidelberg (1998)
82. Losseff NA & Miller DH
Measures of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64 Suppl 1: 102 - 105
83. Lublin FD & Reingold SC
Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey.
Neurology 1996, 46: 907 - 911
84. Lynch SG, Fonseca T, Levine SM
A multiple course trial of desferrioxamine in chronic progressive multiple sclerosis.
Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2000; 46(4): 865 - 869
85. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS
Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.
Ann Neurol 2001; 50(1): 121 - 127
86. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines.
Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis.
Washington DC: Paralyzed Veterans of America, 1998
This is a comprehensive review of current knowledge on fatigue in multiple sclerosis. The manual summarizes an evaluation and treatment algorithm and provides directions for future research.
87. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P
Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis. Update (September 2006)
Nervenarzt 2006; 77: 1506 - 1518

88. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K
Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography.
Neurology 1996; 47: 1284 – 1290
89. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG
Review article
Multiple Sclerosis.
New Engl J Med 2000, 13: 938 - 952
90. Obwegeser AA, Uitti RJ, Lucas JA, Witte RJ, Turk MF, Wharen RE Jr
Predictors of neuropsychological outcome in patients following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease.
J Neurosurg 2000; 93(3): 410 - 420
91. Pedchenko TV & LeVine SM
Desferrioxamine suppresses experimental allergic encephalomyelitis induced by MBP in SJL mice.
J Neuroimmunol 1998; 15; 84(2): 188 - 197
92. Postert T, Lack B, Kuhn W, Jergas M, Andrich J, Braun B, Przuntek H, Sprengelmeyer R, Agelink M, Büttner T
Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 457 – 462
93. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Siberberg DH, Tourtellotte WW
New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols.
Ann Neurol 1983; 13: 227 - 231
94. Pujol J, Junque C, Vendrell P, Grau JM, Marti-Vilalta JL, Olive C, Gili J
Biological significance of iron-related magnetic resonance imaging changes in the brain.
Arch Neurol 1992; 49: 711 – 717
95. Remlinger, P
Accidents paralytiques au cours du traitement antirabique.
Ann Inst Pasteur 1905; 19: 625 - 646
96. Resch J
Geographische Verteilung der Multiplen Sklerose und Vergleich mit geophysikalischen Grössen.
Soz Präventivmed 1995; 40: 161 - 171
97. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P
Review article
A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models.
Health Technol Assess 2002; 6(10): 1 - 73

98. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L
Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 10; 53(8): 1698 - 1704
99. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH
Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988; 29(3): 533 - 541
100. Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ
Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 1996; 22; 347(9017): 1728 - 1730
101. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC
Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet* 1999; 56(2): 118 - 122
102. Schaffert DA, Johnsen SD, Johnson PC, Drayer BP
Magnetic resonance imaging in pathologically proven Hallervorden-Spatz disease. *Neurology* 1989; 39(3): 440 – 442
103. Schenck JF
Imaging of brain iron by magnetic resonance: T2 relaxation at different field strengths. *J Neurol Sci* 1995; 134 Suppl: 10 - 18
104. Schenck JF
Magnetic resonance imaging of brain iron. *J Neurol Sci* 2003; 207: 99 – 102
105. Schenck JF & Zimmerman EA
Review Article
High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed* 2004; 17: 433 – 445
106. Schenck JF, Zimmerman EA, Li Z, Adak S, Saha A, Tandon R, Fish KM, Belden C, Gillen RW, Barba A, Henderson DL, Neil W, O'Keefe T
High-field magnetic resonance imaging of brain iron in Alzheimer disease. *Top Magn Reson Imaging* 2006; 17(1): 41 - 50

107. Scherer P, Penner I.K., Rohr A, Boldt H, Ringel I, Wilke-Burger H, Burger-Deinerth E., Isakowitsch K, Zimmermann M, Zahrnt S, Hauser R, Hilbert K, Tiel-Wilck K, Anvari K, Behringer A, Peglau I, Friedrich H, Plenio A, Benesch G, Ehret R, Nippert I, Finke G, Schulz I, Bergtholdt B, Breitkopf S, Kaskel P, Reischies F, and Kugler J
The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study.
Mult Scler, 4 2007; 13: 402 - 411
108. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland TL, John F, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL
Problems of experimental trials of therapy in Multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple sclerosis.
Annals of the New York Academy of Sciences 1965; 122 (1), 552 – 568
109. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, el Gammal T
Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations.
Ann Neurol 1988; 24(5): 692 - 694
110. Simmons RD, Buzbee TM, Linthicum DS, Mandy WJ, Chen G, Wang C
Simultaneous visualization of vascular permeability change and leukocyte egress in the central nervous system during autoimmune encephalomyelitis.
Acta Neuropathol 1987; 74(2): 191 – 193
111. Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MBH
Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain.
J Neural Transm (1988) 74: 199 - 205
112. Spatz H
Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems.
Z ges Neurol Psychiat 1922; 77: 261 – 390
113. Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R
Review Article
Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications.
Neurotherapeutics 2007; 4(3): 371 – 386
114. Stevenson VL, Smith SM, Matthews PM, Miller DH, Thompson AJ
Monitoring disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis using MRI: sub-voxel registration to identify lesion changes and to detect cerebral atrophy.
J Neurol 2002; 249 (2): 171 - 177

115. Tanfani G, Mascalchi M, Dal Pozzo GC, Taverni N, Saia A, Trevisan C
MR imaging in a case of Hallervorden-Spatz disease.
J Comput Assist Tomogr 1987; 11(6): 1057 - 1058
116. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grivé E, Capellades J, Montalban X
Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.
AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21(4): 702 – 706
117. Tjoa CW, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fabiano AJ, Bakshi R
MRI T2 hypointensity of the dentate nucleus is related to ambulatory impairment in multiple sclerosis.
J Neurol Sci 2005; 234: 17 – 24
118. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L
Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis.
N Engl J Med 1998; 29; 338(5): 278 - 285
119. Ullrich O & Zipp F
Neue Konzepte zur Immunpathogenese.
Pharmazeutische Zeitung 2004; 149(37): 16
120. Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, Pezzoli G
T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content.
Radiology 1999; 211: 489 – 495
121. Vymazal J, Klempír J, Jech R, Zidovská J, Syka M, Růžicka E, Roth J
MR relaxometry in Huntington's disease: correlation between imaging, genetic and clinical parameters.
J Neurol Sci 2007; 15; 263(1-2): 20-5
122. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D
Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapiramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease.
J Neural Transm 2002a; 109: 191 – 196
123. Walter U, Benecke R, Dressler D
Hirnparenchymsonographie bei Bewegungsstörungen
Nervenheilkunde 2002b; 21: 58 - 63
124. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D
Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes.
Neurology 2003; 60: 74 – 77
125. Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R
Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy.
Neurology 2004a; 10; 63(3): 504 - 509

126. Walter U, Dressler D, Benecke R
Hirnparenchymsonografie zur Früh- und Differenzialdiagnostik der Parkinson-Krankheit.
Aktuelle Neurologie 2004b, 31: 325 - 332
127. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D
Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism.
Mov Disord 2004c; 19: 1445 – 1449
128. Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D
Sonographic detection of basal ganglia abnormalities in asymptomatic and symptomatic Wilson disease.
Neurology 2005; 64: 1726 – 1732
129. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R
Overactive bladder in Parkinson's disease: alteration of brainstem raphe detected by transcranial sonography.
Eur J Neurol 2006; 13(12): 1291 - 1297
130. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D
Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorder: state of the art.
Ultrasound in Med & Biol 2007a, 33: 15 - 25
131. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R
Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease.
Arch Neurol 2007b; 64(11): 1635 – 1640
132. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R
Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease.
Mov Disord 2007c; 22(1): 48 - 54
133. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R
Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders.
Brain 2007d; 130(Pt 7): 1799 - 807
134. Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L
Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study.
Neuroimage 2008; 1; 40(2): 551 – 558
135. Walter U
Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease: implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy.
Expert Rev Neurother 2009; 9(6)

136. Weilbach FX, Chan A, Toyka KV, Gold R
The cardioprotector dexrazoxane augments therapeutic efficacy of mitoxantrone in experimental autoimmune encephalomyelitis.
Clin Exp Immunol 2004; 135(1): 49 - 55
137. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.
3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome.
Brain 1991; 114 (Pt 2): 1045 - 1056
138. Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J, Lassmann H, Linington C
Animal models.
Ann Neurol 1994; 36 Suppl: 47 – 53
139. Whitwell JL
Longitudinal imaging: change and causality.
Curr Opin Neurol 2008; 24(4): 410 - 416
140. York MK, Lai EC, Jankovic J, Macias A, Atassi F, Levin HS, Grossman RG
Short and long-term motor and cognitive outcome of staged bilateral pallidotomy: a retrospective analysis.
Acta Neurochir (Wien) 2007;149(9): 857 - 866; discussion 866
141. Young PJ, Lederer C, Eder K, Daumer M, Neiss A, Polman C, Kappos L
On behalf of the Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research.
Relapses and subsequent worsening of disability in relapsing-remitting multiple sclerosis.
Neurology 2006; 67: 804 - 808
142. Zettl UK
MS - Eine Krankheit mit vielen Gesichtern
Ärztliche Praxis : Neurologie, Psychiatrie 2006; 1: 38 – 40
143. Zhang Y, Zabad RK, Wei X, Metz LM, Hill MD, Mitchell JR
Deep grey matter "black T2" on 3 tesla magnetic resonance imaging correlates with disability in multiple sclerosis.
Mult Scler 2007; 13(7): 880 - 883
144. Zhou J, Golay X, van Zijl PC, Silvennoinen MJ, Kauppinen R, Pekar J, Kraut M
Inverse T(2) contrast at 1.5 Tesla between gray matter and white matter in the occipital lobe of normal adult human brain.
Magn Reson Med 2001; 46: 401 – 40

7 Publikationsliste

Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sind veröffentlicht worden in:

- Walter U, **Horowski S**, Benecke R, Zettl UK: Transcranial brain sonography findings related to neuropsychological impairment in multiple sclerosis.
J Neurol 2007; 254 Suppl 2: II49 - II52
- Walter U, Wagner S, **Horowski S**, Benecke R, Zettl UK: Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis.
Neurology. 2009;73(13):1010 - 1017
- **Horowski S**, Zettl UK, Benecke R, Walter U: Sonographic basal ganglia alterations are related to non-motor symptoms in multiple sclerosis.
J Neurol. 2010 [Epub ahead of print]

Weitere Publikation

- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, **Horowski S**, Herpertz SC, Benecke R.: Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders.
Brain 2007;130(Pt 7): 1799 - 1807

8 Thesen zur Dissertation

1. Die Ursache der MS ist unbekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit multifaktorieller Genese. Genetische Disposition, Umwelteinflüsse, Lebensweise und Infektionen werden als auslösende Faktoren diskutiert. In jüngster Zeit wird vermehrt beschrieben, dass – neben der bekannten inflammatorischen Komponente – eine diffuse axonale Schädigung und weitere Faktoren eine degenerative Komponente der MS bedingen. Diese führen zu einer Alteration von weißer und grauer Substanz im Zentralen Nervensystem und zu einer Hirnatrophie.
2. Da diese degenerativen Prozesse bereits in frühen Stadien der Multiple-Sklerose-Erkrankung beginnen und möglicherweise Krankheitschwere und –progression bedingen, ist das medizinische Interesse an ihrer frühzeitigen Detektion und Verlaufskontrolle mittels bildgebender Verfahren groß.
3. Die transkranielle Hirnsonografie hat sich in den letzten 10 Jahren bei der Untersuchung von neurodegenerativen Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Wilson oder den Dystonien etabliert, bei denen die regionale Akkumulation von Eisen bzw. Kupfer für eine vermehrte Echogenität von tiefen Hirnstrukturen sorgt. Hierfür wurde der Begriff der „Hyperechogenität“ eingeführt.
4. In unserer Studie zeigen MS-Patienten aller Verlaufsformen (n=75) gegenüber einer altersentsprechenden gesunden Normalpopulation (n=55) in der Hirnsonografie signifikant häufiger Hyperechogenitäten der *Substantia nigra* und Basalganglien. MS-Patienten haben signifikant weitere Ventrikel als alterskonforme Normalpersonen in der Hirnsonografie.
5. In der vorliegenden Arbeit korrelierte der Ausprägungsgrad einer abnormen Hyperechogenität des *Nucleus lentiformis* mit der Schwere MS-typischer motorischer und kognitiver Symptome. Die hyperechogene *Nucleus-lentiformis*-Fläche korrelierte mit dem EDSS-Score (globale Krankheitschwere), dem

Score im Faces Symbol Test (Kognition, beide $p < 0,001$) und dem Score im Steckbretttest (Feinmotorik, $p = 0,006$).

6. Eine hyperechogene *Substantia nigra* in der Hirnsonografie korreliert mit einer Hypointensität derselben im T2-gewichteten MRT. Dies steht im Einklang mit dem bereits früher gefundenen Zusammenhang zwischen abnormer Eisenakkumulation und *Substantia-nigra*-Hyperechogenität.
7. Eine verbindliche Aussage zur Progression der MS-Erkrankung zu treffen, ist bis heute nicht möglich. Einige Autoren wagen eine Abschätzung der Krankheitsprogression anhand der Läsionslast oder der Hirnatrophie im MRT. In unserer hirnsonografischen Arbeit sind die echogene *Substantia-nigra*-Fläche und Vorderhornweite unabhängige Prädiktoren einer Krankheitsprogression.
8. Eine erniedrigte *Substantia-nigra*-Echogenität wird als Ausdruck erniedrigter Eisenkonzentration diskutiert und erwies sich in unserer Arbeit als hochspezifischer Prädiktor für eine Krankheitsstabilität über 2 Jahre.
9. Unsere Befunde sprechen für einen Einfluss des Eisenstoffwechsels auf die Krankheitsdynamik der MS. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche Rolle der Eisenstoffwechsel bei der Pathogenese der MS spielt, ob die Eisenakkumulation nur ein Epiphänomen darstellt, und ob die Hirnsonografie spezifisch eine pathologische Eisenakkumulation oder möglicherweise auch andere pathologische Prozesse detektiert.
10. Unsere Arbeit unterstützt die Annahme, dass bestimmte Aspekte der Neurodegeneration bei MS mittels Hirnsonografie erfassbar sind. Die Hirnsonografie ist eine einfach durchzuführende und für den Patienten schmerzfreie und ungefährliche Untersuchung, deren Ergebnis bei MS-Patienten mit der Krankheitsschwere korreliert ist. Möglicherweise liefert sie Prädiktoren für die Krankheitsprogression und kann in der MS-Diagnostik und -Forschung die etablierten bildgebenden Verfahren ergänzen.

9 Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: McDonald Kriterien (aus „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2005“)

Tabelle 2: Faktoren zur Prognose (nach Weinshenker 1991, Richard et al. 2002, Ebers 2005)

Tabelle 3: Eisenkonzentrationen im Gehirn von gesunden Erwachsenen (nach Hallgren & Sourander, 1958)

Tabelle 4: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

Tabelle 6: Zusammensetzung des Kontrollkollektivs

Tabelle 7: Urge-Urinary Distress Inventory (U-UDI, deutsche Übersetzung durch den Autor)

Tabelle 8: Normal- und pathologische Standardwerte für hirsonografische Befunde in der Mittelhirnebene mit dem Gerät „Siemens Sonoline-Elegra“

Tabelle 9: Normal- und pathologische Standardwerte für hirsonografische Befunde in der Thalamusebene mit dem Gerät „Siemens Sonoline-Elegra“

Tabelle 10: Normal- und pathologische Standardwerte für hirsonografische Befunde in der Seitenventrikelebene mit dem Gerät „Siemens Sonoline-Elegra“

Tabelle 11: Überblick über Messergebnisse in der Hirnsonografie bei MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Tabelle 12: Hirnsonografische Befunde von *Substantia nigra*, Hirnstammraphe, *Thalamus*, *Nucleus lentiformis* und *Nucleus caudatus* bei MS-Patienten sowie Kontrollpersonen

Tabelle 13: Ergebnisse der klinischen Untersuchung von 55 Patienten mit Multipler Sklerose

Tabelle 14: Überblick über die Krankheitsprogression, gemessen als EDSS-Score-Veränderung nach zwei Jahren im Vergleich zur Basisuntersuchung

Tabelle 15: Fenton- bzw. Haber-Weiß-Reaktion (nach Schenck & Zimmermann 2004)

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Möglicher Krankheitsverlauf der MS bei schubförmig-remittierendem Verlauf

Abb. 2: Möglicher Krankheitsverlauf der MS bei sekundär chronisch-progredientem Verlauf

Abb. 3: Möglicher Krankheitsverlauf der MS bei primär chronisch-progredientem Verlauf (Abbildungen 1 bis 3 nach Lublin & Reingold 1996)

Abb. 4: Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter transkranieller Sonografie (nach Walter et al. 2002b)

Abb. 5: Darstellung der korrespondierenden Flächen im MRT und der von uns verwendeten transkraniellen Hirnsonografie

Abb. 6: Sonografiebefund in der Mittelhirnebene bei zwei verschiedenen Personen

Abb. 7: Darstellung von korrespondierenden Schnittebenen im MRT und der Hirnsonografie bei Personen mit normaler und MS-Patienten mit typischerweise erhöhter Echogenität von *Substantia nigra* (SN) und *Nucleus lentiformis* (NL)

Abb. 8: Es wird die Häufigkeit abnormer Befunde in der Hirnsonografie bei Patienten mit verschiedenen Verlaufsformen der MS im Vergleich mit einem Normalkollektiv dargestellt

Abb. 9: Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Hypointensität der *Substantia nigra* im T2-gewichteten MRT und der echogenen *Substantia-nigra*-Fläche in der Hirnsonografie

Abb. 10: Darstellung des Zusammenhanges zwischen kognitiver Dysfunktion bei MS-Erkrankten durch das Abschneiden im Faces-Symbol-Test (FST) und der echogenen *Nucleus-lentiformis*-Fläche sowie der Weite des 3. Ventrikels

Abb. 11: Darstellung des Zusammenhanges zwischen motorischer Verlangsamung bei MS-Erkrankten durch die Bewertung im UPDRS (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale) und der Weite des 4. Ventrikels (4.V)

Abb. 12: Darstellung des Zusammenhanges zwischen echogener *Nucleus-lentiformis*-Fläche und des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und nach zwei Jahren

Abb. 13: Zusammenhang zwischen echogener *Substantia-nigra*-Fläche und EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und zwei Jahre danach

Abb. 14: Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Weite des Vorderhornes des Seitenventrikels und dem EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und zwei Jahre danach

Abb. 15: Zusammenhang zwischen dem Produkt aus mittlerer Weite des Vorderhornes und echogener *Substantia-nigra*-Fläche mit dem EDSS-Wert zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung und zwei Jahre danach

Danksagung

Mein größter Dank gilt Professor Dr. med. Uwe Walter, mit dem ich zusammen die Thematik der vorliegenden Arbeit ausarbeiten durfte und der mir während der klinischen Phase der Untersuchung stets hilfsbereit zur Seite stand. Er opferte unzählige Stunden Freizeit, um mich in die statistischen Feinheiten einzuarbeiten, in die Kunst des wissenschaftlichen Schreibens einzuführen und die Arbeit zu korrigieren.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Uwe Zettl für die Unterstützung und für das Bereitstellen des Untersuchungsgerätes und der Räumlichkeiten. Außerdem danke ich Frau Dr. med. Sabine Wagner für die Auswertung der MRT-Bilder.

Mein herzlicher Dank und allerhöchster Respekt gilt meinen Probanden und Patienten, die trotz ihrer schweren Erkrankung bereit waren, unentgeltlich an dieser Studie teilzunehmen. Außerdem danke ich den Ärzten und Pflegekräften der Station N4, die meine Untersuchungen neben dem laufenden Stationsalltag ermöglichten.

Großer Dank richtet sich an meine Schwester Antonia Horowski, die mich in formalen Aspekten beriet und Korrektur las.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern Angelika und Peter Horowski, die mich auf dem langen Weg des Studiums begleiteten und mir auch in schwierigen Phasen zur Seite standen. Sie waren und sind mir stets streitbare und lehrreiche Diskussionspartner in fachlichen Fragen und haben mir nicht zuletzt die Entstehung dieser Arbeit auch in finanzieller Hinsicht ermöglicht.

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere an Eides statt, dass ich die hier vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die Promotionsordnung der Universität Rostock ist mir bekannt.

Rostock , den

Sebastian Horowski

Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Geburtsdatum:	17.01.1981
Geburtsort:	Berlin
Familienstand:	ledig

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1987 – 1993	Katholische Grundschule Herz-Jesu
1993 – 2000	Herder-Oberschule (Gymnasium)
2000	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

WEHR-/ZIVILDIENTST:

2000 – 2001	1./ Panzerbataillon 183 Boostedt Entlassungsdienstgrad: Hauptgefreiter
-------------	---

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

09 / 2001 – 12 / 2007	Studium der Medizin, Universität Rostock
09 / 2003	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
	2. Ärztliche Prüfung
10 / 2007	- schriftlicher Teil
12 / 2007	- mündlich-praktischer Teil

KLINISCHE AUSBILDUNG

08 / 2006 – 12 / 2006	1. PJ-Tertial: Anästhesiologie & Intensivmedizin, Klinikum Südstadt Rostock - Abt. für Intensivmedizin - Abt. für Anästhesiologie
12 / 2006 – 03 / 2007	2. PJ-Tertial: Chirurgie, Uni Rostock - Abt. für Gefäßchirurgie - Abt. für Unfall- & Wiederherstellungschirurgie
03 / 2007 – 07 / 2007	3. PJ-Tertial: Innere Medizin, Uni Rostock - Abt. für Hämatologie- & Onkologie - Abt. für Kardiologie
seit 01.08.2008	Assistenzarzt im St. Joseph-Krankenhaus Berlin (Medizinische Klinik I, Innere Medizin)
