Aus der Neurologischen Klinik

des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer

- Universitätsklinik -

der Ruhr-Universität Bochum

Direktor: Prof. Dr. med. U. Schlegel

Atrophie des Corpus Callosum im Verlauf der Multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Hannah Leonie Habel
aus Dortmund
2006

Dekan:	Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent:	PD Dr. med. M.R.H. Haupts
Koreferent:	PD Dr. med. C.G. Haase

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2007

Meiner Familie gewidmet

Abstract

Habel
Hannah Leonie

Atrophie des Corpus Callosum im Verlauf der Multiplen Sklerose

Problem:
Im Verlauf der Multiplen Sklerose (MS) treten entzündliche Veränderungen des ZNS ebenso wie eine atrophische Entwicklung des Gehirns auf. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollen die spezifische Atrophie einer Region des ZNS, nämlich des Corpus Callosum (CC), und ihre Bedingungen erforscht werden. Dazu werden zwei Methoden zur Messung der CC-Fläche validiert. In einem zweiten Schwerpunkt der Untersuchung soll die CC-Fläche auf eine Korrelation mit klinischen (Verlaufsdauer, Behinderungsgrad) sowie paraklinischen Befunden (T_2-Läsionen, Gadolinium-Anreicherungen) hin geprüft werden.

Methode:
Es wurden 65 MS-Patienten (40 Frauen/25 Männer) sowie 26 Kontrollpersonen (13 Frauen, 13 Männer), die nicht an einer das ZNS betreffenden neurologischen Erkrankungen litten, untersucht.
Die MS-Patienten wurden je nach Erkrankungsstadium in drei Gruppen eingeteilt (Gruppe 1:Erstmanifestationen [n=25]; Gruppe 2: MS 2-5 Jahre [n=20]; Gruppe 3: MS > 5 Jahre [n=20]).
Der Behinderungsgrad der Patienten wurde anhand des Expanded Disabilitiy Status Score (EDSS) erhoben.
Zur Messung der Fläche des CC wurden zwei unabhängige planimetrische Methoden verwendet. Der Methode *PlaniBo* liegt eine manuelle, der *live-wire* Methode eine semi-automatische Messtechnik zugrunde. Es wurden sagittale magnetresonanztomographische Bilder genutzt.

Ergebnis:
Die Ergebnisse beider Messmethoden korrelierten hochsignifikant (r=0,94), ebenso die Ergebnisse der PlaniBo-Messungen zweier unabhängiger Untersucher untereinander (r=0,99).
Bereits bei den Patienten der Gruppe 1 (im Mittel 4,2 Monate nach Diagnose) zeigte sich eine Abnahme der CC-Fläche von 13% gegenüber dem Normkollektiv (Gruppe 2: 15,5%; Gruppe 3: 33,1%).
70% der länger als 5 Jahre Erkrankten hatten laut einer eigens geschaffenen Definition ein atrophes CC. Die durchschnittliche, jährliche Atrophierate – unter der Annahme eines linearen Krankheitsverlaufs – des CC lag bei den 2 bis 5 Jahre kranken Patienten bei 5,5%.
Die CC-Fläche korreliert signifikant negativ mit der Dauer der MS und dem EDSS, allerdings nicht mit konventionellen Untersuchungsparametern wie T_2-Läsionen oder Gadolinium-Anreicherungen.

Diskussion:
Die Ergebnisse zeigen, dass die Planimetrie des Corpus Callosum bereits früh in der Erkrankung sehr sensitiv für Veränderungen ist und somit ein verlässliches Maß der Krankheits-Progredienz darstellt. Wie die Korrelationsberechnungen zeigen, lässt sich die CC-Fläche nur unzureichend durch bisher bekannte, konventionelle Parameter vorhersagen. Das könnte bedeuten, dass sie ein eigenständiges Maß des Fortschreitens der MS darstellt. Die Ergebnisse sind numerisch deutlich höher gelegen als bisherige Messungen globaler Hirnatrophie. Das CC stellt somit ein für MS-typische Veränderungen besonders sensibles Areal des ZNS dar. Die CC-Flächen von Patienten, deren Diagnose erst wenige Monate zurückliegt, unterscheiden sich kaum von denen der zwei bis fünf Jahre erkrankten Patienten. Das könnte bedeuten, dass Veränderungen im CC bereits Jahre vor den ersten klinisch registrierbaren Ereignissen entstehen. Untersucht man die Bedingungen dieser Veränderungen weiter, könnte das für eine individualisierte Frühtherapie der MS entscheidende Vorteile bringen.
Darüber hinaus ist die hier validierte Methode einfach und mit Routinesequenzen durchzuführen und deshalb auch retrospektiv anwendbar. Die Messungen sind gut reproduzierbar und weitgehend unabhängig vom Untersucher.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 7

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 9

TABELLENVERZEICHNIS 10

1 EINLEITUNG 12

1.1 MULTIPLE SKLEROSE (MS) 12

1.1.1 KRANKHEITSBILD 13

1.1.2 DIAGNOSTIK 14

1.2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT) 17

1.2.1 ROLLE DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER MS 18

1.3 AKTUELLER STAND DER WISSENSCHAFT 22

1.3.1 UNTERSUCHUNGEN ZU ATROPHISCHEN VORGÄNGEN 22

1.3.2 DIE ROLLE DES CORPUS CALLOSUM 28

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DIESER UNTERSUCHUNG 32

3 PATIENTEN UND METHODEN 33

3.1 PATIENTEN 33

3.1.1 PATIENTENDATEN 33

3.1.1.1 Erstmanifestationen 33

3.1.1.2 MS-Patienten mit einer Verlaufsdauer von zwei bis fünf Jahren 34

3.1.1.3 MS-Patienten mit einer Verlaufsdauer von mehr als fünf Jahren 34

3.1.1.4 Kontrollpersonen 34

3.1.2 KRITERIEN FÜR DIE AUFNAHME IN DIE UNTERSUCHUNG 35

3.2 METHODEN 36

3.2.1 VERMESSUNG DES CORPUS CALLOSUM 36

3.2.1.1 Methode Planimetrie mittels NIH Image („PlaniBo“) 36

3.2.1.2 Semiautomatische Segmentierung des Corpus Callosum anhand eines live-wire Algorithmus‘ („live-wire“) 38

3.2.2 BEURTEILUNG DER KLINISCHEN SITUATION 39

3.2.3 STATISTISCHE METHODEN 40

4 ERGEBNISSE 42

4.1 DESKRIPTIVE ERGEBNISSE 42
4.2 KORRELATION DER METHODEN 47
4.2.1 INTERKORRELATION *PLANIBO* 47
4.2.2 KORRELATION *LIVE-WIRE* UND *PLANIBO* 47
4.3 KORRELATION CC-QUERSCHNITTSFLÄCHE UND KLINISCHE FAKTOREN 48
4.3.1 KORRELATION CC-QUERSCHNITTSFLÄCHE UND ALTER 48
4.3.2 ZUSAMMENHANG CC-QUERSCHNITTSFLÄCHE UND GESCHLECHT 49
4.3.3 KORRELATION CC-QUERSCHNITTSFLÄCHE UND MS-VERLAUFSDAUER 50
4.3.4 KORRELATION CC-QUERSCHNITTSFLÄCHE UND EDSS 50
4.4 KORRELATIONEN MIT HERKÖMMLICHEN MRT-BEFUNDEN 51
4.4.1 KORRELATIONEN MIT T_2-LÄSIONEN 51
4.4.2 KORRELATIONEN MIT GADOLINIUM (GD)-ANREICHERUNGEN 51
4.5 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 53

5 DISKUSSION 55

5.1 METHODISCHE GRENZEN DER UNTERSUCHUNG 55
5.2 HIRNATROPHIE BEI MULTIPLER SKLEROSE 56
5.3 AUSBLICK 63

6 LITERATURVERZEICHNIS 67

7 ANHANG 76

7.1 SCHUMACHER-KRITERIEN ZUR DIAGNOSE DER MS 76
7.2 POSER-KRITERIEN ZUR MS-DIAGNOSE 76
7.3 MS-DIAGNOSEKRITERIEN NACH MCDONALD 77

8 DANKSAGUNG 78

9 LEBENSLAUF 79

Abkürzungsverzeichnis

BPF	Brain Parenchymal Fraction
CC	Corpus Callosum
CDMS	Clinically Definite Multiple Sclerosis, durch klinische Diagnostik definitive MS
CIS	Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis, MS-verdächtiges (Erst-)Symptom
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging, Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis, eine bei Tieren zu Forschungszwecken modellhaft ausgelöste Erkrankung mit zum Teil ähnlichen pathogenetischen Prozessen wie die MS.
EDSS	Expanded Disability Status Scale, Score zur Erhebung des Grades der Behinderung
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery, Flüssigkeitssignale unterdrückende Methode der MRT-Bildgebung
FS	Funktionelle Systeme, berücksichtigt im EDSS
Gd	Gadolinium
GMF	Grey Matter Fraction
live-wire	Semiautomatische Segmentierung des Corpus Callosum nach einem live-wire Algorithmus, Bremen
MeVis	Center for Medical Diagnostic Systems and Visualization, Kooperationspartner für die live-wire-Methode (siehe oben)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Score, alternative Skala zum EDSS (siehe oben)
MTI	Magnetisation Transfer Imaging, Makromoleküle abbildende Methode der MRT-Bildgebung

MTR	Magnetisation Transfer Ratio
MW	Mittelwert
NAWM	Normal appearing white matter, normal-erscheinende weiße Substanz des Gehirns
PBVC	Percentage Brain Volume Changes
PlaniBo	Planimetrie mittels NIH Image, Bochum
PD	Protonendichte-Gewichtung in der MRT
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SIENA	Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy
SIENAX	Cross-sectional version of SIENA (siehe oben)
VEP	Visuell evoziertes Potential
WMF	White Matter Fraction
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Abgrenzung des Corpus Callosum gegenüber den umgebenden Strukturen
Abbildung 2	Interpolierung verschiedener Schnittebenen durch MeVis lab.1 (mit freundlicher Genehmigung der MeVis GmbH)
Abbildung 3	CC-Querschnittsfläche [cm²], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit
Abbildung 4	Histogramm der CC-Querschnittsfächen [cm²] aller untersuchten MS-Patienten mit eingezeichnetem Cut-Off-Wert bei 5,28 cm²
Abbildung 5	Auftragung der CC-Fläche [cm²] gegen die Verlaufsdauer der MS mit Berechnung einer Regressionsgeraden
Abbildung 6	Interkorrelation von zwei Untersuchern nach der PlaniBo-Methode
Abbildung 7	Korrelation der Messergebnisse PlaniBo und live-wire
Abbildung 8	Diagramm der CC-Querschnittsfläche [cm²] gegen das Alter der Patienten, aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit
Abbildung 9	Zusammenhang von Geschlecht und CC-Querschnittsfläche [cm²]
Abbildung 10	Zusammenhang CC-Querschnittsfläche [cm²] und Dauer der MS-Erkrankung [Monate], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Im EDSS beurteilte Funktionelle Systeme und die ihnen zugehörigen Symptome
Tabelle 2	Übersicht der Richtlinien zur MRT-Nutzung bei MS
Tabelle 3	Richtlinien zu MRT-Untersuchungen bei MS-Verdacht oder zur Verlaufskontrolle (nach Radü and Kappos 2003)
Tabelle 4	Methoden zur Messung der Ganzhirnatrophie
Tabelle 5	Atrophieraten [Prozent] verschiedener Studien zur Ganzhirnatrophie
Tabelle 6	Messergebnisse der CC-Fläche [cm²], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit
Tabelle 7	Fisher-Test zur Signifikanz der Differenzen zwischen den CC-Querschnittsflächen der vier untersuchten Gruppen
Tabelle 8	Jährliche CC-Atrophierate [Prozent], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit
Tabelle 9	Mittelwert der CC-Flächen [Prozent], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit
Tabelle 10	Mittelwert der CC-Flächen [Prozent] in der Früh-MS-Gruppe, aufgeteilt in die Subgruppen CIS versus CDMS
Tabelle 11	Fisher-Test zur Ermittlung der Signifikanz der Differenz der CC-Fläche innerhalb der Subgruppen CIS versus CDMS
Tabelle 12	Mittelwerte (± SD) der Querschnittsfläche des Corpus Callosum, aufgeteilt nach Geschlecht
Tabelle 13	Mittelwerte der Anzahl der T_2-Herde (± SD), aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit
Tabelle 14	Mittelwerte der Anzahl der Gd-positiven Herde (± SD), aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

Anhang

Tabelle A.1 Schumacher-Kriterien zur Diagnose der MS (Schumacher et al. 1965)
Tabelle A.2 Poser-Kriterien zur MS-Diagnose (Poser et al. 1984)
Tabelle A.3 MS-Diagnosekriterien nach McDonald (McDonald et al. 2001)

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose (MS)

Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten invalidisierenden neurologischen Erkrankungen junger Menschen.

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts erwähnten Mediziner in Europa (Carlswell, Cruveilhier) Verhärtungen des Hirngewebes als Kennzeichen eines Krankheitsbildes in ihren Studien. 1868 folgte dann durch Jean-Martin Charcot eine erste detaillierte Beschreibung des Krankheitsbildes der MS, von ihm damals als „Sclérose en plaques“ bezeichnet (Charcot, 1868). Somit ist ein pathologisches Korrelat dieser Erkrankung, nämlich die fleckförmige Sklerosierung von Gewebe im zentralen Nervensystem, bereits seit beinahe 150 Jahren bekannt.

Die Pathogenese der MS war lange Zeit ein sehr umstrittenes Thema und ist nach wie vor nicht abschließend erforscht. Unter Zuhilfenahme eines Tiermodells, der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE), ist es in zahlreichen Untersuchungen gelungen, einige Pathomechanismen der MS zu verstehen. Darauf basierend geht man davon aus, dass es sich bei der MS um eine Autoimmunerkrankung handelt, bei der myelinspezifische T-Zellen eine entscheidende Rolle spielen. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse am Tiermodell auf die MS beim Menschen ist aber nicht unumstritten (Gold et al. 2006).

Die Erkrankung ist in ihrer besonders ausgeprägten Symptom-Variabilität (siehe Kapitel 1.1.1) bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. In der Festlegung der Diagnose MS muss auf Konsens-Kriterien zurückgegriffen werden, um den Zeitpunkt der Diagnose möglichst früh nach Beginn der Erkrankung und trotzdem ausreichend sicher stellen zu können (siehe Kapitel 1.1.2).

1.1.1 Krankheitsbild

Bei der MS handelt es sich um ein lebensbegleitendes, progredientes Krankheitsbild. Zu Beginn der Erkrankung tritt sie vor allem schubförmig und mit intermittierenden Remissionen auf, später im Krankheitsverlauf überwiegt die chronisch schleichende Verschlechterung.

Die Symptome der MS werden durch entzündliche Veränderungen im Zentralen Nervensystem (ZNS) hervorgerufen. Da diese Entzündungen potentiell an jeder Stelle des ZNS auftreten können, resultieren entsprechend zahlreiche mögliche Störungen.
Früher zur Diagnose verwendete Kombinationen von Symptomen wie die Charcot-Trias (Intentionstremor, skandierende Sprache und Nystagmus) oder die Marburg-Trias (temporale Papillenabblassung, Paraspastik und fehlende Bauchhautreflexe) sind deshalb als unzureichend zu betrachten.

Diagnostisch wegweisend sind zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftretende Symptome verschiedener ZNS-Schädigungen. Dieser Sachverhalt wird als Disseminierung in Raum (unterschiedliche Orte der ZNS-Schädigung) und Zeit bezeichnet.

Um eine numerische klinische Beurteilung des aktuellen neurologischen Status eines Patienten zu ermöglichen, formulierte Kurtzke 1983 den so genannten „Expanded Disability Status Scale“ (Kurtzke, 1983). Darin werden die einzelnen Symptome insgesamt acht funktionellen Systemen des ZNS zugeordnet (siehe Tabelle 1, Kapitel 3.2.3).

Die Aussagekraft des EDSS wird allerdings immer wieder angezweifelt, da er relativ insensitiv gegenüber Veränderungen im Verlauf der Erkrankung ist. Klinisch zeigen sich häufig Verschlechterungen im Zustand der Patienten, die sich nicht in einer EDSS-Änderung widerspiegeln (Waubant and Goodkin 1996). Außerdem handelt es sich nicht um eine Intervallskala, was bedeutet, dass eine EDSS-Verschlechterung um einen bestimmten

Zahlenwert nicht unbedingt mit einem definierten Grad an klinischer Verschlechterung gleichzusetzen ist.
Zusätzlich wird kritisiert, dass der EDSS die motorischen Funktionen sehr stark bewertet, während zum Beispiel kognitive Veränderungen eher vernachlässigt würden. Trotzdem konnten andere Skalen wie der Multiple Sclerosis Functional Composite Score (*MSFC*), der im Rahmen dieser Kritik als Alternative entwickelt wurde, sich im klinischen Alltag nicht durchsetzen (Fischer et al. 1999).

Tab. 1: Im EDSS beurteilte Funktionelle Systeme und die ihnen zugehörigen Symptome

System	Symptome
Pyramidenbahn	Paresen, Plegien
Cerebellum	Ataxie, Tremor
Hirnstamm	Nystagmus, Dysarthrie
Sensorium	Beeinträchtigung von Berührungs-, Vibrations- oder Schmerzempfinden
Blase / Mastdarm	Harn-/Stuhlverhalten, Inkontinenz
Sehfunktionen	Visusminderung, Skotome
Zerebrale Funktion	Organisches Psychosyndrom
Andere Störungen	andere auf die MS zurückzuführende Befunde

Zu den häufigsten Symptomen der MS zählen Missempfindungen, Schmerzen, Sehstörungen, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen sowie Miktions- und Sexualfunktionsstörungen.

Typischerweise früh in der Erkrankung auftretende Symptome sind Paresen, Sensibilitätsstörungen und die Optikusneuritis.
Eher zu den Beschwerden der fortgeschrittenen Erkrankung zählen hingegen Spastik, Hirnstamm- und zerebelläre Symptome sowie Blasen- und Darmstörungen.

1.1.2 Diagnostik

Bedingt durch die zahlreichen Symptome der MS ist diese Erkrankung diagnostisch schwer zu fassen. Deshalb gründet die Diagnose stets auf einer

Kombination mehrerer Befunde aus den unterschiedlichsten Bereichen medizinischer Untersuchungsmethoden.

Essentiell für die Diagnose einer MS sind nach wie vor die räumliche und zeitliche Disseminierung von Entzündungsvorgängen.
Der Nachweis einer räumlichen Disseminierung kann in Form einer bildgebenden Untersuchung (insbesondere die Magnetresonanztomographie (*MRT*) des Schädels oder des Rückenmarks), aber auch durch elektrophysiologische Untersuchungen wie evozierte Potentiale erfolgen.

Die zeitliche Disseminierung kann ebenfalls durch die MRT nachgewiesen werden. Bei akuten Entzündungen wird die Funktion der Blut-Hirn-Schranke zeitweise lokal gestört, so dass sich an diesen Orten das Kontrastmittel Gadolinium anreichert, wodurch sich das Signal in T_1-gewichteten Bildern verstärkt (siehe auch Kapitel 1.2.2). Bereits länger bestehende Läsionen hingegen reichern kein Kontrastmittel an und erscheinen insbesondere in T_2-gewichteten Bildern hyperintens.

Diese Aspekte finden sich in allen gängigen Diagnosekriterien wieder, angefangen 1965 bei den Schumacher-Kriterien, weiterhin bei Poser (1984) und auch in den Mc-Donald-Kriterien von 2001.

Die Unterschiede zwischen den Kriterien liegen zum Teil auch in den Technologien begründet, die zu den verschiedenen Zeiten im klinischen Alltag zur Verfügung standen.
So finden sich in den Schumacher-Kriterien hauptsächlich klinische Befunde, während Poser und Mitarbeiter die so genannten paraklinischen Befunde (Liquor, Elektrophysiologie und Bildgebung) mit einbezogen (siehe Kapitel 7, Tabelle A.1, A.2).

Im Jahr 2001 formulierte eine Internationale Expertenkommission zur MS-Diagnose neue Diagnosekriterien (McDonald et al. 2001), die 2005 erneut revidiert wurden (Polman et al. 2005).

Darin wurde die MRT explizit als Untersuchungsmethode für die Diagnose der MS eingeschlossen. Dabei hat die MRT des Schädels einen höheren Stellenwert als die des Rückenmarks erlangt, da zu ersterer mehr Daten zur Verfügung standen (siehe Kapitel 7.3, Tabelle A.3).

Das so genannte *„Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis“* (CIS) wird ebenfalls im Rahmen dieser Kriterien definiert. Dabei handelt es sich um ein monosymptomatisches, MS-verdächtiges Bild, das erst bei erwiesener zeitlicher und räumlicher Dissemination als MS diagnostiziert werden darf.
Bei einem 2004 veröffentlichten Vergleich der Poser- und der McDonald-Kriterien wurde die Möglichkeit, die MS bereits nach einem ersten Krankhheitsereignis zu diagnostizieren, als der Schlüsselunterschied zwischen diesen Kriterien herausgestellt (Fangerau et al. 2004).

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Ein Meilenstein in der klinischen MS-Diagnostik war die Einführung der MRT.
Die Bildgebung durch MRT basiert auf dem unterschiedlichen Protonengehalt verschiedener Gewebe im Körper.
Die Protonen innerhalb des Körpers werden dabei durch den Aufbau eines sehr starken Magnetfeldes (bis zum 3000fachen des natürlichen Erdmagnetfeldes) entlang der äußeren Feldrichtung ausgerichtet.
Durch einen definierten Radiopuls werden die Protonenachsen dann um 180 Grad gedreht. Nach Beendigung des Pulses drehen sich die Achsen abhängig von verschiedenen Einflüssen in der Umgebung der Protonen wieder in die dem Magnetfeld entsprechende Position zurück. Diese Rückkehr der Protonen in ihre ursprüngliche Position wird als longitudinale Relaxation (T_1) bezeichnet.
Die longitudinale Relaxation der Protonen wird durch umliegende Moleküle beschleunigt. Da sich in flüssiger Umgebung nur wenige Moleküle in der Umgebung befinden, ist die T_1-Zeit von flüssigkeitsreichen Geweben verlängert.

Die Wirkung der einzelnen Protonen aufeinander zeigt sich in der so genannten transversalen Relaxationszeit (T_2). Dabei handelt es sich um eine definierte Schwächung des Gesamtfeldes, in dem sich die verschiedenen Eigenrotationen der Protonen in transversaler Richtung beeinflussen. T_2 ist insbesondere von den Interaktionen von Wassermolekülen und Makromolekülen abhängig.

Diese Reaktionen können für die Bildgebung genutzt werden, indem für die T_1-Gewichtung eines Bildes in definierten Zeitabständen mehrere Impulse gegeben werden. Dann folgt die Registrierung des entstandenen Magnetfeldes wiederum nach einer definierten Zeit, so dass die Gewebe, die hervorgehoben werden sollen, wieder in ihrem ursprünglichen Magnetfeld vorlie-

gen, während andere noch nicht relaxiert sind. So erhält man zum Beispiel ein Bild, in dem flüssigkeitsarme Strukturen (z.B. weiße und graue Masse, Myelin) dargestellt werden; stark wasserhaltige Bereiche (Liquor, Ödem), die sehr langsam relaxieren, bleiben schwarz.

Bei T_2-gewichteten Bildern nutzt man hingegen die transversale Relaxationszeit insbesondere zur Darstellung flüssigkeitsreicher Gewebe, da dort mehr Protonen vorliegen, die sich gegenseitig an der Relaxation hindern können.

Bei einer besonders kurzen Echozeit von 20-50 Millisekunden kommt es zu Protonendichte (PD)-gewichteten Bildern, in denen der Einfluss von T_1 und T_2 minimal ist. Besonders protonendichte Gewebe wie Wasser, Bindegewebe und Fett erscheinen hell, solche mit geringer PD wie Knochen und Luft dunkel. Die PD-Gewichtung ist relativ kontrastarm.

In der Diagnostik der MS kommt die MRT bisher insbesondere zur Objektivierung des klinischen Befundes anhand einer sichtbaren entzündlichen Läsion zum Einsatz.

Sowohl akute als auch chronische MS-Läsionen sind in der T_2-gewichteten Aufnahme durch eine hohe, homogene Signalintensität gekennzeichnet. Akute Läsionen können auch von einem ringförmigen Rand umgeben sein, wobei der signalintensive Wall aus Entzündungszellen besteht, die das ödematöse Zentrum umgeben.
Aufgrund des Ödems sind MS-Läsionen im T_1-gewichteten Bild hypointens und erscheinen dunkel.

1.2.1 Rolle der Magnetresonanztomographie in der MS

Die Magnetresonanztomographie ist schon seit vielen Jahren die Methode der Wahl bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS.

Bereits 1981 wurde in Untersuchungen mit MS-Patienten festgestellt, dass sie speziell bei dieser Erkrankung der Computertomographie (*CT*) in beeindruckender Weise überlegen ist (Young et al. 1981). Zehn Patienten mit MS erhielten sowohl eine CT als auch eine MRT. Während die CT insgesamt 19 MS-typische Läsionen sichtbar machte, waren in den MRT-Bildern zusätzlich 112 weitere Plaques zu sehen.

Ende der 1980er Jahren bedingte die Erkenntnis, dass durch das Kontrastmittel Gadolinium MS-Läsionen noch spezifischer dargestellt werden können, die weitere Etablierung der MRT als Untersuchung in der MS-Diagnostik (Grossman et al. 1988, Miller et al. 1988).
Durch diese Methode werden akute Veränderungen im Bereich der Blut-Hirnschranke aufgezeigt, wie sie durch MS-bedingte Vorgänge entstehen. Da nämlich aufgrund der lokalen Entzündung die Permeabilität der Blut-Hirnschranke erhöht wird, kann das intravenös injizierte Kontrastmittel von der Blutbahn in das Hirngewebe übertreten. Diese Anreicherung findet nur an den Stellen statt, an denen die Funktion der Blut-Hirnschranke beschädigt ist. Dadurch wird auf den entstehenden MRT-Aufnahmen ein intensiver Kontrast im Bereich der MS-bedingten Läsionen sichtbar.

Damit umfasst das aktuell gängige Untersuchungsspektrum der MS zusätzlich zu den in Kapitel 1.2 erklärten T_1- oder T_2-gewichteten MRT-Bildern noch die Möglichkeit der Aufnahmen mit dem Kontrastmittel Gadolinium. Weitere Methoden, die die Bildgebung in diesem Bereich noch spezifischer machen sollen, werden zurzeit intensiv erforscht.

1999 verfassten Gass und Mitarbeiter einen Leitfaden zu MRT-Untersuchungen speziell bei MS-Patienten (Gass et al. 1999). Darin wird unter anderem ein exaktes Studienprotokoll vorgestellt, um Untersuchungen in verschiedenen Zentren vergleichbar zu machen (siehe Tabelle 2).
2001 nahm das Expertenkomitee um McDonald die MRT in die aktuellen Diagnosekriterien der MS auf (siehe auch Kapitel 1.1.2 und 7.3, Tabelle A.3) (McDonald et al. 2001). Zwar dient sie dort nur als zusätzliche Methode zur Erstmanifestation einer MS; als einer der wenigen objektiven Befunde neben

den elektrophysiologischen Untersuchungen hat sie aber trotzdem einen hohen Stellenwert.

Ein weiteres internationales Expertenkomitee reagierte auf den Einzug des MRTs in die McDonald-Kriterien und veröffentlichte 2003 Richtlinien für den Gebrauch der Magnetresonanz-Tomographie in der MS-Diagnostik (siehe Tabelle 2) (Radü and Kappos 2003).
Darin einigten sie sich auch auf eine Vorgehensweise, welche MRT-Untersuchung zur Erstdiagnose und welche zu Verlaufskontrollen genutzt werden sollen (siehe Tabelle 3).

Tab.2: Übersicht der Richtlinien zur MRT-Nutzung bei MS

	Richtlinien nach Gass et al.	Richtlinien nach Radü und Kappos
Feldstärke	0,5 – 1,5 Tesla	≥ 1,0 Tesla
Schichtdicke	5 mm, ohne Zwischenräume	≤ 3 mm, ohne Zwischenräume
Echozeit	PD-Gewichtung 20-50 ms T_2-Gewichtung 80-120 ms	PD-Gewichtung ≤ 30 ms T_2-Gewichtung ≥ 80 ms

Tab.3: Richtlinien zu MRT-Untersuchungen bei MS-Verdacht oder zur Verlaufskontrolle (nach Radü and Kappos 2003)

	MS-Verdacht	MS-Verlaufskontrolle
Sagittale FLAIR-Sequenz	Obligat	Optional
Axiales Fast Spin Echo, PD- oder T_2-Gewichtung	Obligat	Obligat
Axiale FLAIR-Sequenz	Obligat	Obligat
Aufnahme mit GD, 0,1 mmol/kg nach 30 s (T_1-gewichtet)	Obligat	Optional
Aufnahme 5 min nach GD-Injektion (T_1-gewichtet)	Obligat	Optional
Hochkontrast-3D-Aufnahme (T_1-gewichtet)	Optional	Optional

Weiterführende Methoden der MRT-Bildgebung sollen über eine Verfeinerung und Spezifizierung der Ergebnisse nach und nach das Verständnis der Pathogenese der MS verbessern.

So ermöglichen so genannte FLAIR-Sequenzen (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) durch eine zusätzliche Radiofrequenz die Unterdrückung der

vom Liquor ausgehenden Signale, so dass ventrikel- und kortexnahe Läsionen besser sichtbar werden.

Noch einen Schritt weiter geht die Magnetisierungs-Transfer-Bildgebung (*Magnetisation Transfer Imaging, MTI; Magnetisation Transfer Ratio, MTR*). Mit dieser Technik lassen sich Makromoleküle wie Myelin durch die Menge der an sie angelagerten Wassermoleküle darstellen.
Durch diese Methode wird die Sensitivität der Darstellung insbesondere von Blut-Hirn-Schrankenstörungen mit Gadolinium als Kontrastmittel beträchtlich gesteigert. Aus diesem Grund findet die MTI in der MS-Forschung bereits großen Anklang (Gass et al. 1994, Loevner et al. 1995)

Ein weiterer Fortschritt für die MRT-Diagnostik der MS liegt in der diffusionsgewichteten Bildgebung (*Diffusion Weighted Imaging, DWI*).
Dabei werden die je nach Umgebung unterschiedlich stark eingeschränkten Diffusionsmöglichkeiten der Wassermoleküle in biologischen Geweben dargestellt. Durch den Einsatz zusätzlicher Magnetfeldgradienten lassen sich die Signale beeinflussen und so lenken. Über verschieden stark beeinflusste Bilder werden so Informationen zu den strukturellen Eigenschaften des Gewebes geliefert (Sailer M, 2002). Insbesondere die Intaktheit bzw. Störung von Fasertrakten bei MS ist so darstellbar.

Bei der Protonenspektroskopie werden die bei anderen MR-Methoden genutzten Signale der Wasserprotonen unterdrückt, um Aufschluss über Konzentrationen verschiedener Substanzen zu erlangen. Dabei nutzt man die Unterschiede in den Elektronenhüllen der vorliegenden Verbindungen.

Unter anderem dienen Hirnmetabolite wie N-Acetyl-Aspartat, Cholin und Creatin dazu, die biochemischen Vorgänge im Gehirn MS-kranker Patienten zu erforschen (De Stefano et al. 1995).

1.3 Aktueller Stand der Wissenschaft

Aktuelle Ansätze in der MS-Forschung streben weiterhin nach dem vollständigen Verständnis der pathogenetischen Vorgänge der Erkrankung.

Um diesen Vorgängen näher zu kommen, werden atrophische Prozesse des Nervensystems untersucht und – soweit möglich – auf ihre Ursachen hin erforscht. Dabei dominieren zahlreiche aktuelle Untersuchungen zu atrophischen Vorgängen bei MS (1.3.1). Diese befassen sich entweder mit der Atrophie des Ganzhirns oder mit spezifischeren Untersuchungsansätzen. Unter den näher untersuchten Arealen des ZNS nimmt das Corpus Callosum bereits seit geraumer Zeit eine besondere Rolle ein (1.3.2).

1.3.1 Untersuchungen zu atrophischen Vorgängen

Die insbesondere in T_2-gewichteten Bildern sichtbaren Läsionen sind recht unspezifische Zeichen für pathologische Vorgänge im ZNS. Sie unterscheiden nicht zwischen Axonverlust, Demyelinisierung, entzündlichen, gliösen oder rein ödematösen Veränderungen (Gass et al. 1999).

Aus diesem Grund wird nach anderen in MRT-Bildern abgebildeten Parametern gesucht, die weiteren Aufschluss über die Vorgänge im Nervensystem von an MS erkrankten Patienten geben. Während lokal atrophische Vorgänge bereits früh in der MS-Forschung eine Rolle spielten (Barnard and Triggs 1974, Dietemann et al. 1988, Pelletier et al. 1993), finden sich Mitte der 1990er Jahre die ersten Studien zu globaler Hirnatrophie bei MS (Losseff et al. 1996, Simon et al. 1999).

Resultat der Untersuchung von Losseff et al. war, dass 18 Monate nach der Erstuntersuchung 16 von 29 MS-Patienten (13 mit schubförmiger, 16 mit sekundär-progressiver MS) eine Hirnatrophie entwickelt hatten. Die Prozentsätze der Hirnvolumenabnahme rangierten von 0,7 % bis 2,7 % in den be-

obachteten 18 Monaten. Es konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen dem Grad der Behinderung und der Hirnatrophie festgestellt werden, vielmehr nahmen die Untersucher zwei unabhängige Pathomechanismen für diese Krankheitsfolgen an.

Simon und Mitarbeiter stellten fest, dass sich bei MS-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf innerhalb von einem Jahr eine messbare Hirnatrophie entwickelt. Insbesondere war eine Veränderung bei der Fläche des Corpus Callosum (um - 4,9 %) und bei der Ventrikelweite (3. Ventrikel um + 4,5%, Seitenventrikel um + 5,5%) zu beobachten.

In den folgenden Jahren boomte die Forschung rund um die Hirnatrophie bei MS. Es wurden ganz unterschiedliche Methoden entwickelt, um diese Veränderungen möglichst zuverlässig und reproduzierbar zu messen (siehe Tabelle 4).

Tab.4: Methoden zur Messung der Ganzhirnatrophie

Methode	Autoren
Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy (SIENA)	Pagani et al. 2005, Paolillo et al. 2004
Cross-sectional version of SIENA (SIENAX)	De Stefano et al. 2003
Brain parenchymal Fraction (BPF)	Hardmeier et al. 2005, Tiberio et al. 2005, Dalton et al. 2004, Chard et al. 2002a, Fisher et al. 2002, Kalkers et al. 2002a, Kalkers et al. 2002b, Rudick et al. 1999
Percentage brain volume changes (PBVC)	Filippi et al. 2004

Sowohl der SIENA-Ansatz als auch die Erhebung der PBVC benötigen jeweils zwei Bilder jedes Patienten, um so die individuelle Atrophieentwicklung innerhalb eines definierten Zeitabschnitts (das Intervall zwischen beiden Messungen) zu bestimmen.
Zur Erhebung der BPF reicht hingegen eine Messung aus. Hier wird die Größe des Gehirns mit der Weite der Ventrikel in Verhältnis gesetzt und so anteilsmäßig bewertet.

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien, ausgedrückt in der prozentualen Ganzhirnatrophie in einem Zeitabschnitt, differieren stark (siehe Tabelle 5).

Tab.5: Atrophieraten [Prozent] verschiedener Studien zur Ganzhirnatrophie

Autor	Methode	Atrophie	Zeitraum	Atrophie / Jahr
Paolillo et al. 2004	SIENA	1,10 %	18 Monate	0,73 %
Hardmeier et al. 2005	BPF	1,06 %	12 Monate	1,06 %
Tiberio et al. 2005	BPF	1,23 %	12 Monate	1,23 %
Dalton et al. 2004	BPF	1,40 %	36 Monate	0,47 %
Chard et al. 2002a	BPF	3,50 %	21 Monate	2,00 %
Fisher et al. 2002	BPF	0,72 %	12 Monate	0,72 %
Kalkers et al. 2002a,b	BPF	0,70 %	12 Monate	0,70 %
Rudick et al. 1999	BPF	0,72 %	12 Monate	0,72 %
Filippi et al. 2004	PBVC	0,83 %	12 Monate	0,83 %

Neben der Möglichkeit, die Veränderungen des gesamten Gehirns zu messen, haben sich auch viel versprechende Ansätze gezeigt, spezifische Hirnstrukturen auf eine mögliche Atrophie durch MS zu untersuchen.

Eine Methode zur Messung regionaler Hirnatrophie ist die Erhebung der *White* und *Grey Matter Fraction* (WMF/GMF). Diese Bestimmung der Volumenanteile der grauen (kortikalen) gegenüber der weißen Substanz wird anhand einer *Statistical Parametric Mapping*-Analyse (SPM99) durchgeführt. Dabei werden Hirnvolumina als Einzelfraktionen des gesamten intrakraniellen Volumens bestimmt (Chard et al. 2002b).

Mit diesem Verfahren gelangte die Arbeitsgruppe um Tiberio zu dem Ergebnis, dass MS-Patienten nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 2,1 Jahren innerhalb eines Jahres eine 1,5 prozentige Atrophie der grauen, aber keinen fortschreitenden Verlust der weißen Substanz entwickelten. Allerdings war die weiße Substanz gegenüber dem Normalkollektiv bereits bei der Eingangsuntersuchung um 5,0 % vermindert (Tiberio et al. 2005).

Was den kortikalen Anteil des Hirngewebes angeht, kamen Dalton und Mitarbeiter zu ähnlichen Resultaten. Sie stellten fest, dass bereits im frühesten Stadium der MS – nämlich bei einem einzelnen MS-verdächtigen Symptom (CIS) – insbesondere die graue Substanz atrophiert. Die Atrophierate lag

nach drei Jahren bei den Patienten, die bis dahin die Diagnose einer definitiven MS erhalten hatten, bei 3,3 % gegenüber der ursprünglichen Untersuchung. Die weiße Substanz hingegen zeigte keine atrophische Entwicklung (Dalton et al. 2004).

Eine weitere Studie mit der gleichen Methode kam zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Nach einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 1,8 Jahren war die graue Substanz des Patientenkollektivs um 2,8 % zurückgegangen, die weiße Substanz hingegen um 4,9 %. Hierbei handelt es sich im Gegensatz zu den anderen beiden Untersuchungen allerdings um eine Querschnittstudie, so dass die Hirnvolumina der an MS erkrankten Patienten mit gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden (Chard et al. 2002a).

Der Frage, welche Prozesse die Atrophie des Gehirns bedingen, wird schon seit den ersten Beobachtungen von Gewebeuntergang im ZNS bei MS nachgegangen. Bis jetzt konnte allerdings keine Untersuchung diese Frage abschließend klären.
Während einige Studien feststellten, dass das Hirnvolumen (im Falle der Untersuchung von De Stefano et al. wurde nur das neokortikale Volumen betrachtet) negativ mit der Anzahl bzw. dem Volumen von T_2-Läsionen korreliert (De Stefano et al. 2003, Chard et al. 2002a, Kalkers et al. 2002a), konnten andere dort keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (Hardmeier et al. 2005).

In Bezug auf den Einfluss des klinischen Zustands der Patienten, ausgedrückt im EDSS, konnte bisher keine definitive Aussage getroffen werden. Die Ergebnisse der letzten Jahre weisen aber darauf hin, dass auch hier Unterschiede bei den verschiedenen Krankheitsverläufen bestehen.
Dabei spielt insbesondere die Studie von De Stefano aus dem Jahr 2003 eine wichtige Rolle, die sowohl schubförmig als auch progressiv erkrankte Patienten beobachtet hat. Diese Untersuchung kam zu dem Schluss, dass der EDSS bei Patienten mit progressiver Verlaufsform der MS deutlich signifikanter mit dem (neokortikalen) Hirnvolumen korreliert ($r=-0,64$, $p<0,0001$)

als bei Patienten mit schubförmigem Erkrankungstyp (r=-0,27, p=0,04) (De Stefano et al. 2003).
Auch in einer weiteren Studie kam man zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit schubförmiger MS bei einer Längssschnittuntersuchung keine Korrelation des EDSS zu Veränderungen des Hirngewebes festgestellt werden kann (Tiberio et al. 2005). Das stimmt mit den Ergebnissen von Chard und Mitarbeitern überein, die bei einem ausschließlich aus schubförmig erkrankten Patienten bestehenden Kollektiv keine Korrelation des EDSS zum Hirnvolumen feststellen konnten (Chard et al. 2002a).

Unter anderem wird der direkte, von der Entzündungsaktivität unabhängige Axonverlust ebenso erwogen (De Luca et al. 2004, Kuhlmann et al. 2002, De Stefano et al. 1998), wie auch die sekundären Auswirkungen distanter Läsionen im Rahmen der Wallerschen Degeneration (Ranjeva et al. 2003).

Eine andere Möglichkeit, warum der Zusammenhang zwischen klinischem Zustand und radiologisch sichtbaren Krankheitsfolgen so wechselhaft ist, wäre eine zeitliche Diskrepanz im Auftreten dieser Befunde. In einer Studie, in der 62 CIS-Patienten 18 Monate lang beobachtet wurden, zeigte sich, dass Patienten mit aktiven Läsionen im ersten halben Jahr Monate später eine deutlichere Hirnatrophie entwickelten als solche ohne. Somit seien aktive entzündliche Plaques im ZNS ein signifikanter Prädiktor der sechs bis zwölf Monate später auftretenden Hirnatrophie, so die Autoren (Paolillo et al. 2004).

Nach einer Studie von Richert und Mitarbeitern hängt die kumulative Anzahl von Kontrastmittel-anreichernden Läsionen in monatlich durchgeführten MRTs mit der Hirnatrophie der betrachteten Patienten nach durchschnittlich vier Jahren zusammen. Die Atrophierate von Patienten mit mehr als drei Läsionen pro Monat lag drei- bis viermal höher als die von Patienten mit weniger als 1,2 Läsionen im Monat. Zusätzlich zeigte sich, dass Responder auf eine Interferontherapie, ausgedrückt durch eine 70- bis 90-prozentige Abnahme aktiver Läsionen, ähnliche Atrophieraten aufwiesen wie gesunde

Kontrollpersonen. Das sahen die Autoren als Beweis für die Rolle der Entzündungsaktivität bezüglich der Atrophieentwicklung an (Richert et al. 2006).

In eine ähnliche Richtung tendierte 2002 der Review von Zivadinov und Zorzon, in dem Ergebnisse aus insgesamt zehn Studien mit 532 Patienten verglichen wurden. Dort wird für künftige Untersuchungen unter anderem vorgeschlagen, Gadolinium-Anreicherungen bei der Eingangsuntersuchung auch mit Veränderungen des Hirnvolumens bei Folgeuntersuchungen zu vergleichen. Außerdem werden längerfristige Studiendesigns (> 36 Monate) empfohlen, um die Langzeitauswirkungen von Gadolinium-anreichernden Herden auf den klinischen Verlauf zu prüfen (Zivadinov and Zorzon 2002).

Chard et al. kamen 2003 zu dem Ergebnis, dass die T_2-Läsionslast der ersten fünf Erkrankungsjahre bei CIS-Patienten die 14 Jahre später bestehende Hirnatrophie vorhersagt (Chard et al. 2003).

Sehr umstritten ist nach wie vor der Einfluss der Hydratation auf Messungen von Hirnvolumina. Dabei ist zum einen die individuelle Trinkmenge vor der MRT-Untersuchung zu bedenken (Duning et al. 2005), zum anderen aber auch der Einsatz eventuell entwässernder Medikamente. Speziell bei der MS sind in diesem Zusammenhang immer wieder die Kortikosteroide in der Diskussion. Verschiedene Studien kamen bei diesen im akuten MS-Schub verwendeten Medikamenten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (Fox et al.2005, Hoogervorst et al. 2002; Rao et al. 2002).
Während die Arbeitsgruppe um Rao in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis kam, dass eine intravenöse Methylprednisolon-Therapie das Hirnvolumen signifikant verringert, stellten Hoogervorst et al. keine signifikanten Veränderungen nach einer solchen Therapie fest. Allerdings behandelten sie eine Untergruppe ihrer Patienten zusätzlich mit einer oral ausschleichenden Therapie, die zu einer etwa einen Monat andauernden Abnahme des Hirnvolumens führte. Etwas differenzierter sind die Resultate einer Studie von Fox und Mitarbeitern. Insgesamt nahm das Hirnvolumen unter der intravenösen Therapie leicht ab, Patienten mit viel Entzündungsaktivität und entsprechend zahlreichen Läsionen reagierten mit einer stärkeren Abnahme als solche mit

geringer Plaqueanzahl. Außerdem zeigten Patienten mit früher schubförmiger MS weniger Volumenabnahme als die mit der sekundär-progressiven Erkrankungsform. Die Autoren sahen die Ursachen dafür in einer möglicherweise bei schubförmig und früh erkrankten Patienten besseren Regenerationsfähigkeit.

Aufgrund dieser heterogenen Aussagen bezüglich der Auswirkungen sollte man von einer Kortisontherapie vor volumetrischen Messungen des Gehirns möglichst absehen.

1.3.2 Die Rolle des Corpus Callosum

Das Corpus Callosum (CC) ist als verbindende Struktur der Hemisphären ein besonders wichtiger Anteil des Gehirns. Wenn eine Erkrankung diese Verbindung beeinträchtigt, kommt es zu Ausfallerscheinungen in zahlreichen Systemen. Dazu gehören die ideomotorische Apraxie auf der Seite der dominanten Hemisphäre, ipsilaterale Seh- und Hörstörungen sowie kontralaterale Störungen der Handmotorik.

Neben traumatischen Läsionen und den in diesem Bereich extrem seltenen Tumoren, betreffen verschiedene vaskuläre und neurologische Erkrankungen wie die Demenz den Balken. Dabei spielt insbesondere der Verlust callosalen Gewebes eine Rolle (Laissy et al. 1993).

Atrophie des Corpus Callosum ist im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung ebenso von Bedeutung wie bei vaskulärer Demenz zum Beispiel auf der Basis der Binswanger-Erkrankung (Tomimoto et al. 2004). Der Entstehung des Gewebeverlusts bei diesen Erkrankungen liegen allerdings unterschiedliche Mechanismen zugrunde. Bei Alzheimer-Patienten atrophiert der Balken anscheinend sekundär aufgrund von diffusem Gewebeverlust in den Gehirn-Hemisphären (Wallersche Degeneration). Dabei liegen keinerlei Veränderungen des Myelins vor. Die Verschmälerung des Corpus Callosum bei vaskulären Erkrankungen hingegen basiert auf fokalen Läsionen der weißen Substanz und geht mit Myelin-Verlusten einher.

Während bei diesen Erkrankungen die Ursachen der callosalen Atrophie bereits gut erforscht sind (Yamauchi et al. 2000, Hampel et al. 1998, Pantel et al. 1998, Teipel et al. 1998, Biegon et al. 1994, Yamauchi et al. 1993), ist das bei der MS bisher noch nicht gelungen. Zwar beschäftigt sich die Forschung bereits seit vielen Jahrzehnten mit diesem Korrelat der Erkrankung, bisher ist man aber nicht über Mutmaßungen zu den zugrunde liegenden Mechanismen hinausgekommen.

Bereits 1974 stellten Barnard und Triggs in einer pathologischen Studie fest, dass eine Atrophie des Corpus Callosum – in sehr unterschiedlichem Ausmaß – bei MS festzustellen ist. Unsicher blieb der Zusammenhang mit klinischen Symptomen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass mentale Veränderungen bei MS-Patienten mit der CC-Atrophie zusammenhängen (Barnard and Triggs, 1974).

Simon et al. befassten sich 1987 ebenfalls mit dem Thema Balkenatrophie. Sie kamen zu sehr heterogenen Ergebnissen, die Spannbreite reichte von keiner erfassbaren Veränderung der callosalen Struktur bis hin zu beinahe 50 prozentigem Gewebsverlust. Bei den Ursachen beschränkten sich die Untersucher auf Vorschläge, die sowohl Myelinverlust, als auch axonale Schäden mit resultierender Wallerscher Degeneration beinhalten (Simon et al. 1987).

1989 veröffentlichten Weihe und Mitarbeiter eine Studie, in der sie eine starke Korrelation zwischen dem Ausmaß der Balkenatrophie und dem Vorliegen eines organischen Psychosyndroms feststellten. Als Pathomechanismus wurde hier die sekundäre, Wallersche Degeneration des Gewebes angenommen (Weihe et al. 1989).

Einen Zusammenhang zwischen der Atrophie des Corpus Callosum und der Krankheitsdauer sowie der Schwere der Behinderung der Patienten stellten Dietemann et al. 1988 fest. Zudem beschrieben sie, dass Balkenatrophie im

Verlauf der Erkrankung vor der Ganzhirnatrophie auftritt (Dietemann et al. 1988).

1993 wurde dann erstmals der Zusammenhang zwischen dem Gewebeverlust im Corpus Callosum und verschiedenen klinischen Befunden, wie feinmotorischen und taktilen Leistungen sowie Hörschwächen untersucht. Das Ergebnis war, dass der Grad der – bei allen untersuchten MS-Patienten vorliegenden – Balkenatrophie mit dem Grad der oben genannten Störungen im Verhältnis steht. Dabei zeigte eine Subgruppe der Patienten, die keinerlei Läsionen in der weißen Substanz aufzuweisen hatten, eine deutlich geringere Atrophie als die Patienten mit solchen Läsionen (Pelletier et al. 1993).

Diese Beobachtung machten Barkhof et al. 1998 zur Grundlage ihrer Untersuchung. Dort wird die Atrophie des Corpus Callosum als Produkt von zuvor bestehenden, periventrikulären Läsionen angesehen.
Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Atrophie und zerebralen Funktionsstörungen stimmen weitgehend mit denen von Pelletier et al. überein (Barkhof et al. 1998).

Pathologische Studien sind besser dazu geeignet, Ursachen von Atrophie zu erforschen, da die Gewebe dabei direkt untersucht werden können. Evangelou und Mitarbeiter überprüften die Hypothese des Axonverlusts als Grundlage der Balkenatrophie, und stellten eine deutliche Reduzierung der das Corpus Callosum kreuzenden Axone ebenso fest wie eine Abnahme ihrer Dichte. Diese beiden Maße korrelierten darüber hinaus mit dem Läsionsvolumen in der weißen Substanz. Diese Ergebnisse wurden als Hinweis für Wallersche Degeneration als Basis von Veränderungen in der weißen Substanz bei MS interpretiert (Evangelou et al. 2000b).

Dass das Corpus Callosum bei der schubförmigen Verlaufsform der MS bereits früh in der Erkrankung betroffen ist, veröffentlichten 2001 Pelletier et al. im Rahmen einer longitudinalen Studie über 5 Jahre. Dabei fanden sie außerdem Assoziationen der Balkenatrophie mit dem Grad der Behinderung

und der Anzahl von T_2-Läsionen. Die Autoren sehen den Zustand des Corpus Callosum aus diesen Gründen auch als möglichen Marker des Krankheits-Verlaufs (Pelletier et al. 2001).

Eine Folge-Studie dieser Untersuchung beschäftigte sich mit den Corpora Callosa von CIS-Patienten. Methodisch wurden zusätzlich neue MR-Methoden wie die Protonenspektroskopie und die Magnetization Transfer Ratio (MTR) (siehe auch Kapitel 1.2.1) genutzt. Dabei gelang es, metabolische Veränderungen in den Balken dieser Patienten nachzuweisen, bevor es zu einer Atrophie des Corpus Callosum gekommen war. Diese Veränderungen waren sowohl bei Patienten mit Läsionen im Corpus Callosum zu beobachten als auch bei denen ohne solche makroskopisch sichtbaren Plaques. Die Schlussfolgerung aus diesen Resultaten war, dass der callosalen Atrophie pathologische Veränderungen des Myelins vorangehen, und, dass der von vielen anderen Untersuchungen beobachtete Axonverlust – ebenso wie die Atrophie – Ergebnis und nicht Ursache ist (Ranjeva et al. 2003).

In einer japanischen Studie von 2006 wurden die ZNS-Veränderungen von MS-Patienten mit oder ohne pathologische Liquorbefunde im Sinne von intrathekaler IgG-Produktion und oligoklonalen Banden verglichen. Dabei fiel auf, dass Patienten mit oligoklonalen Banden deutlich mehr Atrophie des Corpus Callosum zeigten als die ohne diese. Nakashima und Mitarbeiter stellten daraufhin die Hypothese auf, dass bestimmte Immunmechanismen, die mit dem Vorliegen von oligoklonalen Banden zusammenhängen, für die Entwicklung von Läsionen im Balken und somit für die Atrophie dort verantwortlich sind (Nakashima et al. 2006).

2 Fragestellung und Zielsetzung dieser Untersuchung

Das Thema dieser Studie ist die Bestimmung regionaler Hirnatrophie als anatomisches Substrat der MS. Dazu soll die Verwendbarkeit der Querschnittsfläche des Corpus Callosum als Messgröße des klinischen Verlaufs dieser Erkrankung überprüft werden.

Im Rahmen der Untersuchung sollen zwei im klinischen Alltag durchführbare Messmethoden zur Feststellung von MS-bedingten, regionalen Veränderungen des ZNS validiert werden.
Dazu wird zunächst die Fläche des Corpus Callosum bei MS-Patienten unterschiedlich langer Erkrankungsdauer erhoben. Als Vergleichswert wird die Balkenfläche von Menschen ohne das ZNS betreffende Erkrankungen verglichen. Die Messergebnisse der beiden Methoden werden miteinander korreliert.

In einem zweiten Schwerpunkt der Studie soll ein Zusammenhang zwischen diesen Befunden und verschiedenen klinischen sowie paraklinischen Faktoren hergestellt werden. Dazu wird die Korrelation des Grades der regionalen ZNS-Atrophie mit krankheitsbezogenen Daten untersucht. Dazu zählen die Verlaufsdauer und der aktuelle Schweregrad der MS sowie MS-typische MRT-Befunde (T_2-Läsionen, Gadolinium-Anreicherungen) der Patienten.

Ziel der Untersuchung ist es, eine reproduzierbare Messgröße zur quantitativen und somit objektiveren Verlaufsbestimmung dieser klinisch schwer zu fassenden Erkrankung zu validieren. Der Zustand des Corpus Callosum könnte als veränderungssensitives Maß ein wertvoller Marker für die MS-Verlaufsbeobachtung des einzelnen Patienten werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientendaten

In die Studie wurden 65 an MS erkrankte Patienten der Neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer aufgenommen, sowie 26 Kontrollpersonen.

Die MS-Patienten teilen sich entsprechend der Verlaufsdauer ihrer Erkrankung in drei Gruppen.

3.1.1.1 Erstmanifestationen

Die Gruppe mit Patienten, deren MS zum ersten Mal manifestiert wurde, bestand aus 25 Personen, 19 Frauen und sechs Männern. Das mittlere Alter dieses Kollektivs betrug 35,6 Jahre (± SD 10,47). Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 55 Jahre alt.
Die mittlere Erkrankungsdauer dieser Patienten beträgt 4,2 Monate (± SD 4,90), davon wurden 15 Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose untersucht.
Der mediane EDSS (siehe auch Kapitel 3.2.3) lag bei 2,0 (Spannbreite 1,0-5,0).

15 der Personen dieser Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Magnetresonanztomographie eine nach den aktuellen Diagnosekriterien (McDonald et al. 2001) definitive MS (CDMS). Bei zehn Patienten trat zum Zeitpunkt der Untersuchung das erste MS-verdächtige Symptom auf (engl.: *Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis* (CIS)).

3.1.1.2 MS-Patienten mit einer Verlaufsdauer von zwei bis fünf Jahren

Zur Gruppe der Patienten mit einer MS-Erkrankungsdauer von zwei bis fünf Jahren zählten 20 Personen, zehn Frauen und zehn Männer. Das Alter dieser Patienten lag im Mittel bei 38,9 Jahren (± SD 9,53). Der jüngste Patient war 23 Jahre, der älteste Patient 58 Jahre alt.
Die Dauer der Erkrankung variierte zwischen 25 und 60 Monaten, der Mittelwert lag bei 35,9 Monaten (± SD 11,34).
Der mediane EDSS betrug 3,5 (Minimum 1,0, Maximum 6,5).

3.1.1.3 MS-Patienten mit einer Verlaufsdauer von mehr als fünf Jahren

Die Gruppe der MS-Patienten mit einer Verlaufsdauer von über fünf Jahren bestand aus 20 Personen, elf Frauen und neun Männern. Der jüngste Patient dieses Kollektivs war 33 Jahre, der älteste Patient 66 Jahre alt, der Mittelwert lag bei 38,9 Jahren (± SD 8,32).

Die MS wurde bei diesen Patienten im Mittel 139,7 Monate (± SD 55,25) vor der Untersuchung diagnostiziert (Minimum 75, Maximum 264 Monate).
Der EDSS variierte zwischen 1,5 und 8,5, der Median lag bei 3,5.

3.1.1.4 Kontrollpersonen

Die Personen des Normalkollektivs litten an keiner Erkrankung, die das Gesamthirnvolumen oder speziell das Volumen des Corpus Callosum beeinflusst.

Diese Gruppe bestand aus 26 Personen, 13 Frauen und 13 Männern. Das mittlere Alter betrug 40,0 Jahre (± SD 14,58). Die jüngste Person der Kontrollgruppe war 16 Jahre, die älteste Person 64 Jahre alt.

3.1.2 Kriterien für die Aufnahme in die Untersuchung

Aus dem Patientengut der Neurologischen Universitätsklinik im Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer wurden insgesamt 65 Patienten mit der Diagnose MS ausgewählt, die im Rahmen der MS-Diagnostik eine Maqnetresonanztomographie des Schädels erhielten.

Patienten, die für die Untergruppe der Erstmanifestationen in Frage kamen, durften nicht älter als 55 Jahre sein.

Bis auf acht Patienten (4x Erstmanifestationen, 3x MS 2-5 Jahre, 1x MS > 5 Jahre) erhielt keine Person vor Anfertigung der Kernspintomographie Kortikosteroide.

3.2 Methoden

3.2.1 Vermessung des Corpus Callosum

Den Messungen beider Methoden lagen MRT-Aufnahmen zugrunde, die mit einem „Siemens Magnetom“-Gerät, Baujahr 1994, bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla angefertigt wurden. Die Schichtdicke betrug 1 mm. Das Studienprotokoll entsprach somit den aktuellen Richtlinien zur Nutzung des MRTs in der MS-Diagnostik (siehe auch Kapitel 1.2.2 und Tabelle 3) (Radü and Kappos 2003).

Die Positionierung der Patienten erfolgte nach den Studienkriterien der ETOMS-Studie (Filippi et al. 2004).

Für die Planimetrie in Bochum konnten darüber hinaus auch Fremdaufnahmen externer Magnetresonanztomographen in Folien- und Papierform verwendet werden.

3.2.1.1 Methode Planimetrie mittels NIH Image („PlaniBo“)

Der Ausmessung des Corpus Callosum lagen sagittal geschichtete MRT-Bilder zugrunde (1mm T2-gewichtete Schichten). Der Grad der Verstreichung der Hirnfurchen diente dabei als Maß des Schnittes, der dem Median am nächsten liegt.

Das so ausgewählte Bild wurde als Folie oder als Papierausdruck mit dem *Nikon Scan Touch AC 1200* in das Programm *Adobe Photoshop 3.0* eingescannt.

Im tif-Format gespeichert, konnte es dann anhand *NIH Image 1.52* weiter bearbeitet werden.

Um die Messungen in (Quadrat-)Zentimetern zu erhalten, wurde der durch eine Skala auf den MRT-Bildern angegebene Zentimeter-Maßstab in Pixel ausgemessen und dem Programm unter dem Menüpunkt *„Analyze – Set Scale“*, als bekannte Größe angegeben.

Mittels manueller Markierung konnten wir die den Balken umgebenden Strukturen in weiß kontrastieren und das Corpus Callosum so von umliegenden anatomischen Strukturen freistellen (siehe Abbildung 1).

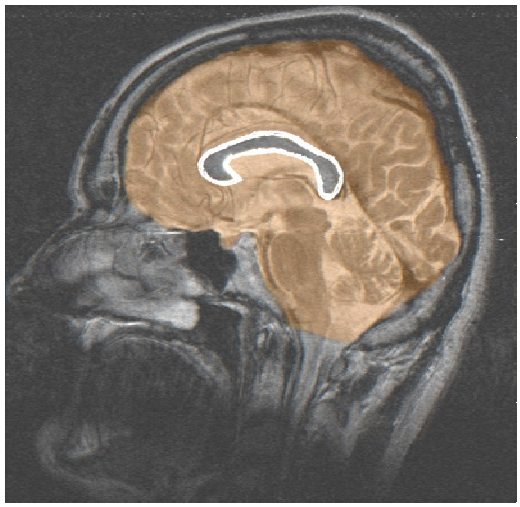

Abb.1: Abgrenzung des Corpus Callosum gegenüber den umgebenden Strukturen

Die *„Threshold“*-Funktion diente dann dazu, sämtliche Kontraste zu intensivieren, um die markierte Struktur noch weiter herauszuarbeiten.

Zuletzt konnte der Balken als Fläche markiert und über die Option „Analyze – Measure“ anhand der zuvor eingegebenen Einheit (in cm²) ausgemessen werden.

Diese planimetrischen Messungen wurden im Rahmen der Dissertation eigenständig durchgeführt.

3.2.1.2 Semiautomatische Segmentierung des Corpus Callosum anhand eines live-wire Algorithmus‘ („live-wire“)

Zur Validierung der oben angegebenen Mess-Methode diente die Kooperation mit MeVis (*Center for Medical Diagnostic Systems and Visualization, Bremen*).
Dort wurden die Corpora Callosa semi-automatisch vermessen. Diesen Messungen lagen ebenfalls die in Bochum durchgeführten, auf Optical Discs gespeicherten MRT-Messungen zugrunde.

Zur Struktur-Segmentierung verwandte MeVis eine modifizierte live-wire Algorithmus-Version.
Ein solcher Algorithmus wurde erstmals 1992 durch die Arbeitsgruppe um Udupa als „adaptive Grenz-Findung“ erarbeitet (Udupa et al. 1992).

Dabei findet zunächst eine vektorielle Transformation des 2D-Bildes statt. Daraufhin wird eine Funktion angewendet, die aufgrund der gewichteten Summe verschiedener Gradientenfunktionen, der Laplace-Funktion und der Graustufenwerte, die Objektgrenzen definiert (so genannte *„cost function“*).
Der Untersucher legt dazu manuell Eckpunkte des Objekts fest (so genannte *„seed points“*), von denen aus der Algorithmus Pfade entwirft. Diese können nachträglich durch manuelles Setzen weiterer *seed points* durch den Untersucher noch optimiert werden.

In einem zweiten Schritt dieser Methode konnten schlecht konturierte Bereiche mit einer 3D-Rekonstruktion ausgebessert werden. Dabei werden automatisch – ohne jeglichen Untersucher-Eingriff – die binären Bilder der MRT-Aufnahmen interpoliert und so objekt-basiert optimiert (siehe Abbildung 2).

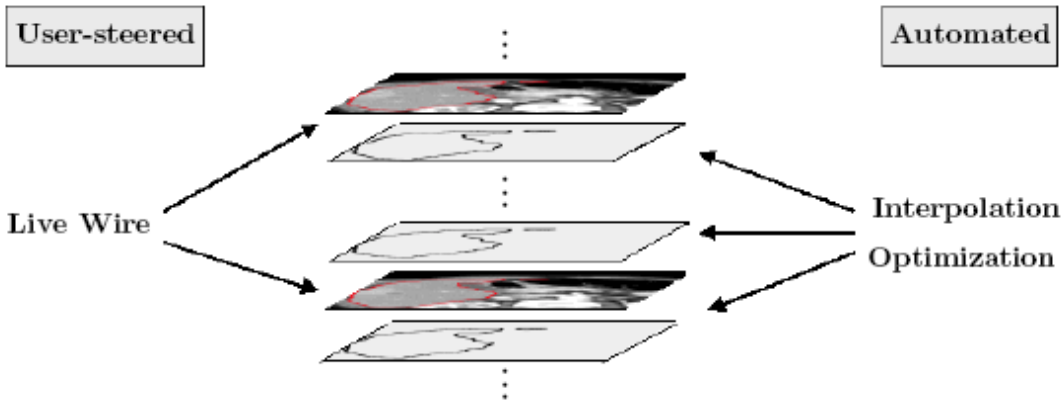

Abb.2: Interpolierung verschiedener Schnittebenen durch MeVis lab.1 (mit freundlicher Genehmigung der MeVis GmbH)

Die weiteren Details dieser Methode wurden bereits veröffentlicht (Schenk et al. 2000).

3.2.2 Beurteilung der Klinischen Situation

Zur Beurteilung der klinischen Situation der MS-Patienten nutzten wir den *Expanded Disability Status Score* (EDSS) nach Kurtzke (Kurtzke, 1983). Dessen Zahlenwert beruht auf der Beurteilung von acht funktionellen Systemen (siehe Kapitel 1.1.1).
Für jedes betroffene System werden Grade von eins bis sechs vergeben. Diese und die klinische Einschätzung des Grades der Behinderung (insbesondere der Gehfähigkeit) gehen dann in die Berechnung des EDSS zwischen null (keinerlei Beeinträchtigung durch Auswirkungen der MS) und zehn (Tod durch MS) ein. Dabei bezeichnet ein EDSS zwischen eins und 4,5 gehfähige Patienten, die durch Kombinationen von Störungen der funktionellen Systeme beeinträchtigt werden, während ein EDSS von fünf bis 9,5 durch das Ausmaß der Einschränkung des Gehvermögens bestimmt ist.

Soweit für die Untersuchung eine Aktualisierung der EDSS-Werte notwendig war, wurden diese selbständig nacherhoben.

Zusätzlich ging das aktuelle Befinden der Patienten durch den Parameter der Akuität in die Studie ein. Dabei wurde durch Anamnese und körperliche Untersuchung beurteilt, ob eine akute Exazerbation im Sinne eines Schubes vorlag. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls eigenständig erbracht.

3.2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten fand mit dem Programm *StatView for Windows Version 5.0* statt.

Zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurde parametrisch gerechnet (Pearson-Korrelation), da bei einer Fallzahl von n > 25 eine Normalverteilung angenommen werden darf.

Ein p-Wert ≤ 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Zur Berechnung des jährlichen Gewebeverlusts im Corpus Callosum wurde im Rahmen dieser Dissertation eine eigene Formel erstellt.
Wählt man den arithmetischen Mittelwert der CC-Flächen des Normalkollektivs (7,07 cm²) als Ausgangspunkt der atrophen Entwicklung der MS-Patienten, kann man eine darauf bezogene prozentuale CC-Größe für den einzelnen Patienten berechnen:

$$(CC_{individuell} / 7{,}07) \times 100 = CC_{prozentual}$$

Wird diese Prozentzahl dann mit der Verlaufsdauer der MS des einzelnen Patienten verknüpft, so erhält man eine prozentuale, jährliche Atrophierate:

$$(100 - CC_{prozentual}) / (\text{Dauer MS}_{\text{ in Monaten}} / 12) = \text{prozentualer, jährlicher CC-Verlust}$$

Zur besseren Beurteilbarkeit der Ergebnisse wurde zusätzlich eine Art Schwellenwert der CC-Fläche definiert, unterhalb dessen das Corpus Callosum als atroph bezeichnet werden kann (Cut-off-Wert).

Dazu wurde das arithmetische Mittel der CC-Querschnittsfläche der Normalpersonen, sowie die zugehörige Standardabweichung genutzt:

$$MW\ CC_{normal} - 2\ SD_{CCnormal} = \text{Cut-off-Wert}$$

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse

Die eigene, planimetrische Messung der Querschnittsfläche des Corpus Callosum (*PlaniBo*) zeigte, dass die Balken-Fläche im Verlauf der Erkrankung fortlaufend abnimmt (siehe Tabelle 6).

Tab.6: Messergebnisse der CC-Fläche [cm²], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

	Früh-MS	MS 2-5 Jahre	MS > 5 Jahre	Keine MS
MW der CC-Fläche	6,15 cm²	5,98 cm²	4,73 cm²	7,07 cm²
SD	0,91 cm²	1,49 cm²	1,15 cm²	0,90 cm²
Maximum	7,80 cm²	8,53 cm²	6,89 cm²	8,79 cm²
Minimum	4,04 cm²	2,58 cm²	2,45 cm²	5,40 cm²

Die Flächenunterschiede des Corpus Callosum zwischen den verschiedenen Patientengruppen sind zur Veranschaulichung in der folgenden Graphik dargestellt:

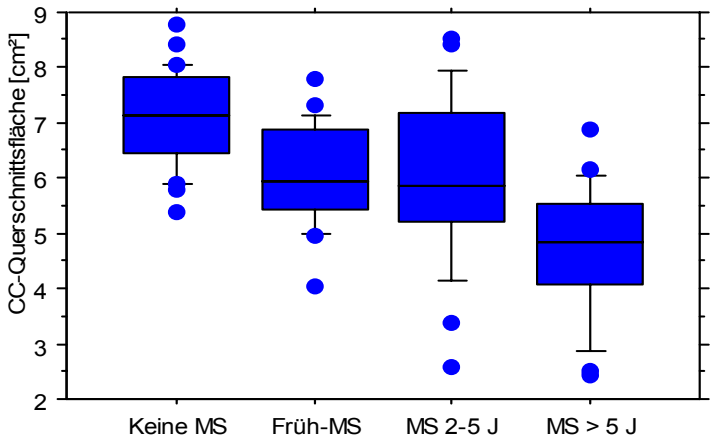

Abb.3: CC-Querschnittsfläche [cm²], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

Somit liegt die Querschnittsfläche des Corpus Callosum von MS-Patienten nach einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren im Mittel 33,1 % unter der des Balkens der untersuchten Normalpersonen (siehe Tabelle 6 und 7).

Im Mittel lag die durchschnittliche CC-Fläche MS-Erkrankter bereits 4,2 Monate nach Diagnosestellung (siehe Kapitel 3.1.1.1) 13,01 % unter den Ergebnissen des Normalkollektivs (siehe Tabelle 7).

Tab.7: Mittelwert der CC-Flächen [Prozent], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

	Früh-MS	MS 2-5 Jahre	MS > 5 Jahre
MW der CC-Flächen in Prozent des Ausgangswerts	86,9 %	84,5 %	66,9 %
SD	12,9	21,1	16,3

Das Messergebnis der Gruppe der zwei bis fünf Jahre lang an MS erkrankten Patienten (MW 35,9 Monate, siehe Kapitel 3.1.1.2) unterscheidet sich von denen der Normalpersonen im Mittel um 15,4 % (siehe Tabelle 7).

35,4 % (23 von 65) der im Rahmen dieser Dissertation untersuchten MS-Patienten zeigten eine CC-Fläche von weniger als 5,28 cm², und somit laut Definition (siehe Kapitel 3.2.4) eine Balkenatrophie (Abbildung 4).
Darunter waren vier der 25 Patienten aus der Gruppe der Erstmanifestationen und fünf von 20 Patienten aus der Gruppe der zwei bis fünf Jahre an MS erkrankten Patienten.
In der Gruppe der Langzeiterkrankten bildeten die Patienten mit atrophem Corpus Callosum mit einem Anteil von 70% (14 von 20) die Mehrheit.

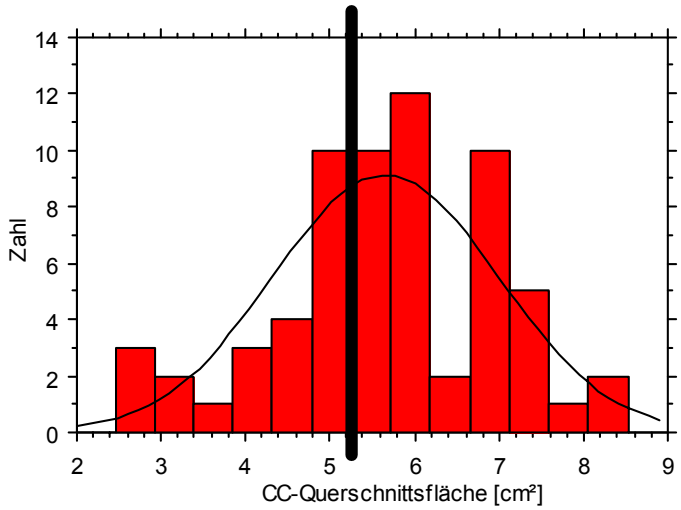

Abb.4: Histogramm der CC-Querschnittsflächen [cm²] aller untersuchten MS-Patienten mit eingezeichnetem Cut-Off-Wert bei 5,28 cm²

Für die weitere Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Unterschiede der CC-Fläche zwischen der ersten (Früh-MS) und der zweiten Gruppe (MS 2-5 Jahre) keine statistische Signifikanz aufweisen. Zwischen allen anderen untersuchten Gruppen bestehen signifikante Differenzen (Tabelle 8).

Tab.8: Fisher-Test zur Signifikanz der Differenzen zwischen den CC-Querschnittsflächen [cm²] der vier untersuchten Gruppen

	Mittlere Differenz	p-Wert	Signifikanz
Keine MS vs. Früh-MS	0,92	0,004	Ja
Keine MS vs. MS 2-5 J	1,09	0,001	Ja
Keine MS vs. MS > 5 J	2,34	< 0,0001	Ja
Früh-MS vs. MS 2-5 J	0,17	0,61	Nein
Früh-MS vs. MS > 5 J	1,42	< 0,0001	Ja
MS 2-5 J vs. MS > 5 J	1,25	0,0006	Ja

Mit der im Methodikteil vorgestellten Formel zur Berechnung der prozentualen, jährlichen CC-Atrophie zeigte sich, dass zu Beginn der Erkrankung eine sehr hohe jährliche Atrophierate vorliegt, die dann mit steigender MS-Verlaufsdauer deutlich abnimmt (siehe Tabelle 9).

Tab.9: jährliche CC-Atrophierate [Prozent], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

	Früh-MS	MS 2-5 Jahre	MS > 5 Jahre
Jährliche Atrophierate	94,6 %	5,5 %	3,2 %
SD	121,1	7,3	1,7

Die berechnete, jährliche Atrophierate der erst kurz erkrankten Patienten liegt mit beinahe 95 % unplausibel hoch. Auf den am ehesten zutreffenden Erklärungsansatz, nämlich, dass die Erkrankung bereits vor dem Zeitpunkt der Diagnose vorliegt und pathologische Veränderungen mit sich bringt, wird in der Diskussion weiter eingegangen.

Die Hypothese, dass die Diagnose MS erst lange nach Beginn der pathologischen Veränderungen im ZNS gestellt wird, lässt sich durch eine Teilung der Früh-MS-Patienten in die zwei Subgruppen der CIS-Patienten (n=10) und der CDMS-Patienten (n=15) prüfen (siehe Kapitel 3.1.1.1, Tabelle 10).

Tab.10: Mittelwert der CC-Flächen [Prozent] in der Früh-MS-Gruppe, aufgeteilt in die Subgruppen CIS versus CDMS

	Früh-MS	Subgruppe CIS	Subgruppe CDMS
MW der CC-Flächen [cm²]	6,15	6,29	6,04
SD	0,91	1,03	0,85
MW der CC-Flächen in Prozent des Ausgangswerts	86,9 %	89,0 %	85,5 %
SD	12,93	14,59	12,02

Die mittlere Fläche der Corpora Callosa der untersuchten CIS-Patienten liegt dementsprechend noch näher an der Norm als die der Subgruppe von CDMS-Patienten (Differenz von 0,25 cm²), aber ebenfalls schon deutlich unter dem Mittelwert der CC-Fläche des Normkollektivs (Differenz von 0,78 cm²).
Diese Beobachtungen zeigen allerdings keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 11).

Tab.11: Fisher-Test zur Ermittlung der Signifikanz der Differenz der CC-Fläche [cm²] innerhalb der Subgruppen CIS versus CDMS

	Mittlere Differenz	p-Wert	Signifikanz
CIS vs. CDMS	0,25	0,61	Nein

Geht man davon aus, dass die MS – subklinisch oder fehlinterpretiert – bereits vor der Diagnose Schäden im Corpus Callosum erzeugt, könnte eine Auftragung der CC-Fläche gegen die Erkrankungsdauer mit Hilfe einer Regressionsgeraden den Zeitpunkt, zu dem die Fläche noch „normal“ war approximativ anzeigen (siehe Abbildung 5).

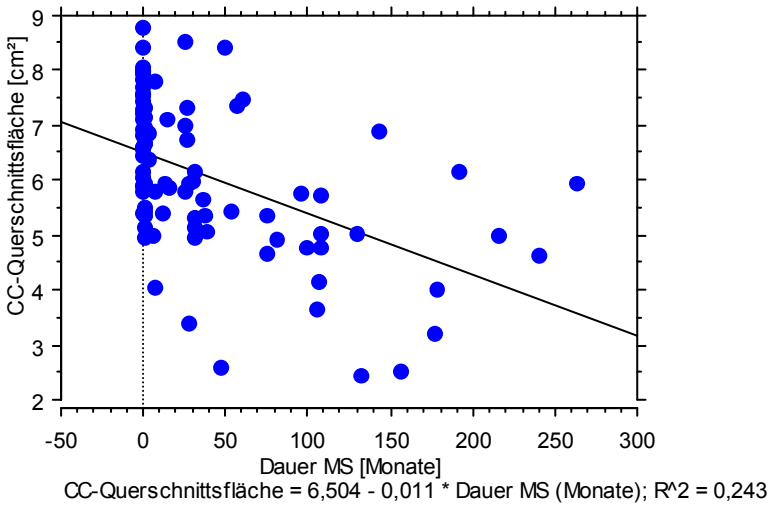

Abb.5: Auftragung der CC-Fläche [cm²] gegen die Verlaufsdauer der MS mit Berechnung einer Regressionsgeraden

Der Schnittpunkt der hier berechneten Regressionsgeraden mit der „Norm-Balkenfläche“ von 7,07 cm² liegt bei -50 Monaten. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Atrophieentwicklung seit Beginn der Veränderungen liegt der Beginn der MS-Erkrankung also im Mittel 50 Monate vor dem Diagnosezeitpunkt.

4.2 Korrelation der Methoden

4.2.1 Interkorrelation *PlaniBo*

Zwei unabhängige Untersucher (L.H., H.S.) nahmen – ohne Kenntnis der Ergebnisse des jeweils anderen – 43 Messungen an MRT-Aufnahmen derselben Patienten vor, um die Reliabilität der Bochumer Messmethode zu überprüfen.
Mit r=0,99 und p<0,0001 fiel die Korrelation hochsignifikant aus (siehe Abbildung 6).

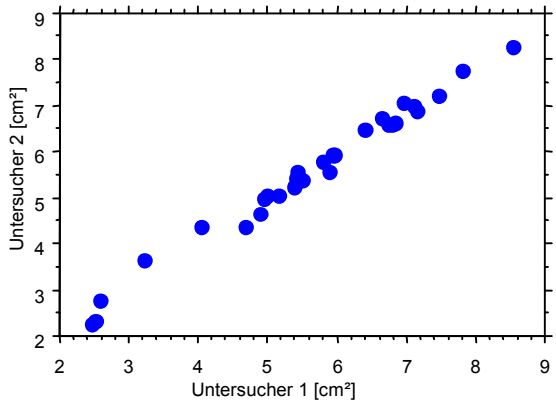

Abb.6: Interkorrelation von zwei Untersuchern nach der PlaniBo-Methode

4.2.2 Korrelation *live-wire* und *PlaniBo*

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Methoden zu überprüfen, wurden 60 Fälle sowohl in Bremen (*live-wire*) als auch in Bochum (*PlaniBo*) – wiederum unabhängig voneinander – vermessen.

Die Korrelation war auch hier mit r=0,94 und p<0,0001 sehr stark.

Die mittlere Messdifferenz zwischen den beiden Methoden lag bei 0,24 cm² (Minimum 0,04 cm², Maximum 1,12 cm²) (siehe Abbildung 7).

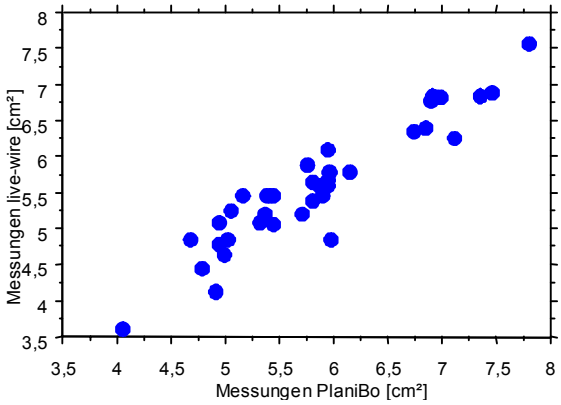

Abb. 7: Korrelation der Messergebnisse PlaniBo und live-wire

4.3 Korrelation CC-Querschnittsfläche und klinische Faktoren

Im folgenden Kapitel werden die Korrelationen zwischen der gemessenen Größe des Corpus Callosum mit verschiedenen zusätzlich erhobenen Faktoren dargelegt.

In den ersten beiden Abschnitten werden dabei Normalpersonen und MS-Patienten einbezogen, während in die Berechnungen der Korrelation mit der Erkrankungsdauer (siehe Kapitel 4.3.3) und dem festgestellten EDSS (siehe Kapitel 4.3.4) aus offensichtlichen Gründen ausschließlich MS-Patienten eingehen.

4.3.1 Korrelation CC-Querschnittsfläche und Alter

Zwischen dem Alter der untersuchten Personen und der Querschnittsfläche des Corpus Callosum findet sich keine signifikante Korrelation (r=-0,11; p=0,29) (siehe Abbildung 8).

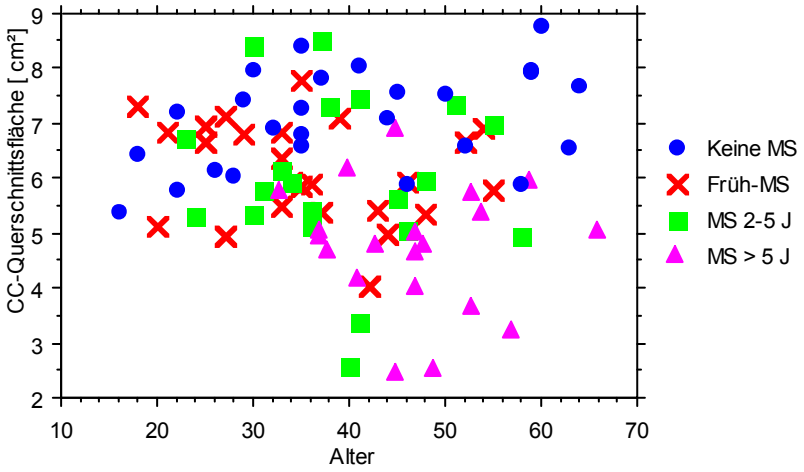

Abb. 8: Diagramm der CC-Querschnittsfläche [cm²] gegen das Alter der Patienten, aufgeteilt

nach Gruppenzugehörigkeit

4.3.2 Zusammenhang CC-Querschnittsfläche und Geschlecht

Die Querschnittsfläche des Corpus Callosum ist unabhängig von einer MS-Erkrankung bei Frauen etwas kleiner als bei Männern (3,10% Differenz) (siehe Abbildung 9). Dieser Unterschied ist bei MS-Erkrankten deutlich weniger ausgeprägt als bei Normalpersonen (2,10 % Differenz gegenüber 3,89 % Differenz) (siehe Tabelle 12).

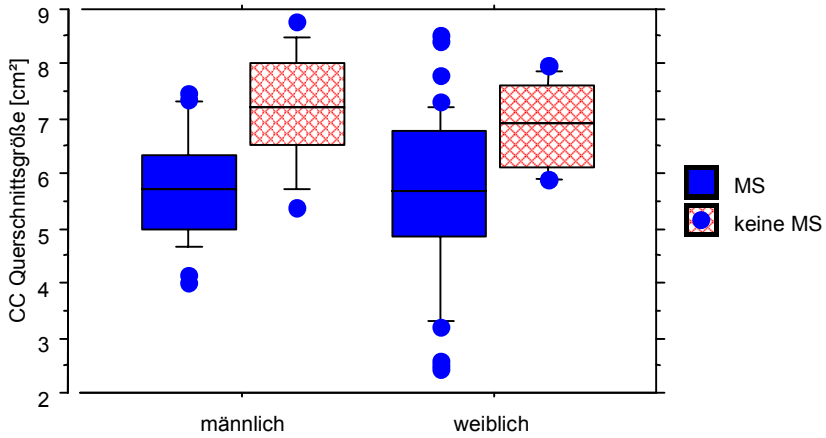

Abb. 9: Zusammenhang von Geschlecht und CC-Querschnittsfläche [cm²]

Tab.12: Mittelwerte (± SD) der Querschnittsfläche des Corpus Callosum [cm²], aufgeteilt nach Geschlecht

Frauen ohne MS	Frauen mit MS	Männer ohne MS	Männer mit MS
6,93 cm² (± 0,78)	5,61 cm² (± 1,51)	7,21 cm² (± 1,01)	5,73 cm² (± 0,99)

4.3.3 Korrelation CC-Querschnittsfläche und MS-Verlaufsdauer

Die Beschreibung der Messergebnisse unter dem Aspekt der Gruppenzugehörigkeit erfolgte bereits in Kapitel 4.1.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Zeit, die seit der Diagnosestellung vergangen ist und der Querschnittsfläche des Corpus Callosum zeigt einen starken, statistisch hochsignifikanten Zusammenhang (r=-0,40; p=0,0007) (siehe Abbildung 10).

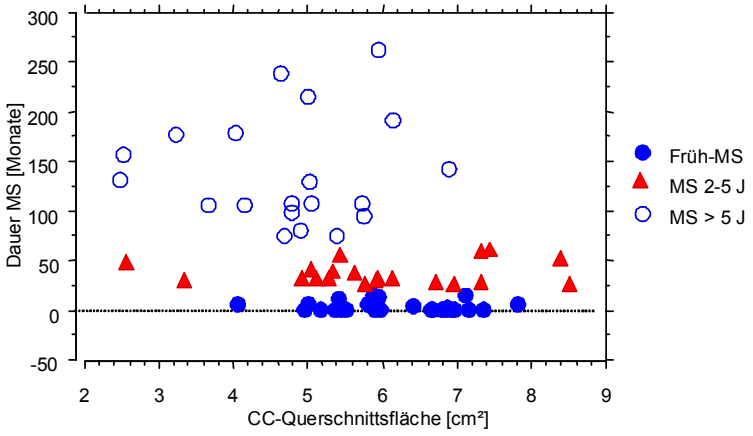

Abb. 10: Zusammenhang CC-Querschnittsfläche [cm²] und Dauer der MS-Erkrankung [Monate], aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

4.3.4 Korrelation CC-Querschnittsfläche und EDSS

Auch bei der Berechnung der Korrelation zwischen der Fläche des Corpus Callosum und dem EDSS als Maß der klinischen Behinderung (siehe Kapitel 3.2.3) fällt ein deutlicher Zusammenhang auf (r=-0,48; p<0,0001).

4.4 Korrelationen mit herkömmlichen MRT-Befunden

In diesem Abschnitt wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den herkömmlichen MS-typischen MRT-Befunden (siehe Kapitel 1.2.2) und der CC-Fläche überprüft.

Dazu wurden die Korrelationen zwischen im T_2-gewichteten Bild sichtbaren Läsionen (siehe Kapitel 4.4.1) und Gadolinium-anreichernden Läsionen (siehe Kapitel 4.4.2) sowie der gemessenen Fläche des Corpus Callosum berechnet.

4.4.1 Korrelationen mit T_2-Läsionen

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der T_2-Läsionen und der Balkenfläche fällt nicht signifikant aus (r=-0,21; p=0,1).

Auch mit der Erkrankungsdauer zeigt die Anzahl der sichtbaren T_2-Herde keine signifikante Korrelation (r=0,19; p=0,13), auch wenn die mittlere Anzahl der T_2-Herde mit der Dauer der MS steigt (siehe Tabelle 13).

Tab.13: Mittelwerte der Anzahl der T_2-Herde (± SD), aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

	Früh-MS	MS 2-5 Jahre	MS > 5 Jahre
Anzahl T_2-Herde	7,24 (± 7,38)	13,6 (± 7,13)	14,20 (± 6,78)

4.4.2 Korrelationen mit Gadolinium (Gd)-Anreicherungen

Zwischen der Fläche des Corpus Callosum und der Anzahl von Anreicherungen des Kontrastmittels Gadolinium im Hirngewebe ist kein statistischer Zusammenhang zu finden (r=-0,04; p=0,73).

Auch die Anzahl Gd-positiver Herde und die zunehmenden Erkrankungsdauer der Patienten korrelieren nicht (r=0,19; p=0,14). Es fällt aber – ebenso wie bei den T_2-Läsionen – auf, dass die mittlere Anzahl der Gd-positiven Herde im Verlauf der Erkrankung ansteigt (siehe Tabelle 14).

Tab.14: Mittelwerte der Anzahl der Gd-positiven Herde (± SD), aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit

	Früh-MS	MS 2-5 Jahre	MS > 5 Jahre
Anzahl Gd-positiver Herde	0,24 (± 0,83)	0,45 (± 0,99)	0,95 (± 1,28)

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 65 MS-Patienten und 26 Normalpersonen wurde die Querschnittsfläche des Corpus Callosum anhand von MRT-Bildern gemessen.

Dabei kamen zwei verschiedene Methoden zum Einsatz, deren Ergebnisse mit r=0,94 eine sehr hohe Korrelation zeigten.

Es zeigte sich, dass auch bei denjenigen Patienten, deren MS-Diagnose erst kurz (MW 4,2 Monate) zurücklag, das Corpus Callosum im Mittel bereits 0,92 cm² (13 %) kleiner war als im Normalkollektiv.

Immerhin vier von 25 Patienten der Gruppe mit Erstmanifestation der MS (16%) zeigten auf der Grundlage des eigens berechneten Schwellenwerts von 5,28 cm² bereits eine Balkenatrophie.

Zwei bis fünf Jahre nach der Diagnose (MW 35,9 Monate) lag die Differenz zu den Normalpersonen bei 1,09 cm² (15,5 %). 25 % (fünf von 20) der gemessenen Corpora Callosa dieser Gruppe waren atroph.

Nach mehr als fünf Jahren Erkrankungsdauer (MW 139,7 Monate) machte die durchschnittliche Differenz zum Normalkollektiv mit 2,34 cm² bereits ein Drittel eines gesunden Balkens aus.
70 % dieser Patienten (14 von 20) hatten gemäß der oben angegebenen Definition (siehe Kapitel 4.1) eine Atrophie des Corpus Callosum.

Die Erhebung einer prozentualen, jährlichen Atrophierate zeigte nochmals sehr deutlich, dass in den ersten Jahren der Erkrankung die stärkste Ausprägung der atrophischen Entwicklung stattfindet. In der Gruppe der Erstmanifestationen lag die rechnerische jährliche Atrophierate bei 94,6 %, bei den zwei bis fünf Jahre erkrankten Patienten noch bei 5,5 %. Diese unplausibel hohe Atrophierate zu Beginn der Erkrankung, die sich durch Untersuchungsergebnisse an länger erkrankten Patienten auch nicht

bestätigen lässt, ist an späterer Stelle noch zu diskutieren (siehe Kapitel 5.2).
Anhand einer Regressionsgeraden lässt sich approximativ der Zeitpunkt bestimmen, zu dem der Balken das Werteniveau eines „normalen“ Corpus Callosum verlässt. Dieser liegt bei den untersuchten Patienten im Mittel 50 Monate vor der Diagnose.

Patienten mit einem ersten MS-verdächtigen Symptom zeigten eine im Mittel 0,25 cm² geringere Balkenatrophie als Personen der Früh-MS-Gruppe mit gesicherter Diagnose. Dieser Unterschied zeigte allerdings keine statistische Signifikanz.
Doch auch bei den Langzeiterkrankten zeigt sich die Wirkung der MS auf das Corpus Callosum eindrucksvoll. Nach gut elf Jahren (139,7 Monate) ist die Balkenfläche dieser Patienten auf durchschnittlich 66,8 % der Norm gesunken.

Bei der Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs der Fläche des Corpus Callosum mit anderen klinischen Parametern fiel vor allem eine hochsignifikante Korrelation mit der Verlaufsdauer der Erkrankung auf ($r=-0,40$, $p=0,0007$).

Zusätzlich lag ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Balkenfläche und dem EDSS-Wert der Patienten vor ($r=-0,48$, $p<0,0001$).

Abschließend wurde auch eine mögliche Korrelation der Querschnittsfläche des Balkens mit herkömmlichen MS-typischen MRT-Befunden geprüft. Dabei konnte weder für T_2-Läsionen noch für Kontrastmittelanreicherungen ein signifikanter, vom Zufall verschiedener Zusammenhang mit der regionalen Hirnatrophie hergestellt werden.

5 Diskussion

Das Corpus Callosum hat in der MS einen besonderen Stellenwert (siehe auch Kapitel 1.3.3) (Ranjeva et al. 2003, Pelletier et al. 2001, Evangelou et al. 2000b, Barkhof et al. 1998, Laissy et 1993, Pelletier et al. 1993, Weihe et al. 1989, Dietemann et al. 1988, Simon et al. 1987, Barnard and Triggs 1974).
Bisher konnte der verantwortliche Pathomechanismus für die atrophe Veränderung des Balkens bei MS-Patienten aber noch nicht definitiv identifiziert werden. Um dieser Fragestellung näher zu kommen, haben wir untersucht, wann im Verlauf der MS das Corpus Callosum besonders betroffen ist.

In den folgenden Abschnitten geht es zunächst um die methodischen Aspekte dieser Untersuchung (Kapitel 5.1).
Im zweiten Teil der Diskussion werden Schlussfolgerungen aus den erlangten Ergebnissen im Vergleich zur aktuellen Literatur aufgezeigt (Kapitel 5.2).
Zuletzt folgt ein Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten und Ansätze für weiterführende Studien in diesem Bereich (Kapitel 5.3).

5.1 Methodische Grenzen der Untersuchung

Grenzen des hier genutzten Untersuchungsansatzes ergaben sich zunächst durch die Methodik.
Um möglichst viele Patienten in die Studie aufnehmen zu können, wurden für die Methode PlaniBo MRT-Aufnahmen sehr unterschiedlicher Qualität in Kauf genommen. Dabei spielten neben offensichtlichen Qualitätsunterschieden bezüglich der Anzahl und des Grades von Artefakten verschiedene Materialien eine Rolle. Es konnten sowohl Bilder auf Papier als auch solche auf Folie oder digital gespeicherte Aufnahmen verwendet werden.
So ergab sich aus dem ursprünglichen Problem verschiedener Provenienz der MRT-Scans ein Vorteil der PlaniBo-Methode, da so auch extern erstellte Aufnahmen anderer MRT-Geräte für Verlaufskontrollen verwendet werden können.

In der aktuellen Literatur finden sich Kritikpunkte an zweidimensionalen Messungen, die insbesondere das Problem der Schichtauswahl und der Patientenpositionierung ansprechen (Anderson et al. 2006). Diese Genauigkeit der sagittalen MRT-Schicht-Positionierung ist in jedem Fall von kritischer Bedeutung für die vorliegenden Messergebnisse. In unserem Hause wurde sie durch die Befolgung multizentrisch kontrollierter Studienprotokolle sichergestellt (unter anderem Filippi et al. 2004).

Ein Vorteil des live-wire-Ansatzes hingegen lag in der Möglichkeit, schlecht konturierte Bilder durch Nachbearbeitung zu verbessern (siehe Kapitel 3.2.1.2).

Bei der Erhebung der klinischen Parameter erwies sich die Bestimmung der Verlaufsdauer der MS-Erkrankung als schwierig. Da die MS oft eine Ausschlussdiagnose ist, stimmt der Zeitpunkt der Manifestation oder Diagnose nicht unbedingt mit dem ersten Erkrankungs-Ereignis überein.

Methodisch ist es als Einschränkung zu betrachten, dass es sich bei dieser Untersuchung um eine Querschnittstudie handelt. Aufgrund dessen war es nur möglich, einen Unterschied der CC-Größe gegenüber den Normalpersonen festzustellen; Atrophie stellt hier nur die wahrscheinlichste Ursache dieser Differenz dar, ist aber nicht erwiesen.

5.2 Hirnatrophie bei Multipler Sklerose

Die Relevanz des Corpus Callosum im Verlauf der MS tritt in dieser Dissertation klar zu Tage: Gut elf Jahre nach der Diagnose der Erkrankung wurde bei 70 % der untersuchten Patienten ein atropher Balken festgestellt. Aus dem – bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung – vergleichbaren, gesunden Normalkollektiv zeigt keine einzige Person ein solches Ergebnis.
Abgesehen von diesen deutlichen Zahlen bei den Langzeiterkrankten, zeigte sich, dass das Corpus Callosum bereits sehr früh von der MS betroffen ist,

es deutet sich sogar an, dass diese Entwicklung bereits deutlich vor der klinischen Manifestation beginnt.

Die Berechnung der jährlichen Atrophierate für die einzelnen Patientengruppen zeigt ein überraschendes Ergebnis. Für die Gruppe der Erstmanifestationen ergibt sich formal ein jährlicher Verlust von 94,6 % gegenüber dem Normwert. Die Annahme, dass diese Rate einen reellen Zustand abbildet, ist sehr unwahrscheinlich, zumal die Patienten nach etwa zehn Erkrankungsjahren noch eine CC-Fläche von ungefähr 66 % der Norm aufweisen.
Das kann zum einen an einer langfristigen, subklinischen „Vorlaufszeit“ der MS liegen, in der durch Veränderungen im Hirngewebe das Corpus Callosum bereits atrophiert, aber noch keine Symptome verursacht werden.
Zum anderen könnten frühere Erkrankungsschübe der Patienten missinterpretiert oder übersehen worden sein, da die MS nach wie vor eine Ausschlussdiagnose ist.
Es muss also davon ausgegangen werden, dass die MS Veränderungen im Corpus Callosum bedingt, lange bevor sie klinisch manifest oder diagnostisch gesichert wird.
Dieser Hypothese wurde auf zwei Wegen nachgegangen. Dabei wurde zum einen deutlich, dass Patienten, die erst ein einziges MS-verdächtiges Symptom zeigen, zwar weniger CC-Atrophie zeigen als die bereits definitiv diagnostizierten MS-Erkrankten im ersten Jahr, sich aber auch schon vom gesunden Normalkollektiv absetzen. Zum anderen deutet die Regressionsgerade – einen linearen Krankheitsverlauf vorausgesetzt – an, dass der mittleren Ursprungszeitpunkt der CC-Schäden mit 50 Monaten deutlich vor der Diagnose lag. Die Aussagekraft dieses Werts ist allerdings als eingeschränkt einzuschätzen, da durch die Gerade ein gleichmäßiger Verlauf der Erkrankung simuliert wird. Trotzdem gibt sie einen Anhalt, wie lange vor Feststellung der Krankheit bereits Aktivität im ZNS vorliegt und wann eine Therapie idealerweise einsetzen müsste.

Auch andere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass das Corpus Callosum schon früh in der Erkrankung an Substanz verliert (Pagani et al.

2005, Pelletier et al. 2001). Brex et al. stellten 2000 fest, dass schon bei CIS-Patienten eine Ventrikel-Vergrößerung vorliegt, die auf dem Verlust von weißer Substanz in der Umgebung beruht (Brex et al. 2000).
Die Resultate von Barkhof und Mitarbeitern zeigten, dass Balkenatrophie ein Kennzeichen der schubförmigen MS ist (Barkhof et al. 1998), was Pagani et al. sieben Jahre später bestätigten, indem sie zeigten, dass Ort und Ausmaß von Atrophie vom klinischen Subtyp der Erkrankung abhängig sind (Pagani et al. 2005). Für diese Beobachtung spricht auch der hohe Prozentsatz an atrophen Corpora Callosa in der Gruppe der Langzeit-Erkrankten unseres – ausschließlich von der schubförmigen Verlaufsform betroffenen – Kollektivs.

Entgegen unserer und der oben angegebenen Ergebnisse, fanden Tiberio et al. und Dalton et al. in ihrer Untersuchung keine progrediente Atrophie der weißen Substanz in einem Zeitraum von zwei bzw. drei Jahren (Dalton et al. 2004). Allerdings lag bereits zu Beginn der Studie bei den MS-Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv eine Atrophie der weißen Substanz vor (Tiberio et al. 2005). Ausschließlich bei Patienten, die eine starke Abnahme der Gadolinium-anreichernden Herde zeigten, konnten Tiberio und Mitarbeiter eine weitere Abnahme der weißen Substanz feststellen. Diese Beobachtung legt einen verzögerten Zusammenhang der Atrophie mit vorherigen entzündlichen Veränderungen nahe, der mit den vorliegenden Ergebnissen durchaus zu vereinbaren ist.

Es stellt sich die Frage nach einer Interpretation dieser unterschiedlichen Resultate. Da bei Tiberio et al. bereits zu Beginn der Untersuchung eine Atrophie nachzuweisen war, ist davon auszugehen, dass der Untergang der weißen Substanz insbesondere in den ersten zwei Jahren der MS (die durchschnittliche Verlaufsdauer in diesem Kollektiv betrug 2,1 Jahre) eine Rolle spielt. Dieser Hypothese widersprechen auch die Resultate von Dalton et al. nicht. Dort wurde zwar ebenfalls in den untersuchten drei Jahren keine Atrophie-Entwicklung festgestellt, aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe konnte aber keine Aussage über einen eventuell bereits von Beginn an vorliegenden Gewebeverlust gemacht werden.

Zudem sind Schwankungen in der Bestimmung der gesamten weißen Substanz auch durch pathophysiologische Vorgänge in diesem Gewebe bedingt. Da den dort vorliegenden Läsionen entzündliche Veränderungen zugrunde liegen, die auch mit einem Ödem einhergehen, kann das Volumen der weißen Substanz im Verlauf der MS vorübergehend durchaus auch zunehmen. Dalton et al. berichten in ihrer Untersuchung, dass die Läsionslast der Patienten im Verlauf der Untersuchung stark zugenommen habe, was eine mögliche Erklärung für eine leichte Zunahme der Fraktion der weißen Substanz sei.
Diese Problematik besteht mit dem Corpus Callosum möglicherweise nicht, da der Balken seltener von direkten Entzündungsherden betroffen ist und sich so besonders gut für volumetrische oder Flächenmessungen eignet (Barkhof et al. 1998).

Auf der Suche nach der Verbindung zwischen Klinik und atrophischer Entwicklung zeigten sich signifikante Korrelationen des EDSS (r=-0,48) und der Krankheitsdauer (r=-0,40) unserer Patienten. Diese Beobachtung teilen zahlreiche aktuelle Untersuchungen (Pagani et al. 2005, Pelletier et al. 2001, Schreiber et al. 2001).

Es gibt aber auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Atrophie-Maßen und dem Behinderungsgrad finden konnten (Tiberio et al. 2005, Chard et al. 2002). Allerdings untersuchten diese beiden Arbeitsgruppen jeweils unspezifisch die Gesamthirnatrophie, bzw. unterschieden nur zwischen grauer und weißer Substanz, während die oben angegebenen Studien sich alle mit spezifischen Hirnstrukturen befassten. Pelletier et al. sowie Schreiber und Mitarbeiter stellten den Zusammenhang zwischen dem EDSS und der Atrophie ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung mit einer Studie über das Corpus Callosum fest, Pagani et al. fanden diese Korrelation mit einer Atrophie des periventrikulären Gewebes, also in direkter Umgebung des Balkens.
Zusätzlich bestand ein methodischer Unterschied zwischen der Studie von Tiberio et al. und den übrigen. Während bei ersterer die Änderung des EDSS zwischen der Eingangsuntersuchung und der 2-Jahres-Untersuchung

mit den Gewebemaßen korreliert wurde, nutzten alle anderen Arbeitsgruppen den einmalig erhobenen EDSS zum Zeitpunkt der MRT.

Auch wenn zusätzlich noch andere Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen, lässt sich doch feststellen, dass die Fläche des Corpus Callosum zuverlässig mit den klinischen Befunden der Patienten zusammenhängt. Da dieses Maß aufgrund der vorliegenden Daten sowohl etablierte Parameter wie EDSS und Verlaufsdauer der Erkrankung, als auch noch nicht bekannte Einflussfaktoren des Krankheitsverlaufs reflektiert, bietet es sich an, die Messung des Corpus Callosum künftig in die Verlaufsbeurteilung der MS zu integrieren.
Damit eröffnet sich die Perspektive den MS-Verlauf über klinische Daten hinaus auch quantitativ zu beobachten.

In den vorliegenden Ergebnissen gibt es keinen statistisch als zufallsverschieden zu sichernden Zusammenhang zwischen den konventionellen MR-Parametern für die MS, Anzahl der T2-Herde oder Anzahl der Gadolinium-Anreicherungen, und der Balkenatrophie. Auch diese Frage ist in der Literatur nach wie vor umstritten. Einige Autoren konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den von ihnen gemessen Hirnvolumina und der Läsionslast finden. Hardmeier et al. machten diese Erfahrung zum Beispiel mit der BPF (Hardmeier et al. 2005), Barkhof et al. sowie Dietemann et al. untersuchten jeweils das Corpus Callosum und konnten ebenfalls keine Korrelation feststellen (Barkhof et al. 1998, Dietemann et al. 1988). Zivadinov und Zorzon stellten 2002 fest, dass es keinen kurzfristigen Zusammenhang zwischen Gadolinium-Anreicherung und Hirnatrophie gibt und schlossen die kontrastmittelgestützte Darstellung frischer Entzündungsherde so als Prädiktor für atrophische Prozesse aus (Zivadinov and Zorzon 2002).

Eine interessante Beobachtung machten 2002 Chard und Mitarbeiter. Sie stellten fest, dass die T_2-Läsionslast zwar nicht mit Veränderungen der weißen Substanz, wohl aber mit Abnahme der grauen Substanz und des gesamten Hirngewebes korrelieren (Chard et al. 2002).

Auch hier gibt es aber einige Studien, die in eine andere Richtung weisen. Kalkers et al. stellten 2002 fest, dass periventrikuläre Atrophie von der Läsionslast abhängt (Kalkers et al. 2002). Pelletier und Mitarbeiter wiesen genau wie Simon et al. einen Zusammenhang zwischen T_2-Läsionen und Atrophie des Corpus Callosum nach (Pelletier et al. 2000 und 1993, Simon et al. 1987). Tiberio et al. zeigten, dass Gadolinium-anreichernde Herde eine atrophische Entwicklung der weißen Substanz nach sich ziehen, wenn diese wieder verheilt sind (Tiberio et al. 2005).

Es stellt sich dabei ebenfalls die Frage nach den Ursachen dieser Unterschiede. Für die Beantwortung gibt es mehrere Möglichkeiten.
Zunächst könnte es sein, dass die entzündlichen Veränderungen und die atrophische Entwicklung des Gehirns bei MS gänzlich unterschiedlichen Ursprungs sind. Da aber manche Untersuchungen durchaus Zusammenhänge nachweisen konnten, erscheint das eher unwahrscheinlich.
Eine realistischere Möglichkeit scheint die eines bestimmten zeitlichen Ablaufs zu sein, an dessen Ende der Gewebsverlust steht. Als erstes scheinen metabolische Änderungen im Gewebe zu entstehen, wie Ranjeva et al. sie 2003 noch vor jeder atrophischen Entwicklung nachweisen konnten (Ranjeva et al. 2003). Diese könnten der direkte Vorläufer der entzündlichen MS-Läsionen sein, die dann auch die klinischen Beschwerden der Patienten bedingen. Wenn diese Plaques dann wieder verheilen, könnte das Gewebe atroph werden, also quasi narbig zurückbleiben. Dieses Modell würde auch einen „verzögerten Zusammenhang“ zwischen dem EDSS und der etwa sechs Monate später auftretenden Atrophie erklären, wie ihn verschiedene Autoren bereits beobachteten (Minneboo et al. 2004, Paolillo et al. 2004; Richert et al. 2006; Zivadinov and Zorzon 2002).

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Dissertation eine Methode erarbeitet, mit der ein umschriebenes ZNS-Korrelat der frühen, eventuell sogar präklinischen MS-Erkrankung quantifiziert werden kann. Diese Methode hat sich als gut praktizierbar und unter den unterschiedlichsten Voraussetzungen als sehr reliabel erwiesen.

Es spricht einiges dafür, dass es sich bei dem Mechanismus der Atrophie des Corpus Callosum um eine Kombination aus mehreren Prozessen wie Entzündung, direktem Axonverlust und sekundären Veränderungen im Sinne der Wallerschen Degeneration sowie eventuell noch nicht bekannten Vorgängen handelt.

5.3 Ausblick

Pelletier et al. schlugen 2001 vor, das Ausmaß des callosalen funktionellen wie auch anatomischen Defizits als Maßstab für das Fortschreiten der MS und als Qualitätskontrolle für neue Therapieansätze zu nutzen.
Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen eine solche Gewichtung der Relevanz von Veränderungen im Balken. Insbesondere der Sachverhalt, dass alle hier untersuchten langzeiterkrankten Patienten eine atrophische Entwicklung ihres Corpus Callosum aufweisen, zeigt die breite Anwendbarkeit dieses Maßes.

Um eine alltägliche Nutzung von Größenmessungen des Corpus Callosum zu ermöglichen, sind noch weitere Studien erforderlich. Diese sollten die in dieser Untersuchung wie auch in anderen aktuellen Studien gemachten Beobachtungen an größeren Kollektiven weiter vertiefen.

Insbesondere gilt es, die Mechanismen der Atrophie aufzuklären und Schwächen der bestehenden Untersuchungen zu vermeiden.

Es sollte sich um Längsschnitt-Untersuchungen handeln, um die Atrophie individuell feststellen zu können. Dabei sollte man wiederholte MRT-Aufnahmen nach 6 oder mehr Monaten durchführen.
Bei einer solchen Untersuchung wäre es dann besonders interessant, den EDSS bei der Eingangsuntersuchung mit der CC-Fläche bei der 6-Monats-Verlaufsuntersuchung auf einen Zusammenhang zu prüfen. Damit könnte man der Hypothese nachgehen, die Entzündungsaktivität sei ein Prädiktor späterer Atrophie.
Ebenso aufschlussreich wäre es, einen solchen zeitlich verzögerten Zusammenhang auch zwischen T_2-Läsionen und späterer Atrophieentwicklung zu prüfen, wie er in vorliegenden Untersuchungen bereits für Ganzhirnatrophie festgestellt wurde (Chard et al. 2003).

Mit der Anwendung verschiedener neuer MRT-Methoden wie der DWI, FLAIR oder MTI kann man außerdem metabolische Veränderungen als

mögliche Vorläufer von atrophischer Entwicklung (Ranjeva et al. 2003) überprüfen. Zusätzlich können mit diesen Ansätzen die Pathomechanismen der Atrophie weiter erforscht werden.

Um die Abhängigkeit der Atrophieentwicklung vom Entzündungsgeschehen zu überprüfen, wäre es sinnvoll, im Rahmen einer Längsschnittstudie Patientengruppen nach der Anzahl ihrer Schübe oder nach dem Behinderungsgrad zu bilden.

In Anlehnung an aktuelle Studienergebnisse aus Japan (vgl. Kapitel 1.3.2 bzw. Nakashima et al. 2006) wäre es interessant, den pathogenetischen Zusammenhang zwischen Atrophieentwicklung des Corpus Callosum und dem Vorliegen oligoklonaler Banden im Liquor zu untersuchen.

Bei dem umstrittenen Thema des Einflusses des Hydratationszustands auf das Hirnvolumen, sollte man – um Artefakte dieser Art zu vermeiden – eine diese Problematik betreffende Standardisierung vornehmen.
Darin sollte die Vermeidung von Kortikoidgaben bis zu 30 Tage vor der MRT-Untersuchung enthalten sein. Außerdem könnte eine vor der Untersuchung zugelassene, definierte Trinkmenge zu einer Vergleichbarkeit der Resultate beitragen.

Aufgrund der unrealistisch hohen, jährlichen Atrophierate der Patienten mit einer Erstmanifestation sollte eine vordringliche Aufgabe der MS-Forschung in naher Zukunft sein, durch neue Methoden den Diagnosezeitpunkt vorzuverlegen, um eine optimale Frühtherapie zu ermöglichen.

Es bietet sich außerdem an, das CC-Atrophiemaß in einer weiterführenden Studie anhand etablierter Ganzhirnatrophiemaße zusätzlich zu validieren.

Zusammenfassend hat die vorliegende Untersuchung eine einfache, an individuellen Patienten nutzbare Methode validiert, um das Fortschreiten der MS festzustellen. Hierbei könnte es sich um ein eigenständiges Maß

handeln, dass in Zukunft eine objektive Befunderhebung im Sinne einer Feststellung des akuten Status von MS-Patienten ermöglicht.

Da dieses Maß bereits früh in der Erkrankung durch „große Zahlenwerte“ sensitiv Veränderungen anzeigt, ist es auch für ein quantitatives Therapiemonitoring gut geeignet. Die Etablierung der Corpus-Callosum-Planimetrie im klinischen Alltag könnte einen Meilenstein auf dem Weg zu einer individualisierten Therapie der MS darstellen, wie sie zuletzt in der Literatur gefordert wurde (Gold and Hartung 2005).

Jagust und Noseworthy forderten in einem im Jahr 2000 von ihnen veröffentlichten Editorial von einem für die Klinik nutzbaren Atrophiemaß, dass es verlässlich und sensibel für kleine Veränderungen sei. Es solle die Möglichkeit bieten, Therapieeffekte zeitnah zu überwachen und so die Bedingungen für Atrophieentwicklung aufzudecken (Jagust and Noseworthy, 2000.). Diese Kriterien erfüllt das im Rahmen dieser Dissertation validierte Verfahren, da es sich als reliabel, sehr sensitiv und im Klinikalltag durchführbar herausgestellt hat.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich die folgenden sechs Schlussfolgerungen ziehen:

- Veränderungen im Corpus Callosum treten bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung auf.

- Planimetrische Messungen des Corpus Callosum sind sehr sensibel für MS-bedingte Veränderungen.

- Diese Veränderungen übertreffen die bisherigen Messergebnisse von globalen Hirn-Veränderungen bei MS numerisch deutlich.

- Die Messergebnisse am Corpus Callosum sind reproduzierbar und weitgehend unabhängig vom Untersucher.

- Die Messungen sind aus Routine-Sequenzen zu erhalten und daher auch retrospektiv nutzbar.

- Die Messergebnisse der CC-Planimetrie lassen sich nicht durch andere, konventionelle Untersuchungen vorhersagen, sie stellen ein eigenständiges Maß der ZNS-Affektion bei MS dar.

6 Literaturverzeichnis

Anderson, V.M., Fox, N.C. and Miller, D.H. (2006). Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. Journal of Magnetic Resonance Imaging **23**, 605-618

Barkhof, F., Elton, M., Lindeboom, J., Tas, M.W., Schmidt, W.F., Hommes, O.R., Polman, C.H., Kok, A. and Valk, J. (1998). Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. Journal of Neurology **245**, 153-158

Barnard, R.O. and Triggs, M. (1974). Corpus callosum in multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry **37**, 1259-1264

Biegon, A., Eberling, J.L., Richardson, B.C., Roos, M.S., Wong, S.T., Reed, B.R. and Jagust, W.J. (1994). Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. Neurobiology of Aging **15**, 393-397

Charcot, J.M. (1868). Histologie de la sclérose en plaques. Gazette Hôpitaux **41**, 557-558

Chard, D.T., Brex, P.A., Ciccarelli, O., Griffin, C.M., Parker, G.J., Dalton, C., Altmann, D.R., Thompson, A.J. and Miller, D.H. (2003). The longitudinal relationship between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14-year follow up study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry **74**, 1551-1554

Chard, D.T., Griffin, C.M., Parker, G.J., Kapoor, R., Thompson, A.J. and Miller, D.H. (2002a). Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. Brain **125**, 327-337

Chard DT, Parker GJ, Griffin CM, Thompson AJ, Miller DH. (2002b). The reproducibility and sensitivity of brain tissue volume measurements derived from a SPM-based methodology. Journal of Magnetic Resonance Imaging **15**, 259-267

Dalton, C.M., Chard, D.T., Davies, G.R., Miszkiel, K.A., Altmann, D.R., Fernando, K., Plant, G.T., Thompson, A.J. and Miller, D.H. (2004). Early development of mul-

tiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. Brain **127**, 1101-1107

De Luca, G.C., Ebers, G.C. and Esiri, M.M. (2004). Axonal loss in multiple sclerosis: a pathological survey of the corticospinal and sensory tracts. Brain **127**, 1009-1018

De Stefano, N., Matthews, P.M., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M.L., Guidi, L., Ghezzi, A., Montanari, E., Cifelli, A., Federico, A. and Smith, S.M. (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS. Relevance to white matter changes and disability. Neurology **60**, 1157-1162

De Stefano, N., Matthews, P.M., Fu, L., Narayanan, S., Stanley, J., Francis, G.S., Ante, J.P. and Arnold, D.L. (1998). Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. Brain **121**, 1469-1477

De Stefano, N., Matthews, P.M., Antel, J.P., Preul, M., Francus, G. and Arnold, D.L. (1995). Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. Annals of Neurology **38**, 901-909

Dietemann, J.L., Beigelman, C., Rumbach, L., Vouge, M., Tajahmady, T., Faubert, C., Jeung, M.Y. and Wackenheim, A. (1988). Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: Relationship of MRI findings to clinical data. Neuroradiology **30**, 478 – 480

Duning, T., Kloska, S., Steinsträter, O., Kugel, H., Heindel, W. and Knecht, S. (2005). Dehydration confounds assessment of brain atrophy. Neurology **64**, 548-550

Evangelou, N., Esiri, M.M., Smith, S., Palace, J. and Matthews, P.M. (2000a). Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. Annals of Neurology **47**, 391-395

Evangelou, N., Konz, D., Esiri, M.M., Smith, S., Palace, J. and Matthews, P.M. (2000b). Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. Brain **123**, 1845-1849

Fangerau, T., Schimrigk, S., Haupts, M., Kaeder, M., Ahle, G., Brune, N., Klinkenberg, K., Kotterba, S., Möhring, M., Sindern, E. and the Multiple Sclerosis Study Group. (2004). Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. Acta Neurologica Scandinavia **109**, 385-389

Filippi, M., Rovaris, M., Inglese, M., Barkhof, F., De Stefano, N., Smith, S. and Comi, G. for the ETOMS Study Group. (2004). Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet **364**, 1489-1496

Fischer, J.S., Rudick, R.A., Cutter, G.R. and Reingold, S.C. (1999). The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple Sclerosis **5**, 244-250

Fisher, E., Rudick, R.A., Simon, J.H., Cutter, G., Baier, M., Lee, J.C., Miller, D., Weinstock-Guttman, B., Mass, M.K., Dougherty, D.S. and Simonian, N.A. (2002). Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. Neurology **59**, 1412-1420

Fox, R.J., Fisher, E., Tkach, J., Lee, J.C., Cohen, J.A. and Rudick, R.A. (2005). Brain atrophy and magnetization transfer ratio following methylprednisolone in multiple sclerosis: short-term changes and long-term implications. Multiple Sclerosis **11**, 140-145

Gass, A., Radü, E.W., Filippi, M. and Kappos, L. (1999). MRT-Verlaufsuntersuchungen bei multipler Sklerose. Ein Leitfaden für die Qualitätssicherung. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlung und der bildgebenden Verfahren **170**, 581-586

Gass, A., Barker, G.J., Kidd, D., Thorpe, J.W., MacManus, D., Brennan, A., Tofts, P.S., Thompson, A.J., McDonald, W.I. and Miller, D.H. (1994). Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. Annals of Neurology **36**, 62-67

Gold, R. and Hartung, H.P. (2005). Towards individualised therapy in multiple scle-

rosis therapy. Lancet Neurology **4**, 693-694

Gold, R., Linington, C. and Lassmann, H. (2006). Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. Brain **129**, 1953-1971

Grossman, R.I., Braffman, B.H., Brorson, J.R., Goldberg, H.I., Silberberg, D.H. and Gonzalez-Scarano, F. (1988). Multiple sclerosis: serial study of gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology **169**, 117-122

Hampel, H., Teipel, S.J., Alexander, G.E., Horwitz, B., Pietrini, P., Hippius, H., Moller, H.J., Schapiro, M.B. and Rapoport, S.I. (1998). Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and celltype-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. Archives of Neurology **55**, 193-198

Hardmeier, M., Wagenpfeil, S., Freitag, P., Fisher, E., Rudick, R.A., Kooijmans, M., Clanet, M., Radü, E.W. and Kappos, L. for the European IFNb-1a in Relapsing MS Dose Comparison Trial Study Group. (2005). Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNb-1a. Neurology **64**, 236-240

Hoogervorst, E.L.J., Polman, C.H. and Barkhof, F. (2002). Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. Multiple Sclerosis **8**, 415-419

Jagust, W.J. and Noseworthy, J.H. (2000). Brain atrophy as a surrogate marker in MS. Faster, simpler, better? Neurology **54**, 782-783

Kalkers, N.F., Vrenken, H., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H. and Barkhof, F. (2002a). Brain atrophy in multiple sclerosis: impact of lesions and of damage of whole brain tissue. Multiple Sclerosis **8**, 410-414

Kalkers, N.F., Ameziane, N., Bot, J.C.J., Minneboo, A., Polman, C.H. and Barkhof, F. (2002b). Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis. Archives of Neurology **59**, 1572-1576

Kuhlmann, T., Lingfeld, G., Bitsch, A., Schuchardt, J. and Brück, W. (2002). Acute

axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. Brain **125**, 2202-2212

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology **33**, 1444-1452

Laissy, J.P., Patrux, B., Duchateau, C., Hannequin, D., Hugonet, P., Ait-Yahia, H. and Thiebot, J. (1993). Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: A prospective survey. American Journal of Neuroradiology **14**, 145-154

Loevner, L.A., Grossman, R.I., McGowan, K.N., Cohen, J.A. (1995). Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MRI and quantitative magnetization ratio. American Journal of Neuroradiology **16**, 1473-1479

Losseff, N.A., Wang, L., Lai, H.M., Yoo, D.S., Gawne-Cain, M.L., McDonald, W.I., Miller, D.H. and Thompson, A.J. (1996). Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. Brain **119**, 2009-2019

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y. and Wolinsky, J.S. (2001). Recommended diagnostic criteria for MS: guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. Annals of Neurology **50**, 121-127

Miller, D.H., Rudge, P., Johnson, G., Kendall, B.E., Macmanns, D.G., Moseley, I.F., Barnes, D. and McDonald, W.I. (1988). Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Brain **111**, 927-939

Nakashima, I., Fujihara, K., Miyazawa, H., Misu, T., Fujimori, J., Sato, S. and Itoyama, Y. (2006). Relevance of callosal and periventricular MRI lesions to oligoclonal bands in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica **113**, 125-131

Pagani, E., Rocca, M.A., Gallo, A., Rovaris, M., Martinelli, V., Comi, G. and Filippi, M. (2005). Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. American Journal of Neuroradiology **26**, 341-346

Pantel, J., Schroder, J., Essig, M., Minakaran, R., Schad, L.R., Friedlinger, M., Jauss, M. and Knopp, M.V. (1998). Corpus callosum in Alzheimer's disease and vascular dementia – a quantitative magnetic resonance study. Journal of Neural Transmission **54**, 129-136

Paolillo, A., Piattella, M.C., Pantano, P., Di Legge, S., Caramia, F., Russo, P., Lenzi, G.L. and Pozzilli, C. (2004). The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. Journal of Neurology **251**, 432-439

Pelletier, J., Suchet, L., Witjas, T., Habib, M., Guttmann, C.R.G., Salamon, G., Lyon-Caen, O. and Ali Chérif, A. (2001). A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. Archives of Neurology **58**, 105-111.

Pelletier, J., Habib, M., Lyon-Caen, O., Salamon, G., Poncet, M. and Khalil. R. (1993). Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. Archives of Neurology **50**, 1077-1082

Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G. and Wolinsky, J.S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". Annals of Neurology **58**, 840-846

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., Tourtelotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for MS: guidelines for research protocols. Annals of Neurology **13**, 227-231

Poser, S. and Ritter, G. (1980). Multiple Sklerose in Forschung, Klinik und Praxis. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York.

Radü, E.W. and Kappos, L. (2003). Vancouver consortium of MS centers' magnetic resonance imaging guidelines. The International MS Journal **10**, 131-133

Ranjeva, J.P., Audoin, B., Au Duong, M.V., Ibarrola, D., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J. and Cozzone, P. (2005). Local tissue damage assessed with statistical mapping analysis of brain magnetization transfer ratio: relationship with functional status of patients in the earliest stage of multiple sclerosis. American Journal of Neuroradiology **26**, 119-127

Ranjeva, J.P., Pelletier, J., Confort-Gouny, S., Ibarrola, D., Audoin, B., Le Fur, Y. and Viout, P. (2003). MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis **9**, 554-565

Rao, A.B., Richert, N., Howard, T., Lewis, B.K., Bash, C.N., McFarland, H.F., Frank, J.A. (2002). Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFNb-1b. Neurology **59**, 688-694

Richert, N.D., Howard, T., Frank, J.A., Stone, R., Ostuni, J., Ohayon, J., Bash, C. and McFarland, H.F. (2006). Relationship between inflammatory lesions and cerebral atrophy in multiple sclerosis. Neurology **66**, 551-556

Rudick, R.A., Fisher, E., Lee, J.C., Simon, J., Jacobs, L. and The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. (1999). Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Neurology **53**, 1698-1704

Sailer, M. (2002). Magnetresonanztomographie. In: Schmidt, R.M., Hoffman, F. (Hrsg.). Multiple Sklerose. Urban & Fischer Verlag, München, 128-160

Sarchielli, P., Presciutti, O., Pelliccioli, P., Tarducci, R., Gobbi, G., Chiarini, P., Alberti, A., Vicinanza, F. and Gallai, V. (1999). Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. Brain **122**, 513-521

Schenk, A., Prause, G. and Peitgen, H.O. (2000). Efficient semiautomatic segmentation of 3D objects in medical images. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI.

Schreiber, K., Sorensen, P.S., Koch-Henriksen, N., Wagner, A., Blinkenberg, M., Svarer, C. and Petersen, H.C. (2001). Correlations of brain MRI parameters to dis-

ability in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica **104**, 24-30

Schumacher, G., Beebe, G., Kibler, R., Kurland, L.T., Kurtzke, J.F., McDowell, F., Nagher, B., Sibley, W.A., Tourtelotte, W.W. and Willmon, T.I. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel of the evaluation of experimental trials of the therapy in multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences **122**, 552-558

Simon, J.H., Jacobs, L.D., Campion, M.K., Rudick, R.A., Cookfair, D.L., Herndon, R.M., Richert, J.R., Salazar, A.M., Fischer, J.S., Goodkin, D.E., Simonian, N., Lajaunie, M., Miller, D.E., Wende, K., Martens-Davidson, A., Kinkel, R.P., Munschauer, F.E., Brownscheidle, C.M. and The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). (1999). A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. Neurology **53**,139-148

Simon, J.H., Schiffer, R.B., Rudick, R.A. and Herndon R.M. (1987). Quantitative determination of MS-induced corpus callosum atrophy in vivo using MR imaging. American Journal of Neuroradiology **8**, 599-604

Teipel, S.J., Hampel, H., Alexander, G.E., Schapiro, M.B., Horwitz, B., Teichberg, D., Daley, E., Hippius, H., Moller, H.J. and Rapoport, S.I. (1998). Dissociation between corpus callosum atrophy and white matter pathology in Alzheimer's disease. Neurology **51**, 1381-1385

Tiberio, M., Chard, D.T., Altmann, D.R., Davies, G., Griffin, C.M., Rashid, W., Sastre-Garriga, J., Thompson, A.J., Miller, D.H. (2005). Gray and white matter volume changes in early RRMS. A 2-year longitudinal study. Neurology **64**, 1001-1007

Tomimoto, H., Lin, J.X., Matsuo, A., Ihara, M., Ohtani, R., Shibata, M., Miki, Y. and Shibasaki, H. (2004). Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia. Journal of Neurology **251**, 398-406

Udupa, J.K., Samarasekera, S. and Barrett, W.A. (1992). Boundary detection via dynamic programming. In: Visualization in Biomedical Computing, 33-39

Waubant, E.L. and Goodkin, D.E. (1996). Assessing efficacy in clinical trials of treatments for multiple sclerosis. CNS Drugs **6**, 462

Weihe, W., Loew, M., Schulze-Siedschlag, J., Horstmann, A., Welter, F.L. and Mariß, G. (1989). Multiple Sklerose: Balkenatrophie und Psychosyndrom. Der Nervenarzt **60**, 414-419

Yamauchi, H., Fukuyama, H., Dong, Y., Nabatame, H., Nagahama, Y., Nishizawa, S., Konishi, J. and Shio H. (2000). Atrophy of the corpus callosum associated with a decrease in cortical benzodiazepine receptor in large cerebral arterial occlusive diseases. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry **68**, 317-322

Yamauchi, H., Fukuyama, H., Dong, Y., Nabatame, H., Nagahama, Y., Nishizawa, S. and Konishi, J. (1993). Corpus callosum atrophy parallels decreased cortical oxygen metabolism and neuropsychological impairment in Alzheimer's disease. Archives of Neurology **50**, 1070-1074

Young, I.R., Hall, A.S., Pallis, C.A., Bydder, G.M., Legg, N.J. and Steiner, R. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. Lancet **318**, 1063-1066

Zivadinov, R. and Zorzon, M. (2002). Is gadolinium enhancement predictive of the development of brain atrophy in multiple sclerosis? A review of the literature. Journal of Neuroimaging **12**, 302-309

7 Anhang

7.1 Schumacher-Kriterien zur Diagnose der MS

Tab. A.1: Schumacher-Kriterien zur Diagnose der MS (Schumacher et al. 1965)

1. In der neurologischen Untersuchung erkannte Funktionsstörung des ZNS.
2. Beteiligung von zwei oder mehr ZNS-Abschnitten (anamnestisch oder klinisch).
3. Vorwiegend die weiße Substanz ist betroffen.
4. Entweder liegen zwei oder mehr Krankheits-Episoden von mindestens 24 Stunden vor, zwischen denen mindestens ein Monat liegt, oder, es findet eine schleichende Progression über mindestens sechs Monate statt.
5. Alter bei Beginn der Erkrankung zwischen 10 und 50 Jahren.
6. Befund und Beschwerden sind durch keine andere Erkrankung erklärbar.

7.2 Poser-Kriterien zur MS-Diagnose

Tab. A.2: Poser-Kriterien zur MS-Diagnose (Poser et al. 1984)

	Schübe	klinischer Nachweis von Läsionen	Paraklinischer Nachweis von Läsionen	oligoklonale Banden im Liquor
Klinisch sichere MS	2	2		
	2	1 und	1	
Laborgestützt sichere MS	2	1 oder	1	+
	1	2		+
	1	1 und	1	+
Klinisch wahrscheinliche MS	2	1		
	1	2		
	1	1 und	1	
Laborgestützt wahr-scheinliche MS	2			+

7.3 MS-Diagnosekriterien nach McDonald

Tab. A.3: MS-Diagnosekriterien nach McDonald (McDonald et al. 2001)

Klinische Befunde	Zusätzliche für die MS-Diagnose nötige Befunde
~ zwei oder mehr Schübe ~ klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen	Keine
~ zwei oder mehr Schübe ~ klinischer Nachweis von einer Läsion	Räumliche Dissemination (MRT), ***oder*** ≥ 2 Läsionen im MRT + positiver Liquor, ***oder*** weiterer klinischer Schub mit anderem Läsionsort
~ ein Schub ~ klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen	Zeitliche Dissemination (MRT), ***oder*** Zweiter klinischer Schub
~ ein Schub ~ klinischer Nachweis von einer Läsion (= Clinically Isolated Syndrome suggestive of MS)	Räumliche Dissemination (MRT), ***oder*** ≥ 2 Läsionen im MRT + positiver Liquor, ***oder*** zeitliche Dissemination (MRT), ***oder*** zweiter klinischer Schub
Progrediente neurologische Ausfälle, die eine MS vermuten lassen	Positiver Liquor, ***oder*** räumliche Dissemination (≥ 9 T_2-Läsionen im Gehirn, oder ≥ 2 spinale Läsionen, oder ≥ 4 Gehirnläsionen + ≥ 1 spinale Läsion), ***oder*** pathologisches VEP + ≥ 4 Läsionen im Gehirn oder + ≥ 1 Läsion im Gehirn + 1 spinale Läsion, ***und*** zeitliche Dissemination (MRT), ***oder*** anhaltende Progression über ein Jahr

8 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Michael Haupts danke ich zunächst für die freundliche Überlassung dieser Arbeit. Er war immer ansprechbar und daran interessiert, auftauchende Probleme kurzfristig zu lösen. Er vermittelte mir den Einstieg in die wissenschaftliche Arbeit und den richtigen Umgang mit den gewonnenen Daten. Außerdem ermöglichte er es mir, die ersten Ergebnisse der Untersuchung auf einem internationalen Kongress als Poster zu präsentieren.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Michael Krauss, der in Sachen Bildgebung stets mit Rat und Tat zur Verfügung stand und viel Zeit investierte, geeignete Patienten für das Normkollektiv auszuwählen.

Den Mitarbeitern der MeVis GmbH in Bremen, insbesondere Herrn Dr. ing. Horst Hahn danke ich für die unkomplizierte und engagierte Kooperation.

Meiner Kommilitonin Hind Shanib danke ich für die Zusammenarbeit ebenso wie für die gut abgestimmte Arbeitsteilung in der Phase der Datenerhebung.

Außerdem danke ich meinen Eltern, Ariane und Christian für ihre stetige, konstruktive Unterstützung, ihre Geduld und das Verständnis für manchmal Unverständliches.

9 Lebenslauf

Personalien:

Name:	Hannah Leonie Habel
Geburtsdatum:	22.01.1981
Geburtsort:	Dortmund
Familienstand:	ledig
Vater:	Prof. Dr. paed. Friedrich Wilhelm Werner Habel
Mutter:	Edna Shoshana Habel, M.A., geb. Shalgi
Schwester:	Miriam Ariane Habel, LL.M.

Schulischer Werdegang:

1987 – 1991	Lieberfeld-Grundschule in Dortmund
1991 – 2000	Goethe-Gymnasium in Dortmund
Juni 2000	Abitur

Universitärer Werdegang:

Oktober 2000	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
August 2002	Physikum
August 2003	Erstes Staatsexamen
März 2006	Zweites Staatsexamen
seit April 2006	Praktisches Jahr am Allgemeinen Krankenhaus Hagen mit dem Wahlfach Pädiatrie
voraus. Mai 2007	Drittes Staatsexamen

Zusatzqualifikationen / Veröffentlichungen:

2001 – 2005 und	Kontaktstudentin des Springer Verlags in beratender

	gutachterlicher Funktion bei der Weiterentwicklung des Lehrbuchprogramms.
2003 – 2006	Journalistische Tätigkeit im Georg Thieme Verlag; Lokalredakteurin der Bochumer Via medici online.
2004 – 2005	Studentische Hilfskraft in den Neurologischen Kliniken des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer bei PD Dr. M. Haupts.
Juni 2005	Erstautorin des Posters „Brain atrophy in different stages of multiple sclerosis: the corpus callosum“; Präsentation auf dem Europäischen Neurologenkongress in Wien.
Dezember 2005	Teilnahme an dem Intensivkurs „Türkisch am Krankenbett“ der Universität Duisburg-Essen.
September 2006	Mitautorin des Posters „Corpus-Callosum-Fläche und kognitives Leistungsniveau bei Multipler Sklerose“; Präsentation auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Mannheim.