

Aus dem Arbeitsbereich Neuropädiatrie (Prof. Dr. med. K. Bentele) der  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. K.  
Ullrich) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Somatosensorisch evozierte Potentiale bei pädiatrischen  
Patienten mit Marfan Syndrom mit und ohne  
Duraektasien

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

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Julia Schatz  
aus Hamburg

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 26.09.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Prof. Dr. med. K. Bentele

Prüfungsausschuss, 2. Gutachterin: Prof. Dr. med. C. Vahle-Hinz

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. med. A. Münchau

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Erläuterung der Thematik .....	1
1.2.	Fragestellung der Arbeit .....	1
1.3.	Das Marfan Syndrom (MFS) .....	2
1.3.1.	Historischer Rückblick .....	2
1.3.2.	Genetik und Pathogenese .....	2
1.3.3.	Diagnose .....	3
1.3.4.	Differentialdiagnose .....	3
1.3.5.	Klinik .....	4
1.3.6.	Therapie .....	5
1.4.	Duraektasie (DE) .....	6
1.4.1.	Definition .....	7
1.4.2.	Pathogenese .....	7
1.4.3.	Genetik .....	7
1.4.4.	Kriterien .....	7
1.4.5.	Differentialdiagnose .....	10
1.4.6.	Klinik .....	10
1.4.7.	Therapie .....	11
1.4.8.	Duraektasie-Komplikationen .....	11
1.5.	Grundlagen somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) .....	11
1.5.1.	Interpretation evozierter Potentiale .....	12
1.5.2.	Evozierte Potentiale - Beschreibung wichtigster Latenzen .....	12
2.	Patienten und Methoden .....	17
2.1.	Organisation .....	17
2.2.	Patienten .....	17
2.3.	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Befundung .....	17
2.4.	Untersuchung .....	18
2.4.1.	Ablauf .....	18
2.4.2.	Anamnese und klinische Untersuchung .....	18
2.5.	Ableitung evozierter Potentiale .....	19
2.6.	Datenerfassung und -verarbeitung .....	22
2.7.	Allgemeine Auswertung evozierter Potentiale .....	23
2.8.	Statistische Auswertung .....	25

3.	Ergebnisse.....	26
3.1.	Anamnese .....	26
3.1.1.	Ophthalmologischer Befund.....	26
3.1.2.	Neurologische Untersuchung .....	26
3.2.	Diagnostik der Duraektasien .....	27
3.2.1.	Duraektasie und Marfan Syndrom.....	27
3.2.2.	Duraektasien und Geschlechtsverteilung.....	27
3.2.3.	Duraektasie-Symptome .....	28
3.3.	Evozierte Potentiale.....	28
3.3.1.	Individuelle pathologische SSEP-Befunde.....	29
3.3.2.	Absolut- und Interpeak-Latenzen bei Patienten <i>mit</i> und <i>ohne</i> Duraektasien .....	32
3.3.3.	Pathologische Tibialis- und Medianus-SSEP-Latenzen .....	33
3.3.4.	AEP.....	41
4.	Diskussion .....	42
4.1.	Einleitung .....	42
4.2.	Prävalenz von Duraektasien im Patientenkollektiv .....	43
4.3.	Duraektasie-Symptome in unserem Patientenkollektiv.....	44
4.4.	Beeinflusst die Präsenz von Duraektasien die SSEP ? .....	46
4.5.	Pathologische SSEP bei MFS-Patienten mit und ohne DE im Vergleich zu publizierten Normwerten.....	47
4.6.	Einflussfaktoren.....	47
4.6.1.	Körpergröße.....	47
4.7.	AEP.....	48
4.8.	Ausblick.....	48
5.	Zusammenfassung .....	50
6.	Literaturverzeichnis .....	51
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	63
8.	Anhang .....	65
8.1.	Gent Kriterien für die Diagnose des Marfan Syndroms.....	65
8.2.	Differentialdiagnosen des MFS .....	67
8.3.	Diagnosekriterien des Patientenkollektivs .....	68
8.4.	MRT-Befund der Duraektasie .....	71
8.5.	Stimulationsstärken .....	72

8.6.	Evozierte Potentiale .....	73
8.6.1.	Absolut- und Interpeak-Latenzen der Tibialis- und Medianus-SSEP ....	73
8.6.2.	Normwerte Tibialis-SSEP .....	74
8.6.3.	Normwerte Medianus-SSEP .....	75
8.7.	AEP .....	76
8.8.	Neurologische Untersuchung .....	77
8.8.1.	Legende .....	78
9.	Danksagung .....	79
10.	Lebenslauf .....	80
11.	Erklärung .....	81

**Abkürzungs- und Fremdwörterverzeichnis**

<b>A</b>	Ampère	<b>LWK</b>	Lendenwirbelkörper
<b>Abb.</b>	Abbildung	<b>m</b>	milli
<b>AEP</b>	Akkustisch evoziertes Potential	<b>MFS</b>	Marfan Syndrom
<b>C</b>	cervikal	<b>MRT</b>	Magnet Resonanz Tomogramm
<b>C-ALL</b>	Common Akute Lymphatische Leukämie	<b>ms</b>	Millisekunden
<b>CCA</b>	kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie	<b>N</b>	negatives Potential
<b>cm</b>	Zentimeter	<b>n</b>	nano
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>P</b>	positives Potential
<b>dB</b>	Dezibel	<b>S</b>	sakral
<b>dBSL "sensory level"</b>	Lautstärke bezogen auf normale Hörschwelle	<b>s</b>	Sekunden
<b>DE</b>	Duraektasie	<b>SA</b>	Standardabweichung
<b>DSD</b>	Duralsackdurchmesser	<b>SCI</b>	Spinal Canal Index
<b>DSI</b>	Dural Sack Index	<b>SCW</b>	Spinal Canal Widening
<b>DSR</b>	Dural Sack Ratio (Quotient)	<b>SSEP</b>	Somatosensorisch evozierte Potentiale
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm	<b>UKE</b>	Universitätskrankenhaus-Eppendorf
<b>EMG</b>	Elektromyogramm	<b>V</b>	Volt
<b>EP</b>	evoziertes Potential	<b>V.a.</b>	Verdacht auf
<b>et al.</b>	et alii (und andere)	<b>VEP</b>	Visuell evoziertes Potential
<b>FAEP</b>	Früh akkustisch evoziertes Potential	<b>vs</b>	versus
<b>FBN</b>	Fibrillin	<b>WKD</b>	Wirbelkörperdurchmesser
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohren	<b>WS</b>	Wirbelsäule
<b>HWK</b>	Halswirbelkörper	<b>Z.n.</b>	Zustand nach
<b>Hz</b>	Hertz	<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>L</b>	lumbal		

## **1. Einleitung**

### **1.1. Erläuterung der Thematik**

Das Marfan Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung. Sie ist mit der Ausbildung von Aussackungen der harten Hirnhaut, den sogenannten Duraektasien (DE), vergesellschaftet. Diese können je nach Lage durch Kopf-, Rücken-, abdominellen Schmerz, Radikulopathie oder Inkontinenz symptomatisch werden. Um die funktionellen Auswirkungen von DE bei Kindern und jungen Erwachsenen beurteilen zu können, wurden in dieser Arbeit somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP) und neurologische Befunde bei Patienten mit und ohne DE verglichen. Von den 19 untersuchten Patienten wiesen 11 ein gesichertes Marfan Syndrom (MFS) auf, bei den übrigen 8 bestand der Verdacht auf ein MFS. Bei allen Teilnehmern wurde die Diagnose DE mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gestellt.

SSEP haben sich als eine sehr sensitive Methode zur Diagnosestellung funktioneller Beeinträchtigungen des Nervensystems bewährt und wurden deshalb in dieser Studie genutzt. Die funktionellen Auswirkungen von DE sind bisher bei wenigen Patienten durch nicht-apparative Diagnostik untersucht worden. Bisher liegen keine Untersuchungen von SSEP bei Patienten mit DE vor.

Um herauszufinden, ob eine vorhandene DE zu einer Veränderung der Latenzen evozierter Potentiale führt, wurden jeweils die kortikalen und spinalen Tibialis- und Medianus-SSEP Latenzen mit ihren Differenzen, auch sogenannte spinokortikale Überleitungszeit oder „Interpeak-Latenz“, dargestellt und ausgewertet.

### **1.2. Fragestellung der Arbeit**

- Ist die Prävalenz der DE bei unseren Patienten so hoch wie bereits publiziert ?
- Sind DE mit neurologischen Symptomen assoziiert ?
- Unterscheiden sich die SSEP-Latenzen von Kindern und jungen Erwachsenen mit Marfan-Syndrom ohne DE von denen mit DE ? Nehmen DE Einfluss auf SSEP ?
- Inwiefern differieren die SSEP-Latenzen der untersuchten Marfan Patienten von denen publizierter Normwerte ?

### **1.3. Das Marfan Syndrom (MFS)**

#### **1.3.1. Historischer Rückblick**

Der Symptomkomplex des MFS wurde von verschiedenen Autoren über Jahrzehnte zusammengetragen. Erstmals beschrieb Marfan 1896 ein 5 1/2 jähriges Mädchen mit langen, dünnen Fingern und Extremitäten. Marfan benutzte den Wortlaut „pattes d'araignée“, sogenannte „Spinnenfinger“, und benannte das Krankheitsbild als „Dolichostenomelie“ aufgrund der auffallend langen, grazilen Extremitätenknochen. Méry und Babonneix untersuchten dasselbe Kind mit 11 1/2 Jahren und diagnostizierten 1902 erstmals Veränderungen der Wirbelsäule. Achard, der eine Patientin mit ähnlichen Merkmalen wie Marfan 1902 präsentierte, führte den bis heute gültigen Namen „Arachnodaktylie“ ein (Achard 1902). Zu weiteren Assoziationen mit einem marfanoiden Habitus zählen eine Ektopia lentis (Börger 1914), Aortendissektion (Etter und Glover 1943) und -dilatation (Baer et al. 1943), DE (Nelson 1958), Mitralklappenprolaps (Brown et al. 1975, Pyeritz und Wappel 1983), Striae distensae, Emphysemlasen (prädisponierend für einen Spontanpneumothorax) und spinale Arachnoidalzysten oder Divertikel (Weir 1973, Newman and Tilley 1979, Cilluffo et al. 1981).

#### **1.3.2. Genetik und Pathogenese**

Ein autosomal-dominanter Erbgang für das Marfan Syndrom wurde zuerst 1931 von Weve beschrieben. Es wurde 1955 durch McKusick in die Nosologie vererbter Bindegewebserkrankungen integriert. Als ursächlich für die Symptomatik wurden Mutationen im Fibrillin 1 Gen (FBN1) auf Chromosom 15q15-21.1 identifiziert (Dietz et al. 1991, Maslen et al. 1991). Die Prävalenz beträgt in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung 1-3/10.000 (Pyeritz et al. 1979, de Paepe et al. 1996). Das Marfan Syndrom kommt damit ähnlich häufig vor wie die Hämophilie A oder die Muskeldystrophie Duchenne (Beighton et al. 1988) und deutlich seltener als die Mukoviszidose. Die Erkrankung ist genetisch sehr heterogen. Bekannt sind 137 krankheitsauslösende Mutationen in fast allen der 65 Exons des FBN1 Gens. Das mutierte Allel dominiert über das intakte, da die defekten Fibrillinproteine das korrekte Zusammenfügen der Fibrillinprodukte des nicht mutierten Allels zu Mikrofibrillen stören (Robinson and Godfrey 2000, Loeys et al. 2003). Der genaue Inhibitions-Mechanismus der Mikrofibrillenbildung ist bei den zahlreichen Mutationen verschieden (Whiteman und Handford 2003). Dies erklärt die unterschiedliche phänotypische



Ausprägung des Marfan Syndroms. Für die meisten Mutationen kann keine exakte Genotyp-Phänotyp Korrelation vorhergesagt werden (Palz et al. 2000). Während 40 % der Mutationen in der Exonregion 59-65 mit einem milden Phänotyp assoziiert und durch eine geringe Aortenpathologie gekennzeichnet sind, finden sich Mutationen des neonatalen Marfan Syndroms meist in den Exonen 24-27 (Robinson und Godfrey 2000). FBN1 Gen Mutationen finden sich auch bei Patienten ohne ein nach Gent Kriterien diagnostizierbares Marfan Syndrom. Diese Patienten können einige der pleiotropen Manifestationen des MFS aufweisen (Robinson und Godfrey 2000) wie die dominante Ektopia lentis, das familiäre ascendierende Aortenaneurysma, isolierte skelettale Manifestationen des MFS und das Shprintzen-Goldberg Syndrom, das durch Kraniosynostosen und marfanoiden Habitus gekennzeichnet ist (Hayward und Brock 1997, Robinson und Godfrey 2000).

### **1.3.3. Diagnose**

Die Diagnose des Marfan Syndroms gestaltet sich häufig als schwierig. Ursächlich hierfür sind die extreme Variabilität der klinischen Ausprägung, die Abwesenheit pathognomonischer Merkmale sowie ähnliche phänotypische Abnormitäten bei anderen genetisch bedingten Bindegewebserkrankungen. Unspezifische Symptome des MFS, wie Gelenküberstreckbarkeit werden oft bei Patienten ohne MFS beobachtet, ein Grund für die zu häufige Diagnose des MFS in Einzelfällen oder bei Familienmitgliedern nach der Berliner Nosologie von 1986. Diese wurden infolge eines zu hohen Anteils an falsch positiven Diagnosen von den stringenteren Gent Kriterien abgelöst (de Paepe et al. 1996, siehe 8.1.).

Die Früherkennung des MFS bei Kindern gestaltet sich oft schwierig, weil viele der Manifestationen altersabhängig sind. Daher kann die Gent Nosologie bei Kindern nicht immer strikt angewandt werden. Dies ist insbesondere bei Patienten mit negativer Familienanamnese zutreffend (Lipscomb et al. 1997, Robinson und Godfrey 2000).

### **1.3.4. Differentialdiagnose**

Eine Reihe von genetischen Erkrankungen weisen einige Stigmata des MFS auf. Die Homocystinurie teilt die skelettalen und ophthalmologischen Merkmale des MFS, geht jedoch im Gegensatz zum MFS mit einer geistigen Retardierung einher. Die Linsendislokation tritt hier klassischerweise nach unten und nicht wie beim MFS nach oben auf (Grehn 1998). Die durch eine FBN2-Mutation bedingte kongenitale

kontraktuelle Arachnodaktylie (CCA, Beals-Hecht-Syndrom) ist durch multiple Gelenkkontrakturen, Wirbelsäulendeformierungen, Arachnodaktylie und Hochwuchs gekennzeichnet. Im Gegensatz zum MFS findet man typischerweise Ohrhelixanomalien, jedoch - für die Krankheitsprognose relevant - keine ophthalmologischen und kardiovaskulären Komplikationen (Mirise und Shear 1979). In keinerlei Verbindung zum Fibrillin-Gen stehen der isolierte Mitralklappenprolaps und das MASS-Syndrom (Myopie, Mitralklappenprolaps, geringe Aortenerweiterung, Haut- und Skelettbeteiligung; Glesby et al. 1989, Boileau et al. 1993). Weitere differentialdiagnostisch abzugrenzende hereditäre Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos Syndrom Typ II/III (de Paepe et al. 1997, Richards 1998), das Stickler Syndrom (Wilkin et al. 1998, Sirko-Osadsa et al. 1998) und das Noonan Syndrom sind durch McKusick (1972) ausführlich beschrieben worden (siehe 8.2.).

### **1.3.5. Klinik**

Die Hauptmanifestationen des MFS betreffen das kardiovaskuläre, ophthalmologische, und skelettale Organsystem. Zudem weisen diese Patienten eine Beteiligung des pulmonalen, dermatologischen und des Nervensystems auf (siehe Tabelle 1). Der Manifestation in verschiedenen Organsystemen wird bei den komplizierten klinischen Diagnosekriterien Rechnung getragen (siehe 8.1.).

Eine Aortendilatation findet man bei 50 % der Kinder und 60-80 % der Erwachsenen (Bruno et al. 1984, van den Berg et al. 1996). Ungefähr ein Drittel der Patienten weist im Echokardiogramm eine Aortendilatation auf, einen Mitralklappenprolaps, oder beide Merkmale trotz normalen Auskultationsbefundes (Brown et al. 1975, Pyeritz und McKusick 1979). Aneurysmaruptur und -dissektion sind die häufigsten lebensbedrohlichen Komplikationen beim MFS (Adams und Trent 1998). Eine Ektopia lentis zeigt sich in 46 bis 80 % der Marfan Patienten (Tsipouras et al. 1992, van den Berg et al. 1996, Hamod et al. 2003).

Die Skelettveränderungen wie Großwuchs, Dolichostenomelie (Langschmalgliedrigkeit), in 63-66 % der Fälle vorkommende Trichter- (Pectus excavatum) und Kielbrust (Pectus carinatum) (Pyeritz und McKusick 1979, van den Berg et al. 1996), Kyphoskoliose, Arachnodaktylie und überstreckbare Gelenke kennzeichnen den typischen marfanoiden Habitus (Sponseller et al. 1995). Eine Skoliose kommt bei 29-63 % aller Marfan Patienten ohne Geschlechtsabhängigkeit vor (van den Berg et al. 1996, Ahn et al. 2000). Die Inzidenz von Rückenschmerzen und funktioneller

Beeinträchtigung ist höher als bei Patienten mit idiopathischer Skoliose (Sponseller et al. 1995, Ahn et al. 2000). Eine verminderte Knochendichte ohne erhöhte Frakturinzidenz wurde bei Marfan Patienten gezeigt (Kohlmeier et al. 1993). Auf das Hauptkriterium DE wird detailliert eingegangen (siehe 1.4.).

**Tabelle 1: Symptom-Prävalenz beim Marfan-Syndrom**

<b>Organsystem</b>	<b>Prävalenz</b>
<b>Kardiovaskulär</b>	Aortenwurzeldilatation (60-80 % ) Mitralklappenprolaps (57 %) Aortendissektion (9,6 %)
<b>Ophthalmologisch</b>	Ektopia lentis (46-80 %) Schwere Myopie (9 %)
<b>Skelett</b>	Arachnodakylie (87 %) Skoliose (29-63 %) Pectus excavatum et carinatum (63-66 %) Gelenkhypermobilität (22 %) Hoher Gaumenbogen (9 %)
<b>Haut</b>	Striae distensae (36 %) Leistenhernie (8,1 %) Nabelhernie (1,4 %) Zwerchfellhernie (0,7 %)

aus: van den Berg et al. 1996, Rossi-Foulkes et al. 1999

### **1.3.6. Therapie**

Die Behandlung von Patienten mit MFS erfolgt derzeit noch ohne die Perspektive einer kausalen Therapie. Eine Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen kann durch eine frühzeitige Diagnose, die Pharmakotherapie mit  $\beta$  - und Calciumkanal-Antagonisten sowie eine erfolgreiche kardiovaskuläre Chirurgie erreicht werden (Finkbohner et al. 1995, Silvermann et al. 1995).

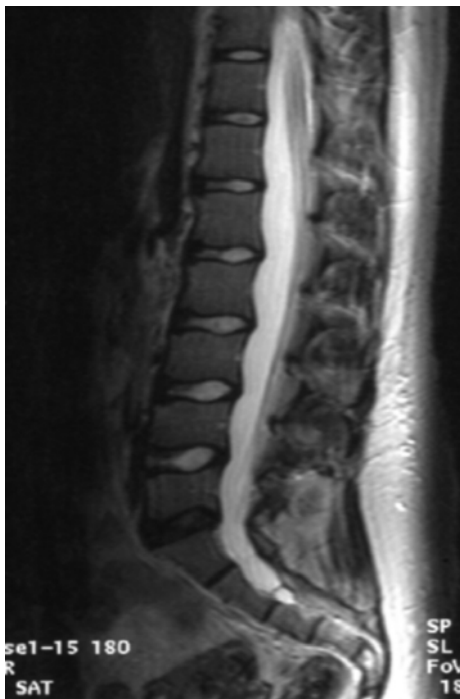
Die mediane kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit konnte von 32 Lebensjahren (1972) durch Einführung der Therapie auf 72 Jahre (1993) gesteigert werden (Beighton et al. 1988), wobei die kardiovaskulären Komplikationen die häufigste Todesursache darstellten. Die Propranolol-Therapie verhindert den Progress der Aortendilatation und die Inzidenz der Dissektion signifikant (Shores et al. 1994). Bei einem Aortenaneurysma ( $\geq 6$  cm Durchmesser) verspricht eine Elektivoperation eine höhere Lebenserwartung (Donaldson und Ross 1982, Crawford 1983, Gott et al. 1986, 1994, 1995, 1999).

Eine Therapie der Ektopia lentis besteht primär in der Linsenextraktion und postoperativen Refraktionskorrektur durch Kontaktlinsen oder Brille (Neely und Plager 2001).

Die orthopädischen Therapieoptionen sind an der individuellen Symptomatik der Skelettveränderungen orientiert. Schwere Pectusdeformitäten sollten erst nach Skelettreife operativ aufgerichtet werden (Arn et al.1989).

#### 1.4. Duraektasie (DE)

Nelson beschrieb 1958 erstmals den Zusammenhang zwischen dem MFS und einer Erweiterung des Spinalkanals (Nelson 1958). DE und andere Abnormitäten wie z.B. arachnoidale Zysten und Defekte lumbosakraler Wirbelkörper finden in einzelnen Fallstudien von Marfan Patienten Erwähnung (Strand und Eisenberg 1971, Weir 1973, Newman und Tilley 1979, Cilluffo et al. 1981, Chu 1983). Pyeritz und Mitarbeiter (1988) erkannten die DE als häufiges Merkmal des MFS. Je nach Studie variiert die DE-Prävalenz beim MFS von 56-92 % (Fishman et al. 1983, Pyeritz et al. 1986 und 1988, Fattori et al. 1999).



**Abb. 1: Scalloping der Dura.**  
14 jähriges Mädchen mit MFS.

MRT sagittal

Quelle Abb.1 u. 2: Dr. Habermann



**Abb. 2: Große sakrale Meningozele und perineurale Zysten.** 43 jährige Patientin mit MFS (nicht in unserer Patientengruppe).  
MRT coronar

#### **1.4.1. Definition**

Die DE ist seit 1986 als ein Hauptkriterium des MFS definiert (Beighton et al. 1988).

Durch ihre hohe Prävalenz beim MFS und ihr seltenes Auftreten in der Normalbevölkerung (Stern 1988, de Paepe et al. 1996, Fattori et al. 1999), besitzt sie eine hohe diagnostische Spezifität. Die DE wird definiert als Ballonierung oder eine signifikante Erweiterung des Duralsackes oder der Nervenwurzelscheide mit möglicher konsekutiver Knochenerosion, vorderer oder hinterer Meningozele oder beidem (Fishman et al. 1983, Pyeritz et al. 1986, Pyeritz et al. 1988, Ahn et al. 2000). Die verschiedenen Diagnosekriterien werden genauer beschrieben (siehe 1.4.3.).

#### **1.4.2. Pathogenese**

Als ursächlich für die Ausbuchtung der Dura mater bei Marfan Patienten wird ihre schwache Resistenz gegenüber dem hydrostatischen Liquordruck angesehen (Mitchell et al. 1967). Die Pulsation des cerebrospinalen Liquors kann den Duralsack infolge einer Veränderung der Elastinkomposition der Dura mater dilatieren (Raftopoulos et al. 1993, Smith 1993).

Gestützt wird diese Hypothese durch die lumbosakrale Prädilektionsstelle der DE bei MFS-Patienten, wo der hydrostatische Druck des Liquorraums am höchsten ist (Strand und Eisenberg 1971, Fishman et al. 1983, Pyeritz et al. 1986, Pyeritz et al. 1988, Stern 1988, Sonier et al. 1993). In sehr seltenen Fällen entsteht eine DE durch Trauma, angeborene Anomalien oder idiopathisch (Meschan 1985).

#### **1.4.3. Genetik**

Während drei verwandte Patientenpaare konkordant für DE waren, war ein weiteres Paar diskordant. Somit sind wahrscheinlich nicht nur genetische Faktoren für die Ausbildung von DE beim Marfan Syndrom verantwortlich, da DE nicht bei allen Patienten mit der gleichen Mutation auftreten (Pyeritz, 1988).

#### **1.4.4. Kriterien**

Bis heute existieren keine allgemeingültigen radiologischen Kriterien für die DE. Die aktuellsten Kriterien einer DE für Erwachsene sind MRT-basiert (Ahn et al. 2000, Oosterhof et al. 2001). Oosterhof und Kollegen (2001) etablierten Normwerte für lumbosakrale Duralsackausmaße. Sie bestimmten den Duralsack Quotienten (DSR), welcher das Verhältnis von anteroposteriorem Duralsack- und Wirbelkörperdurchmesser von L1 bis S1 darstellt. Als pathologisch wird hierbei ein DSR von mehr als 0.47 auf

Höhe von L3 und mehr als 0.57 auf Höhe von S1 gewertet. Ein abnormer DSR-Wert konnte in einer Studie genutzt werden, um die DE bei erwachsenen MFS Patienten mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 98 % zu identifizieren (siehe Tabelle 2). Neben der DE ist die Erweiterung des Spinalkanals (SCW) signifikant häufiger bei Marfan Patienten als bei gesunden Personen (Nelson 1958, Villiers et al. 1999). Die Bestimmung des Dural Sack Index (DSI) ist sensitiver als die des Spinal Canal Index (SCI), da die Erweiterung des Spinalkanals eine Folge der DE ist (Villiers et al. 1999). Ahn und Mitarbeiter (2000) postulierten eine Gliederung in Haupt- und Nebenkriterien für DE bei erwachsenen Marfan Patienten. Demnach existiert eine DE bei Präsenz eines Haupt- oder zweier Nebenkriterien (siehe Tabelle 2). Obwohl die CT (Computertomographie) eine akkurate DE-Diagnose ermitteln kann, ist die MRT der CT hinsichtlich der Bildqualität sowie der fehlenden Strahlenbelastung in der Sensitivität und Spezifität überlegen (siehe Tabelle 2). Im Gegensatz zu den von anderen Autoren berechneten Indices wird bei Fattori und Kollegen (1999) eine Gradeinteilung der DE (1 bis 3) mittels MRT des Duralsackes in der Sagittalebene vorgenommen (siehe Tabelle 2). Diese Kriterien sind die einzigen, die an einer auch Kinder umfassenden Patientengruppe etabliert worden sind. Die Erstellung radiologischer Indices zur Beurteilung von DE des Kindes- und Jugendalters ist durch die sich noch verändernden Wirbelkörperausmaße erschwert (Larsen und Smith 1981, Papp et al. 1994). Ein Nachteil der Kriterien von Fattori und Kollegen ist die geringere Objektivierbarkeit im Vergleich zur radiologischen Ausmessung des Wirbelkörpers und des Duralsackes.

**Tabelle 2: Kriterien für Duraektasien bei Marfan Patienten**

<b>Autor (Methode) - Prävalenz -</b>	<b>Kriterium</b>	<b>Ergebnis</b>
Oosterhof et al. 2001  (MRT)  - 63 % -  44 MFS Pat.	<b>Ziel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablierung von Normwerten lumbosakraler Duralsackausmaße</li> <li>• Bewertung der Sensitivität und Spezifität der DE für MFS</li> </ul> <b>Methode</b> Messung des Durchmessers von L1 bis S1 für den <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duralsack (DSD)</li> <li>2. Wirbelkörper (WKD)</li> </ol> <b>Kriterium</b> Dural Sack Ratio (DSR)= Verhältnis des Duralsack- und Wirbelkörperdurchmessers von (L1-S1)	<b>Pathologische Werte</b> DSR > 0.47 (L3) DSR > 0.57 (S1)  Ein abnormer DSR-Wert auf Höhe von L3 oder S1 kann genutzt werden, die DE mit einer Sensitivität von 95 % u. einer Spezifität von 98 % zu identifizieren

<p>Ahn et al. 2001</p> <p><b>(MRT, konventionelles Röntgen)</b></p> <p>- 64 % -</p> <p>33 MFS Pat.</p>	<p><b>Ziel</b> Prüfung der DE-Beurteilung durch konventionelle Radiographie</p> <p>Messung 5 radiologischer Merkmale</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interpedikulärer Abstand (L1-L5)</li> <li>2. Wirbelkörpererosion (L1-L5)</li> <li>3. sagit. Durchm. d. Kanals (L1-S2)</li> <li>4. Wirbelkörperbreite (L1-L5)</li> <li>5. transversaler Durchmesser (L1-L5)</li> </ol>	<p>Die Diagnose DE bei Pat. mit MFS bei konv. Radiographie hat eine Spezifität von 91.7 % u. eine Sensitivität von 57.1 %</p>
<p>Ahn et al. 2000</p> <p>Genetic Medicine</p> <p><b>(MRT, CT)</b></p> <p>- &gt; 60 % -</p> <p>32 MFS Pat.</p>	<p><b>Hauptkriterium:</b> Duralsackweite unterhalb L5 &gt; Weite oberhalb L4, anteriore sakrale Meningozele</p> <p><b>Nebenkriterium:</b> Durchmesser der Nervenwurzelscheide von L5 &gt; 6.5 mm und S1 Scalping &gt; 3.5 mm</p> <p><b>DE-Diagnose:</b> Präsenz <i>eines</i> Hauptkriteriums, oder Präsenz <i>beider</i> Nebenkriterien</p>	<p><b>MRT</b> Sensitivität &gt; 85 % Spezifität 95 %</p> <p><b>CT</b> Sensitivität &gt; 80 % Spezifität 90 %</p> <p>Obwohl die CT eine akkurate DE-Diagnose ermitteln konnte, war die MRT hinsichtlich der Bildgebung und der fehlenden Strahlenbelastung der CT überlegen</p>
<p>Villiers et al. 1999</p> <p><b>(CT)</b></p> <p>- 70 % -</p> <p>23 MFS Pat.</p>	<p><b>Kriterium:</b> Spinal-Kanal-Index (SCI) = Verhältnis zwischen transversalem Spinalkanal- und Wirbelkörperdurchmesser von L1-S1</p> <p>Duralsack-Index (DSI) = Verhältnis zwischen transversalem Duralsack und Wirbelkörperdurchmesser von L1-S1</p>	<p><b>Pathologische Werte:</b> SCI &gt; 4.5 DSI &gt; 3.75</p> <p>DSI und SCI waren bei MFS signifikant höher als bei Kontrollgruppe</p> <p>Da die DE dem SCI vorausgeht, ist der DSI sensitiver als der SCI</p>
<p>Fattori et al. 1999</p> <p><b>(MRT)</b></p> <p>- 92 % -</p> <p>83 MFS Pat.</p>	<p>DE-Gradeinteilung von 1 bis 3</p> <p><b>Normale Dura :</b> 1. Regulärer, geradliniger Duralsack (DS)</p> <p><b>Milde DE :</b> 1. Ausbuchtung d. DS mit fehlendem epiduralen Fett auf Höhe der Hinterwand <i>eines</i> WKs 2. Kleine radikuläre Zysten 3. 1. und 2.</p> <p><b>Mäßige DE :</b> 1. Ausbuchtung d. DS mit fehlendem epiduralen Fett auf Höhe der Hinterwand <i>zweier</i> oder <i>mehrerer</i> WK und große radikuläre Zysten</p> <p><b>Schwere DE :</b> 2. anteriore sakrale Meningozele</p>	<p>Keine Assoziation von Aortendilatation und DE</p> <p>DE-Prävalenz Erwachsener und Kinder unterschied sich nicht</p> <p>Der Schweregrad der DE ist vermutlich altersabhängig</p> <p>Hohe Prävalenz infolge MRT-Diagnose</p>

Im Vergleich zur CT ist die MRT mit einer fünf Prozent höheren Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung von einer DE die überlegenere Methode (Soulen et al. 1987, Ahn et al. 2000). Ein weiterer Vorteil ist die fehlende Strahlenbelastung (Soulen et al.

1987) sowie die erhöhte Kontrastauflösung der MRT. Beide Methoden stellen den Duralsack und die Knochenerosion deutlich dar, wobei die MRT die weichen Gewebsteile, wie Nervenwurzelscheiden und Meningozellen, die CT die knöchernen Anteile besser abzubilden vermag (Ahn et al. 2000, Genetics in Medicine). Laut Gent Kriterien eignen sich nur die MRT und die CT zur Diagnose der DE als Hauptkriterium für das MFS (de Paepe et al. 1996).

#### 1.4.5. Differentialdiagnose

Bedeutend seltener als beim MFS findet man die DE beim Ehlers-Danlos Syndrom (Mitchell et al. 1967), der Neurofibromatose von Recklinghausen Typ I (Casselmann und Mandell 1979, Eichhorn et al. 1995) und der ankylosierenden Spondylitis (Abello et al. 1988).

Assoziiert ist die DE bei nicht genetischen Erkrankungen mit Traumata (Maiuri et al. 1986), Skoliose oder Tumoren (Schwend et al. 1995, Fiandaca et al. 1998). Eine Ursache ist jedoch nicht immer bekannt (Cilluffo et al. 1981). In der normalen Population ist sie sehr selten (Meschan 1985, Fattori et al. 1999).

#### 1.4.6. Klinik

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass DE mit klinischen Symptomen assoziiert sein können. Die Prävalenz klinischer Symptome variiert in publizierten Untersuchungen. Bei den meisten von Peyeritz und Mitarbeitern (1988) untersuchten Marfan Patienten verursachten DE keine klinische Symptomatik. In einer anderen Studie wiesen 13 von 20 Patienten (65 %) mit MFS und DE moderate bis schwere Rückenschmerzen auf (Ahn et al. 2000). Diese Studie untersuchte erstmals systematisch den Zusammenhang zwischen DE und Symptomatik. Ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen zuvor publizierten Studien findet sich in der Tabelle 3.

**Tabelle 3: Häufigkeit von Symptomen bei Marfan Patienten mit Duraektasie**

Literatur	Rücken-Schmerz	Kopf-Schmerz	Radikulo-pathie	Neurol. Defizit	Gang-störung	Abdom. Schmerz	Sphinkter Dysfunktion	Motor. Defizit	Ant. Meningo.
Ahn et al. 2000	13/20 65 %	6/20 30 %	3/20 15 %	0/20 0 %	0/20 0 %	3/20 15 %	0/20 0 %	0/20 0 %	6/22 30 %
Nallamshetty et al. 2002 *	33/83 39,8 %	11/36 30,6 %	11/50 22 %			4/40 10 %	6/40 15 %		12/42 28,6 %

\* Metaanalyse aus 17 Arbeiten von 1970-2002



Bei MFS-Patienten mit diffuser, häufig auf eine Nervenwurzel bezogener Lumboischialgie, sollte an eine DE gedacht werden (Wentz et al. 1991). Vordere Meningozelen sind bei einigen Patienten mit milden abdominellen Schmerzen assoziiert. Weitere Beschwerden wie radikuläre Schmerzen und Miktionsprobleme wurden durch die Kompression pelviner Strukturen hervorgerufen (Ahn et al. 2000).

Eine Assoziation zwischen DE und Ektopia lentis konnte von Palz und Mitarbeitern (2000) nachgewiesen werden. Die Präsenz und der Schweregrad der DE beim MFS korrelieren nicht mit kardiovaskulären Manifestationen (Fattori et al. 1999). Eine Assoziation von DE und Skoliose sowie Hypermobilität der Gelenke wurde bisher nicht beschrieben (Pyeritz et al. 1988).

#### **1.4.7. Therapie**

Symptomatische Meningozelen bedürfen einer operativen Therapie in Form einer Laminektomie (Weir 1973, Cilluffo et al. 1981, Smith 1993). Es erfolgt eine Resektion eines oder mehrerer Wirbelbögen und Dornfortsätze zur Freilegung bzw. Entlastung des Rückenmarks.

#### **1.4.8. Duraektasie-Komplikationen**

Der erweiterte Duralsack kann zu Wirbelsäulenkanal- und Neuroforamenerweiterung, Verengung der Pedikel und Laminae sowie Erosion der Wirbelkörper (sogenanntes Scalloping) bis zur Fraktur führen (Fishman et al. 1983, Pyeritz et al. 1988, Duncan und Esses 1995).

### **1.5. Grundlagen somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP)**

SSEP erlauben eine objektive Funktionsprüfung des somatosensiblen Systems durch elektrische Reizung eines peripheren Nerven. Lokale, partielle und vollständige Leitungsverzögerungen bzw. Leitungsblockaden sind identifizierbar. Der Vorteil gegenüber der klinischen Untersuchung ist eine Herausstellung klinisch stummer Funktionsstörungen afferenter sensibler Strukturen, die an der Potentialüberleitung beteiligt sind. Anhand der Art der Potentialveränderung können primär demyelinisierende und axonal degenerierte Erkrankungen unterschieden werden. Eine topodiagnostische Zuordnung der Läsionslokalisation ist anhand der SSEP möglich. Die Beurteilung proximaler peripherer Nervenschädigung (z.B. Plexusschäden) kann erfolgen.

Evozierte Potentiale (EP) haben sich seit 25 bis 30 Jahren in Klinik und Praxis bewährt (Maurer und Eckert 1999). Ihre Anwendung finden sie in der Neurologie, Psychiatrie, HNO-, Augen-, Kinderheilkunde, insbesondere in der Neuropädiatrie sind sie für die prognostische Beurteilung von Risikopatienten von großer Bedeutung (Fagan und Taylor 1987). Als bahnbrechend haben sie sich in der intraoperativen und intensivmedizinischen Überwachung erwiesen. Man unterscheidet folgende Arten der evozierten Potentiale:

1. SSEP (somatosensorisch evozierte Potentiale) für die sensible Antwort
2. AEP (akustisch evozierte Potentiale) für die Hörbahn
3. VEP (visuell evozierte Potentiale) für die Sehbahn

Das evozierte Potential repräsentiert das neurophysiologische Korrelat einer hirnelektrischen Aktivität. Die Registrierung evozierter Potentiale erfolgt durch ein Oberflächen-EEG. Im Gegensatz zum EEG werden stimulierte Aktivitäten gemessen. Diese werden speziell aufgearbeitet, da die Amplituden der Hirnaktivitätsänderung zu gering sind, um in einer visuell evidenten Form sichtbar gemacht zu werden. Das Herausfiltern evozierter Potentiale erfolgt durch eine Signalverarbeitung, die man als „averaging“ (Durchschnittsbildung) bezeichnet. Bei gesunden Probanden zeigt sich nach Stimulation eine typische Wellenkonfiguration. Eine Abweichung erlaubt Rückschlüsse auf pathologische Prozesse innerhalb der sensiblen Leitungsbahn. Hierzu eignet sich insbesondere die Latenz. Diese ist definiert als das Zeitintervall zwischen Reizsetzung und Erreichen des maximalen Wertes der jeweiligen Komponente. Die Latenz wird vorwiegend durch die Faser- und Markscheidendicke sowie die Internodalsegmentlänge beeinflusst.

### **1.5.1. Interpretation evozierter Potentiale**

Eine Erkrankung kann durch normale EP nicht mit Sicherheit diagnostiziert oder ausgeschlossen werden, da es keine krankheitsspezifischen Befunde gibt. Erst im Zusammenhang mit der Anamnese und dem Befund erlauben sie eine Aussage.

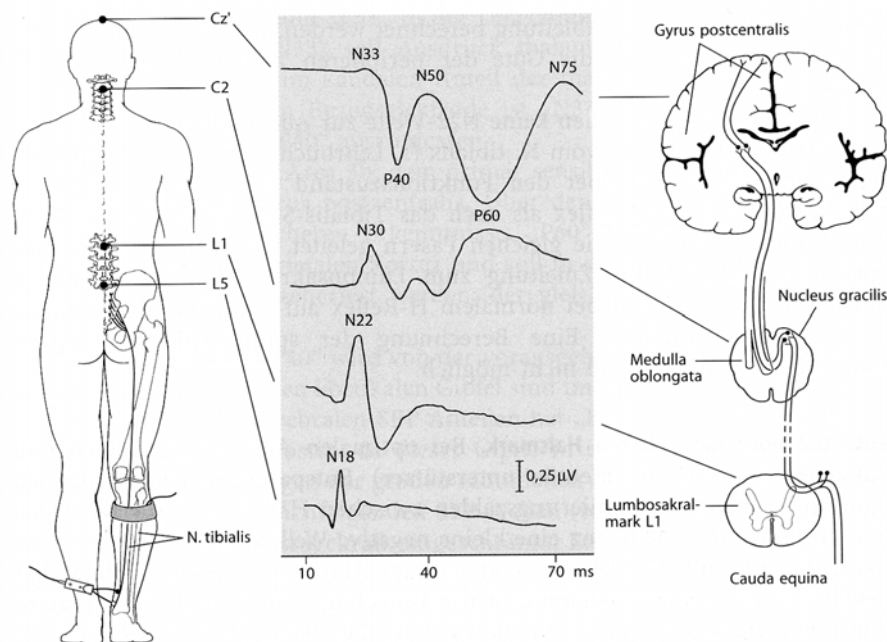
### **1.5.2. Evozierte Potentiale - Beschreibung wichtigster Latenzen**

Die Bezeichnung der kortikalen, und teilweise subkortikalen SSEP-Komponenten erfolgt in Anlehnung an die von Vaughan (1969) verwendete Terminologie aufgrund

deren Polarität und mittlerer Latenz in Millisekunden (ms) bei Normalpersonen. SSEP können nach Nervenstamm- oder Dermatostimulation aller sensibler oder gemischter Nerven der Extremitäten abgeleitet werden. Tibialis- und Medianus-Latenzen lassen sich am konstantesten evozieren und reproduzieren und haben daher den besten diagnostischen Aussagewert (Desmedt et al. 1981, Stöhr et al. 1989).

### SSEP – des Nervus tibialis

Reiz- und Ableitungsorte sowie die Potentialverläufe sind in Abb. 3 dargestellt.



**Abb. 3: Ableit- und Ursprungsorte der peripheren und zentralen Tibialis-SSEP Gipfel.**  
(aus: Maurer und Eckert 1999)

### Kortikale P40

Die P40 des Tibialis-SSEP ist ein in der Regel nach 40 ms zu registrierendes positives Potential mit einer Kurvenauslenkung nach unten unter der differentiellen Ableitelektrode. Als Generatorort der P40 wird die Area 3b, das primär sensible kortikale Fußareal an der Medialseite des Gyrus postcentralis, angenommen (Kakigi und Shibasaki 1987, Maurer und Eckert 1999). Von den zerebralen Latenzen ist die P40 aufgrund ihrer guten Reproduzierbarkeit das markanteste Potential der kortikalen Tibialis-Ableitung. Da ihr Gipfel in einem eng umschriebenen Kortexareal entsteht, hat sie klinisch den wichtigsten Aussagewert. Die ihr zeitlich folgenden SSEP-Gipfel, N50, P60 und N75, sind aufgrund der großen räumlichen Ausdehnung ihrer Generatoren weniger aussagekräftig. Ein

Defizit oder vollständiges Fehlen ist jedoch als sicher pathologisch zu werten (Stöhr et al. 1989).

### Spinale N22

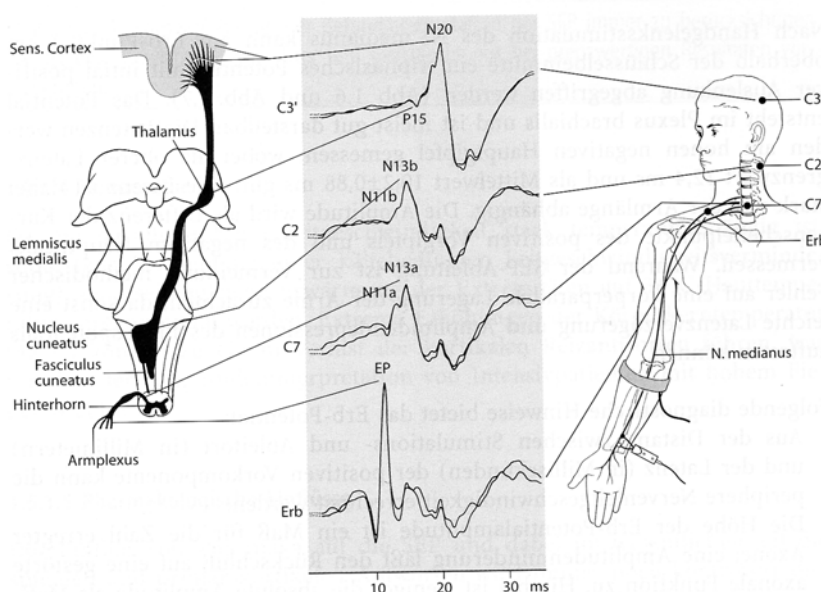
Die N22 ist ein über LWK1 abgeleitetes, negativ gerichtetes Potential. Sie repräsentiert die postsynaptische Aktivität von Hinterhornneuronen im Lumbosakralmark. Als erster Potentialmesspunkt im ZNS ist die N22 bei der Berechnung der spinokortikalen Überleitungszeit von besonderer Relevanz.

### N22-P40

Die spinokortikale Überleitungszeit, auch als Interpeak-Latenz oder zentrale Leitzeit bezeichnet, N22-P40, repräsentiert die Strecke vom Lumbalmark (L5) bis zum Cortex. Es handelt sich um die zeitliche Differenz zwischen der spinalen N22 und der P40. Diese kann bei kleinen Läsionen der einzig pathologisch veränderte Parameter sein. Läsionen zeigen bei demyelinisierenden Erkrankungen eine Verlängerung und bei axonalen Pathologien eine Potentialaufsplitterung sowie eine fehlende oder geringe Leitungsverzögerung der spinokortikalen Überleitungszeit.

### SSEP – des Nervus medianus

Reiz- und Ableitungsorte sowie die Potentialverläufe sind in Abbildung 4 dargestellt.



**Abb. 4:** Ableit- und Ursprungsorte der peripheren und zentralen Medianus-SSEP Gipfel.  
(aus: Maurer und Eckert 1999)

### **Kortikale N20**

Bei einer Ableitung über dem primär sensiblen Handareal C3' bzw. C4' gegen eine frontomediane Referenzelektrode, kommt die N20 als markantestes, negativ ausschlagendes Potential mit einer durchschnittlichen Latenz von 20 ms zur Darstellung. Als Generatorort wird der Gyrus postcentralis angenommen.

### **Spinale N13**

Die N13 repräsentiert den über HWK 7 abgeleiteten Gipfel N13a. N13a repräsentiert die Summe der postsynaptischen Potentiale einer Hinterhornneuronengruppierung. Der bei HWK2 ableitbare Potentialausschlag N13b resultiert aus postsynaptischen Potentialen des Nucleus cuneatus.

### **N13-N20**

Die N13-N20 repräsentiert die Strecke vom Beginn des 2. sensiblen Neurons im Cervikalmark (C7) bis zum Gyrus postcentralis. Die spinokortikale Überleitungszeit spielt in der Diagnostik demyelinisierender Erkrankungen eine große Rolle. Ein vorwiegend axonaler Schaden der spinokortikalen Afferenzen der rostral von N13 a liegt führt zu einer Verkleinerung des primären kortikalen Gipfels von N20.

### **FAEP I-V**

Akustisch evozierte Potentiale sind eine heterogene Gruppe von ca. 30 positiven und negativen Potentialschwankungen, die sich bei Beschallung eines oder beider Ohren in der Nähe des äusseren Gehörganges und in der Scheitelregion ableiten lassen (siehe Abbildung 5). Die frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP) mit Ihren Wellen I bis V stehen heute im Mittelpunkt bei der Diagnose von Hörstörungen und der Lokalisationsdiagnostik in Neurologie und Neurochirurgie. Es handelt sich um postsynaptische Ereignisse. Im Gegensatz zur direkten elektrischen Stimulation bei der Ableitung der SSEP der peripheren Nerven wird hier durch von aussen dargebotene Clickreize erst durch das Innenohr ein Aktionspotential des afferenten Nerven induziert. Durch die erforderliche Passage durch das Hörorgan ist diese Methode großen Störfaktoren ausgesetzt. Durch eine saltatorische Erregungsleitung werden die Aktionspotentiale an weitere zentralnervöse Strukturen der Hörbahn weitergeleitet, die über die Elektroden vom Kortex abgeleitet werden können.

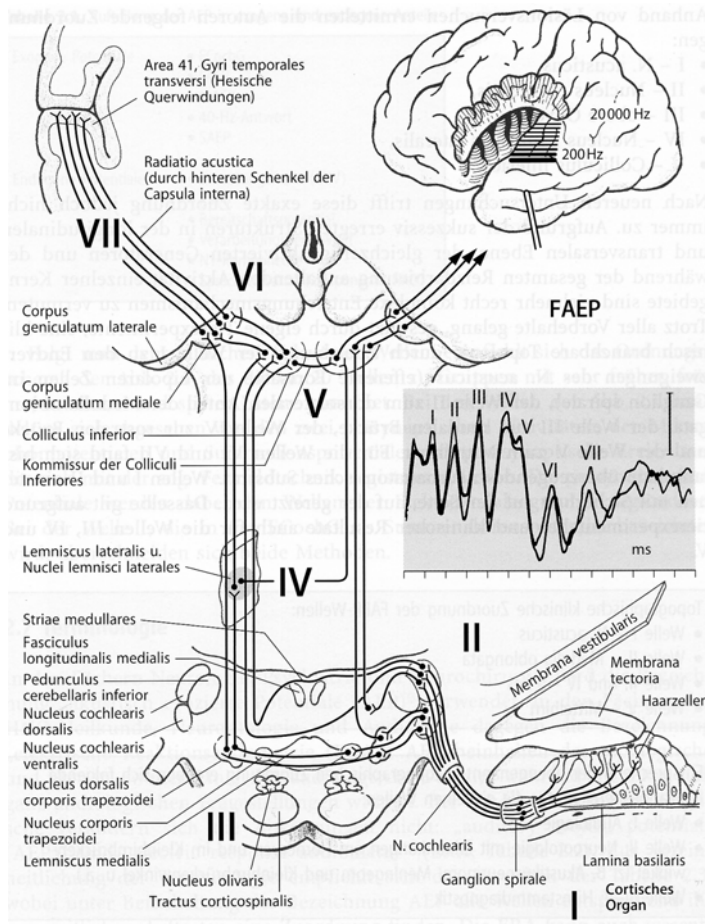
Mehrere aufeinanderfolgende Clickreize (ca. 2000 je Ohr) werden zu einem Summenaktionspotential gemittelt.

Die weitere topographisch klinische Zuordnung der FAEP-Wellen erfolgt nach Jewett und Williston (1971) in Tabelle 4.

FAEP-Wellen	Anatomische Struktur
I	N. accusticus (VIII)
II	Medulla oblongata
III u. IV	Pons
V	Mittelhirn
VI	Zwischenhirn ?
VII	Hörstrahlung

**Tabelle 4: Früh akustisch evozierte Potentiale (FAEP) -Topodiagnostik**  
(aus Jewett und Williston 1971)

Für eine diagnostische Aussage sind neben den Absolutlatenzen die Leitzeiten aufgrund ihrer Konstanz bei unterschiedlichen Lautstärken wichtig, z.B. 4 ms für die kochleomesenzepthale Leitzeit (I-V).



**Abb. 5: Verlauf der Hörbahn, I-VII bezeichnen die Orte der Potentialgenerierung. Die Potentialkurve zeigt eine Originalabbildung der Wellen I-VII der FAEP, Eichung 100 nV.**

(aus: Maurer und Eckert 1999)

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Organisation**

Die Vorbereitung für die Untersuchungen wurde am 15.7.2000 begonnen und am 15.9.2000 abgeschlossen. Die neurologische und die EP-Untersuchungen wurden vom 18.09.2000 bis zum 27.10.2000 durchgeführt. Eine MRT der Wirbelsäule, mit der Fragestellung der Präsenz einer DE, wurde bei jedem Patienten in dem Zeitraum vom 10.3.1999 bis zum 11.12.2000 angefertigt.

Die regelmäßige medizinische Betreuung und Diagnostik der Kinder erfolgte in der Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Die Vorstellung erfolgte in halbjährlichen Abständen. Alle Untersuchungen wurden im Einverständnis mit den Patienten und den Eltern durchgeführt.

### **2.2. Patienten**

Die Patientengruppe umfasste 19 Kinder und junge Erwachsene, 13 (68 %) männlich, 6 (32 %) weiblich. Nach den Gent Kriterien bestand bei 8 Kindern (42 %) der Verdacht auf ein Marfan Syndrom, bei 11 (58 %) ein gesichertes MFS (siehe Tabelle 6). Ein Verdacht auf ein MFS bestand bei Vorliegen von mindestens 5 Nebenkriterien und einer fraglichen Familienanamnese. Bei zwei von Ihnen bestand aufgrund einer wahrscheinlich positiven Familienanamnese ein hochgradiger Verdacht auf ein Marfan Syndrom (siehe 8.3.). Das Alter betrug 5 bis 20 Jahre bei einem Mittelwert von 14,1 Jahren und einer Standardabweichung von 3,9 Jahren. Die Körpergröße reichte von 136 cm bis 202 cm bei einem Mittelwert von 174 cm mit einer Standardabweichung von 18,7 cm. Eine  $\beta$ -Blocker Therapie mit Atenolol oder Metoprolol erhielten 12 (63 %) der 19 Patienten, 9 der Jungen und 3 der Mädchen.

### **2.3. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Befundung**

Die Bildgebung erfolgte mittels einer 1,5 Tesla Spine-Array-Spule. Herr Dr. med. Habermann (Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des UKE) führte eine Befundung der MRT-Bilder (sagittal und coronar) der gesamten Patienten ohne Kenntnis radiologischer und klinischer Vorbefunde durch. Hierzu wurden die Diagnosekriterien für DE von Fattori und Mitarbeitern (1999) modifiziert. Bei nahezu jedem zweiten aller Patienten, die in der radiologischen Abteilung mit unterschiedlichen Indikationen eine MRT der Wirbelsäule erhalten hatten, war ein Fehlen von retrovertebralem Fett zu konstatieren (persönliche Mitteilung durch Dr. med.

Habermann). Daher wurde das Fehlen von retrovertebralem Fett nicht in die Auswertung aufgenommen (siehe 4.2.).

## **2.4. Untersuchung**

### **2.4.1. Ablauf**

Im Anschluss an die letzte kardiologische Kontrolluntersuchung des jeweiligen Patienten, wurde tagsüber eine Untersuchung von maximal 4 Stunden durchgeführt. Diese setzte sich zusammen aus der Anamnese, der allgemeinen neurologischen Untersuchung von ca. 30 Minuten und der Ableitung evozierter Potentiale von maximal 3,5 Stunden.

Die neurologische Untersuchung und die Ableitung evozierter Potentiale fanden im EEG-Labor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf statt. Die Untersuchungen wurden an einem Tag durchgeführt. Da die Untersuchungen jeweils besondere Konzentration erforderten und sehr jungen oder kranken Patienten eine Untersuchung von insgesamt etwa vier Stunden zu viel abverlangte, wurde für die EPs eine „Prioritätenliste“ für den Untersuchungsablauf aufgestellt:

1. SSEP - Nervus tibialis
2. SSEP – Nervus medianus
3. AEP

Bei mangelnder Kooperation wurde die Untersuchung beendet. MRT-Bilder der Wirbelsäule lagen zum Untersuchungszeitpunkt von 13 Patienten vor. Bei sechs der Patienten wurde nach Ableitung der evozierten Potentiale eine MRT durchgeführt (siehe 8.4.).

Die Ableitung der evozierten Potentiale erfolgte mittels eines transportablen EP-Gerätes NeuroScreenPlus der Firma Jaeger-Tönnies.

### **2.4.2. Anamnese und klinische Untersuchung**

Es wurde eine ausführliche Anamnese unter Einbeziehung der neurologischen Vorgeschichte, der Medikation sowie der familiären Prädisposition erhoben. Die ausführliche neurologische Untersuchung wurde anhand des neurologischen Untersuchungsbogens der Kinderklinik des UKE durchgeführt. Sie setzte sich aus der Untersuchung der Hirnnerven, des Reflexstatus, der Sensibilität, der Motorik und

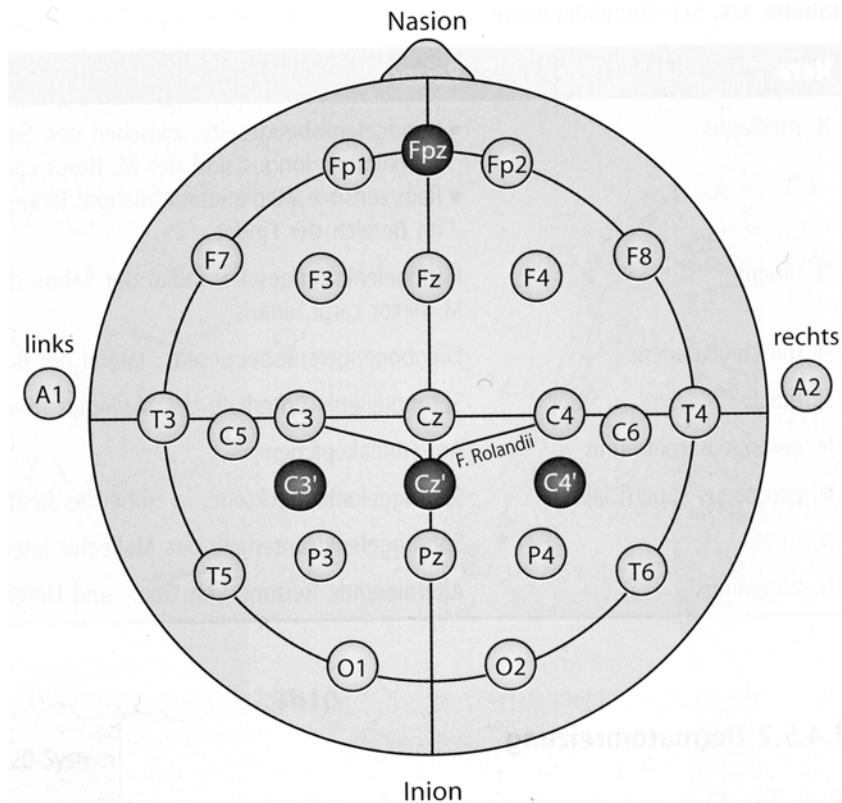


Messung des Kopfumfanges zusammen. Die AEP wurden ergänzend zur neurologischen Untersuchung durchgeführt.

## **2.5. Ableitung evozierter Potentiale**

Jeder Patient wurde zu Beginn der Untersuchungen über den Ablauf der Ableitungen genau aufgeklärt, um ängstliche Erwartungshaltungen abzubauen. Er wurde aufgefordert, während der Untersuchungen so entspannt wie möglich zu sein und jede Unannehmlichkeit mitzuteilen, um Muskelverspannungen und damit artefaktverursachende EMG Potentiale gering zu halten.

Um die Einstreuung von Muskelaktionspotentialen sowie myogenen Reflexantworten auszuschalten, wurde besonderes Augenmerk auf die mimische, die Nacken- und die Kaumuskulatur gelegt (Cracco und Bickford 1968). Während der SSEP- und AEP-Ableitungen sollten die Augen möglichst geschlossen und der Mund leicht geöffnet sein. Da die Entspannung durch einen während der Untersuchung auftretenden Harndrang gestört wird, wurde eine Blasenentleerung vor Untersuchungsbeginn empfohlen (Stöhr et al 1989). Einflüsse auf das SEP und den klinischen Befund sind von Barbituraten, Benzodiazepinen, Antiepileptika und weiteren Medikamenten bekannt (Riffel et. al. 1991 und 1994). Auf eine Sedierung zur besseren Muskelrelaxation wurde daher verzichtet. Das Durchführungsprinzip war für alle Untersuchungen gleich. Bei allen EP-Ableitungen wurde auf jeder Seite eine Messung (Sequenz) mit je einer Kontrollmessung durchgeführt. Das Ergebnis der ersten Sequenz musste in der Kontrollmessung reproduzierbar sein, um eine Reliabilität zu prüfen. Die evozierten Potentiale wurden mittels Oberflächenelektroden abgeleitet, um ein Infektionsrisiko und Schmerzen durch invasivere Nadelelektroden zu vermeiden. Zudem zeigte die Ableitung mit Oberflächenelektroden weniger Artefakte und somit bessere Ergebnisse als mit Nadelelektroden (Dal-Bianco et al. 1983). Zur Herstellung eines guten Kontaktes zwischen Haut und Elektrode, wurde die Haut mit Alkohol und Sandpaste abgerieben. Die Elektrode wurde anschließend mit einer selbsthaftenden Kontaktpaste aufgeklebt. Die Elektrodenplatzierung erfolgte in Anlehnung an das internationale 10-20 System für EEG-Ableitungen (Jasper 1958) (siehe Abbildung 6). Die Erdelektrode wurde zwischen Stimulations- und Ableitelektrode fixiert, um Reizartefakte zu verringern (Maurer et al. 1999).



**Abb. 6: Internationales 10-20-System der Elektrodenplatzierung.**  
(aus: Maurer und Eckert 1999)

**SSEP Stimulationsreiz**

Die Nerven wurden nacheinander beiderseits mit einer bipolaren Oberflächenelektrode (Aufsetzen längsparallel des Nervenverlaufs, Kathode proximal) mittels Rechteckimpulsen von 0,1-0,2 ms Dauer und einer Frequenz von 1-3 Hz stimuliert. Im Vorlaufmodus wurde die Reizschwelle ermittelt. Die Stromstärke wurde so gewählt, dass es zu einer sichtbaren, aber nicht schmerzhaften Zuckung des entsprechenden Muskels und somit zum Zucken von Großzehe bzw. Daumen kam. Beim Tibialis-SSEP wurden 300 Zyklen voreingestellt, während beim Medianus-SEP 200 Zyklen innerhalb einer Sequenz registriert wurden.

**Filtereinstellung**

Die Filter wurden wie folgt eingestellt:

	<u>untere</u>	<u>obere Grenzfrequenz</u>
Spinale SSEP	30-50 Hz	3000Hz
Kortikale SSEP	2-5 Hz	3000Hz

### **SSEP-Registrierung**

Die digitale SSEP-Registrierung, tibial und median, erfolgte über zwei Kanäle. Über den ersten Verstärkerkanal wurde ein kortikales, über den zweiten ein spinales Potential abgeleitet.

### **Tibialis-SSEP**

Bei der Tibialis-Ableitung wurde kortikal über Cz', 3 cm hinter Cz (Vertex), über dem Gyrus postcentralis (primäres sensibles kortikales Fußfeld) gegen eine frontopolare Referenzelektrode (Fpz) abgeleitet. Zur besseren Differenzierung peripherer und zentraler Leitungsverzögerungen wurde die Referenzelektrode für die spinale Ableitung (LWK5) am kontralateralen Beckenkamm angebracht (Maurer und Eckert 1999). Aufgrund der Erfahrungen von mehreren Autoren verursacht die Stimulation über dem N. tibialis in Höhe des Sprunggelenkes weniger Unannehmlichkeiten als in Höhe des Kniegelenkes und liefert verlässlichere Befunde (Jones und Small 1978, Stöhr et al. 1989). Es wurde mit einer Stromstärke zwischen 5 und 26 mA gereizt (Mittelwert rechts 15 mA  $\pm$  4,5; Mittelwert links 16 mA  $\pm$  4,4) (siehe 8.5.). Kortikal wurde ein w-förmiger Potentialkomplex mit einem zunächst positiven Potential nach 40 ms (P40), gefolgt von einem negativen nach 50 ms (N50) und als letztes ein markantes positives Potential nach 60 ms (P60) abgeleitet. Für die spinale Potentialdarstellung wurde über L1 ein negatives Potential nach 22 ms (N22) abgeleitet (Abbildung 3).

### **Medianus-SSEP**

Bei der Medianus-Stimulation wurde jeweils auf der kontralateralen Hemisphäre kortikal über dem primär sensiblen Handareal von dem Gyrus postcentralis (C3', C4') abgeleitet. Das System wurde zur Elimination der subkortikalen Potentiale frontal über die Elektrode Fz geerdet (Stöhr et al. 1989).

Die Stimulation des N. medianus erfolgte in Höhe des Handgelenks, da hierbei höhere Reizantworten als nach Reizung anderer Armnerven auftreten (Stöhr et al. 1989). Es wurde mit einer Stromstärke zwischen 5 und 12 mA gereizt (Mittelwert rechts 8 mA  $\pm$  2,2 mA; Mittelwert links 7 mA  $\pm$  2,4 mA) (siehe 8.5.). Bei Ableitung gegen eine frontomediane Referenzelektrode wurde ein v-förmiger kortikaler Potentialkomplex, bestehend aus einem negativen Gipfel nach 20 ms (N20), gefolgt von einem positiven Ausschlag bei 25 ms (P25), abgeleitet. Ein negatives Potential nach 13 ms (N13a) wurde spinal über der Vertebra prominens (HWK 7) abgeleitet (Abbildung.4).

## AEP

Die Hörschwelle liegt bei gesunden Versuchspersonen bei 4 Phon. Bei 1000 Hz sind dB-Werte und phon-Werte identisch (Zwicker 1982). In unserem Versuch wurde die Hörschwelle nach Otoskopie für die dargebotenen Klick-Reize individuell bestimmt. Bei geschlossenen Augen wurde der akustische Reiz über einen abgeschirmten Kopfhörer einseitig dargeboten, um eine Überschneidung der rechten und linken Hörbahn zu vermeiden. Das andere Ohr hörte ein Rauschen, um ein Mithören dieses Ohres zu vermeiden. Die Ableitung erfolgte am Mastoid der Reizseite mit Referenz am Vertex. Die Stimulation mit rechteckförmigen elektrischen Klick-Reizen wurde in einem Frequenzbereich von 500 bis 7000 Hz durchgeführt. Als Polarität des Reizes wurden alternierende Sog- und Druckimpulse gewählt. Die Reizintensität für das Rauschen des nicht abgeleiteten Ohres betrug 50 dbSL.

Mit dem Programm „FAEP click auto Re/Li“ wurde eine einkanalige Ableitung in vier Schritten durchgeführt. Nach Messung der ersten Sequenz einer Seite erfolgte automatisch die Umschaltung auf die folgende Kontrollsequenz mit Reizstart und Registrierung, damit der Patient entspannt weiter abgeleitet werden konnte. Der Seitenwechsel erfolgte automatisch. Eine Seite wurde mit 2000 Zyklen pro Sequenz stimuliert. Nach Ableitung wurden die wichtigsten fünf Absolut-Latenzen I-V manuell festgelegt sowie die kochleomesenzepitale Leitzeit I-V automatisch berechnet.

**Tabelle 5: Ableitorte evozierter Potentiale**

EP	Kortikale Ableitung	Referenz	Spinale Ableitung	Referenz	Erde	Analysezeit (ms)	Zyklen
Tibialis	Cz'	Fpz	LWK1	Beckenkamm kontralateral	US	100 – 200	300
Medianus	C3' / C4'	Fpz	HWK7	Fz	UA	100	200
AEP	A1 / A2	Cz			Fz		2000

UA = Unterarm

US = Unterschenkel

## 2.6. Datenerfassung und -verarbeitung

Die Ableitung der evozierten Potentiale erfolgte mittels eines transportablen EP-Gerätes NeuroScreenPlus (Hersteller Toennies), Artikel Nummer: 780917, Version 1.5, bestehend aus:

Tele-Panel (Fernbedienung), 15"VGA-Farbmonitor, Tastatur, AC-Verstärker, Tintenstrahldrucker, Neuro-Screen Plus-Basissystem mit folgenden Bestandteilen:

Computer	Pentium-PC/ 8MB RAM / Festplatte > 1GB
Graphikadapter	SVGA (800 x 600)
A/D-Wandler	8 Kanal mit 12 Bit Auflösung; Summenabtastrfrequenz 60 kHz
Software	Windows 95 / Toennies NeuroScreen plus 1.63
Netzversorgung	230 V / 50 – 60 Hz

Die Programme des Gerätes steuern die Reizapplikation, führen automatisch eine Impedanzmessung durch und registrieren die Ableitungen. Die Programme ermöglichen die Auswertung und Dokumentation sowie die Archivierung der Patientendaten.

### **2.7. Allgemeine Auswertung evozierter Potentiale**

Die wichtigsten Befunde evozierter Potentiale sind das Zeitintervall zwischen Reiz und Potential (Latenz) sowie dessen Größe (Amplitude). Weiterhin ist die Potentialform bedeutsam und wurde bei allen Ableitungen berücksichtigt.

Im Auswertebildschirm wurden die Markierungsvorrichtungen (Cursoren) manuell auf die jeweiligen Gipfel („peaks“) positioniert. Die Zwischengipfelzeiten („Interpeak-Latenzen“) wurden aus den Absolutlatenzen („peaks“) errechnet. Die Werte, die zwei (AEP) bzw. 2,5 Standardabweichungen (Tibialis- und Medianus-SSEP) oberhalb der Normwerte lagen, wurden als pathologisch verlängert gewertet (siehe 8.6.).

#### **Latenz**

Die Latenz wurde als Zeitintervall zwischen der Reizsetzung bis zum Erreichen des maximalen Wertes der jeweiligen Komponente bestimmt.

Die Latenzen der Tibialis- und Medianus-SSEP wurden im Vergleich zu publizierten Normwerten von Boor und Kollegen (1998) und Jörg (1993) nach Körpergröße ausgewertet (siehe 8.6.2.und 8.6.3.).

#### **Amplitude**

Amplituden repräsentieren die Größe eines Potentials. Aufgrund der starken intra- und interindividuellen Schwankungen wurde auf eine Amplitudenauswertung verzichtet (Maurer und Eckert 1999).

### **Potentialform**

Die typische w- und v-förmige Potentialform für Tibialis- bzw. Medianus-SSEP musste in Messung und Kontrollmessung reproduzierbar sein.

### **SSEP**

#### **Tibialis-SSEP**

Die Absolut-Latenzen P40 und N22 wurden für die rechte und linke Körperseite separat gemessen. Die spinokortikale Überleitungszeit N22-P40 wurde anschließend berechnet. Um einen Einfluss der DE auf die Tibialis- und Medianus-Latenzen beurteilen zu können, wurden die Patienten mit und ohne DE entsprechend gekennzeichnet und die Verteilung der Latenzen beider Gruppen in Abhängigkeit zur Körpergröße graphisch dargestellt. Die Latenzen wurden gegen die Körpergröße aufgetragen, da eine Körpergrößenabhängigkeit der Absolutlatenzen besteht (Maurer und Eckert 1999).

#### **Medianus-SSEP**

Analog zu den Tibialis-SSEP wurden die Absolut-Latenzen der N20 und N13 gemessen und im Anschluss die spinokortikale Überleitungszeit N13- N20 errechnet. Es wurden ausschließlich die Normwerte von Boor und Kollegen (1998) verwendet. Die weitere Auswertung erfolgte entsprechend jener der Tibialis-SSEP.

#### **Normwerte für Tibialis- und Medianus-SSEP**

Bei unserem Marfankollektiv, bei dem 53 % der Patienten über der 97. Körpergrößenperzentile liegen, ist eine Normierung nach Körpergröße entgegen der üblichen Altersnormierung sinnvoll. Es wurden die Normwerte von Boor und Mitarbeitern (1998) verwendet. Diese normierten Medianus-SSEP-Latenzen nach Alter und Körpergröße. Da die Normwerte für die Tibialis-SSEP-Latenzen nur altersnormiert dokumentiert waren, wurde die Körpergröße entsprechend der Medianus-Normwerte ergänzt. Als Tibialis-SSEP-Normwerte dienten ab einer Körpergröße von 171 cm die von Jörg (1993) beschriebenen, weil die von Boor und Kollegen publizierte Gruppe nur kleinere Patienten umfasst. Als pathologisch wurden Werte oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung definiert (Mamoli et al. 1985).

**AEP**

Da das Hörorgan bis zum 3. Lebensjahr weitgehend ausgebildet ist und der jüngste Patient 5 Jahre alt war, wurden die gemessenen Werte anhand der Referenzwerte für Erwachsene von Maurer und Mitarbeitern (1999) ausgewertet. Die nach oben ausgerichteten Wellen („vertexpositiv“) I, III, V wurden ausgewertet. Neben den Absolutlatenzen wurde die Leitzeit I-V bestimmt. Die Wellen VI bis VII wurden aufgrund mangelnder diagnostischer Bedeutung nicht berücksichtigt.

**2.8. Statistische Auswertung**

Das primäre Ziel dieser Untersuchung war eine Überprüfung, inwieweit die Zielgröße Latenz vom Vorhandensein einer DE abhängt. Da die Latenz bei einem Patienten insbesondere auch von seiner Körpergröße abhängt, wurde die Latenzzeit gegen die Körpergröße aufgetragen und die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Gruppe durch unterschiedlich gestaltete Koordinatenpunkte gekennzeichnet (siehe Abbildungen 8 bis 13). Da das Kollektiv der Patienten mit einer DE aus 5 Patienten bestand, wurde darauf verzichtet, die Ergebnisse auf Signifikanz zu überprüfen.

Um desweiteren zu untersuchen, ob die Latenzzeit direkt vom Vorliegen eines MFS oder der Einnahme von  $\beta$ -Blockern abhängt, wurde aufgrund der geringen Gruppenstärken (8 Patienten mit Verdacht auf MFS und 11 Patienten mit MFS, von denen insgesamt 12 Patienten  $\beta$ -Blocker einnahmen), das metrische Merkmal Latenz entlang des Medians für alle Patienten dichotomisiert (Graphiken nicht gezeigt). Dies erlaubte, die Latenzzeit beider Faktoren mittels einer Vierfeldertafel darzustellen. Aufgrund der Verteilung der Patienten auf diese Felder wurde auch hier darauf verzichtet, die Ergebnisse auf Signifikanz zu überprüfen.

### **3. Ergebnisse**

In der Studie wurden bei 19 Patienten SSEP des N. tibialis und medianus sowie akustisch evozierte Potentiale abgeleitet. Diese wurden nach oben genannten Kriterien ausgewertet. Retrospektiv wurden die Ergebnisse der MRT-Befundung erfasst und den Latenzen für die SSEP tibial und median gegenüber gestellt.

#### **3.1. Anamnese**

Das Patientenkollektiv wurde bereits charakterisiert (siehe 2.2.). Die Kopfumfänge waren bei 5 (26 %) Patienten, die Körpergröße bei 10 (53 %) Patienten oberhalb der 97. Percentile. Epilepsien (1 Rolandi, 1 generalisiert tonisch-klonisch) waren anamnestisch bei 2 Jungen beschrieben. Bei beiden Patienten bestand der Verdacht auf ein Marfan Syndrom. Beide besuchten Förderschulen. Eine familiäre Disposition für ein MFS bestand bei 4 Patienten. Bei 6 Patienten war diese aus verschiedenen Gründen fraglich, wie z.B. Aortenaneurysma und -ruptur bei Familienangehörigen zweiten Grades. Von allen Patienten wiesen 9 eine negative familiäre Disposition auf, wobei von den 11 Patienten mit gesichertem Marfan Syndrom 6 eine negative Familienanamnese aufwiesen.

##### **3.1.1. Ophthalmologischer Befund**

Für das MFS typische Veränderungen des Auges waren bei 14 (74 %) Patienten (10 Pat. mit MFS, 4 mit V.a. MFS) präsent. Eine Ektopia lentis, bzw. ein Zustand nach Ektopia lentis war bei 10 Patienten (53 %) vorhanden. Ein gesichertes Marfan Syndrom lag bei 11 (58 %) Patienten vor.

##### **3.1.2. Neurologische Untersuchung**

Mit Ausnahme von 3 Patienten war die Untersuchung der Hirnnerven unauffällig. Eine Patientin ohne DE zeigte eine unkoordinierte Augenmotilität. Eine andere Patientin mit DE zeigte einen eingeschränkten Geruchssinn bei Z.n. Nasenseptumhämatom-Op. Bei einem weiteren Patienten ohne DE bestand ein kongenitaler Nystagmus.

Mit Ausnahme von einer Patientin mit DE mit fehlendem Adduktoren-Sehnen-Reflex links, einem Patienten ohne DE mit Reflexzonenverbreiterung, einer Patientin ohne DE mit fehlendem Patellar-Sehnen-Reflex rechts, waren die Muskeleigenreflexe aller Patienten an Armen und Beinen seitengleich regelrecht. Ein Patient ohne DE zeigte einen grobschlägigen Intentionstremor. Die Sensibilität am Unterschenkel zeigte bei 6



Kindern (32 %) leichte unspezifische Seitendifferenzen (siehe 8.8.). Zwei von ihnen hatten eine DE. Ein Patient ohne DE hatte eine Hypästhesie des linken Beines nach schwerem Trauma. Der Tonus war mit Ausnahme von 2 Patienten mit leichtem muskulärem Hypertonus normal. Sie zeigten keine DE. Der übrige neurologische Befund war bei allen Patienten unauffällig.

### 3.2. Diagnostik der Duraektasien

Die mittels MRT befundeten DE beschränkten sich bei allen Patienten auf den lumbosakralen Bereich. Alle MRT-Aufnahmen waren für die Beurteilung ausreichend. Zu den Nebenfunden zählten sakrale laterale Meningozelen (2 Patienten), Schmorlknoten (2 Patienten), Skoliose (10 Patienten) und Kyphose (1 Patientin). Einen breiten Spinalkanal, der eine marfanspezifische Veränderung darstellt, zeigte ein Junge ohne DE (siehe 8.4.).

#### 3.2.1. Duraektasie und Marfan Syndrom

Insgesamt wiesen 5 (26 %) der 19 Patienten eine DE auf. Alle Patienten mit einer DE hatten ein gesichertes MFS. Von den 14 Patienten ohne DE (74 %) demonstrierten 6 (32 %) ein gesichertes und 8 (42 %) den Verdacht auf ein MFS (siehe Tabelle 6). Bei nur einer Patientin trug die DE-Diagnose als neurologisches Hauptkriterium zur Diagnose MFS bei.

**Tabelle 6: Die Präsenz des Marfan Syndroms (MFS) bei allen 19 Patienten mit und ohne Duraektasie**

Anzahl der Patienten	Marfan-Syndrom		Insgesamt
	gesichert	Verdacht	
ohne Duraektasie	6	8	14
mit Duraektasie	5	0	5
Insgesamt	11	8	19

#### 3.2.2. Duraektasien und Geschlechtsverteilung

Bezüglich der Geschlechtsverteilung war bei 2 der männlichen Personen und 3 der weiblichen Personen eine DE nachweisbar. Damit wiesen 50 % der Patientinnen und nur 15 % der männlichen Patienten eine DE auf. Somit zeigte sich bei allen Patientinnen mit Marfan Syndrom eine DE, hingegen nur bei 25 % der männlichen Patienten mit Marfan Syndrom (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Die Geschlechtsverteilung bei allen 19 Patienten mit und ohne Duraektasie

Anzahl der Patienten (%)	Geschlecht		Insgesamt
	männlich (m)	weiblich (w)	
ohne Duraektasie	11 (57)	3 (16)	14 (74)
mit Duraektasie	2 (10)	3 (16)	5 (26)
Insgesamt	13 (68)	6 (32)	19 (100)

### 3.2.3. Duraektasie-Symptome

Bei den von uns untersuchten Patienten, war bei zweien (11 %) anamnestisch ein lumbosakraler Rückenschmerz eruiert. Beide Patienten hatten keine DE. Einer von ihnen hatte einen Zustand nach Knochenmarkstransplantation nach C-ALL. Bei keinem Patienten war ein unerklärbarer Kopfschmerz, Radikulopathien oder Inkontinenz als mögliches Symptom einer DE anamnestisch zu erheben.

### 3.3. Evozierte Potentiale

Alle Potentiale ließen sich problemlos ableiten. Bei keinem Patienten zeigte sich ein Potentialverlust. Beispielhaft seien hier je ein Tibialis-, Medianus-SSEP und AEP von einem unserer Patienten aufgeführt (siehe Abbildung 7.1. - 7.3.).

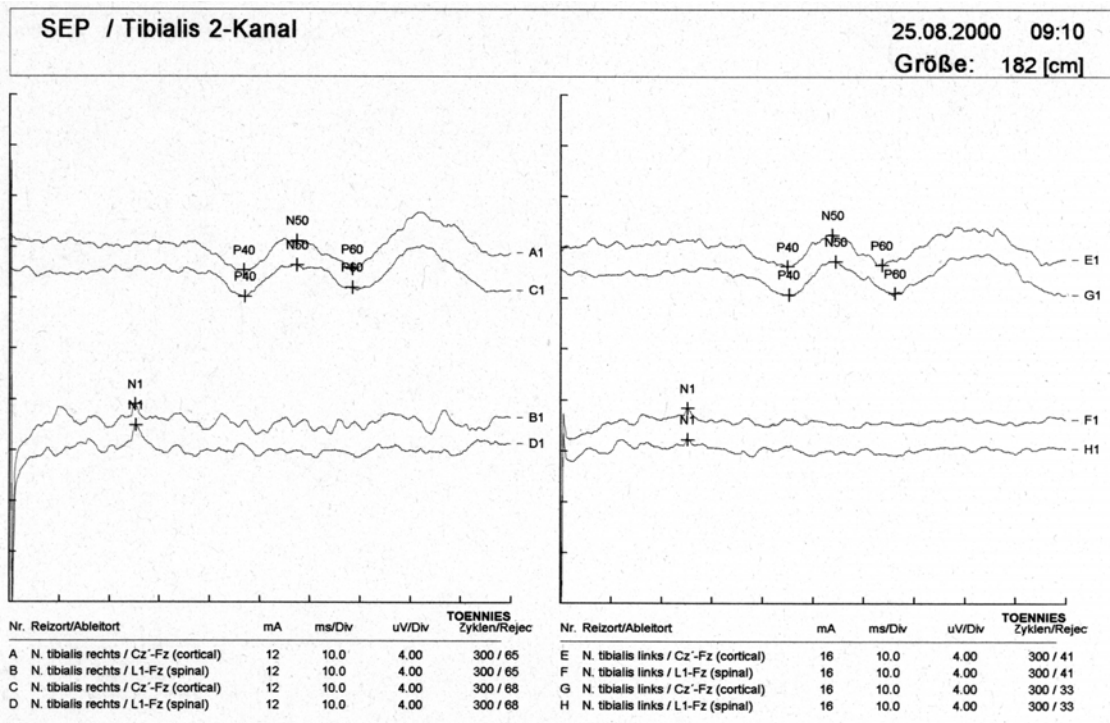


Abb. 7.1.: Regelrechte Tibialis-SSEP von Patient 7.

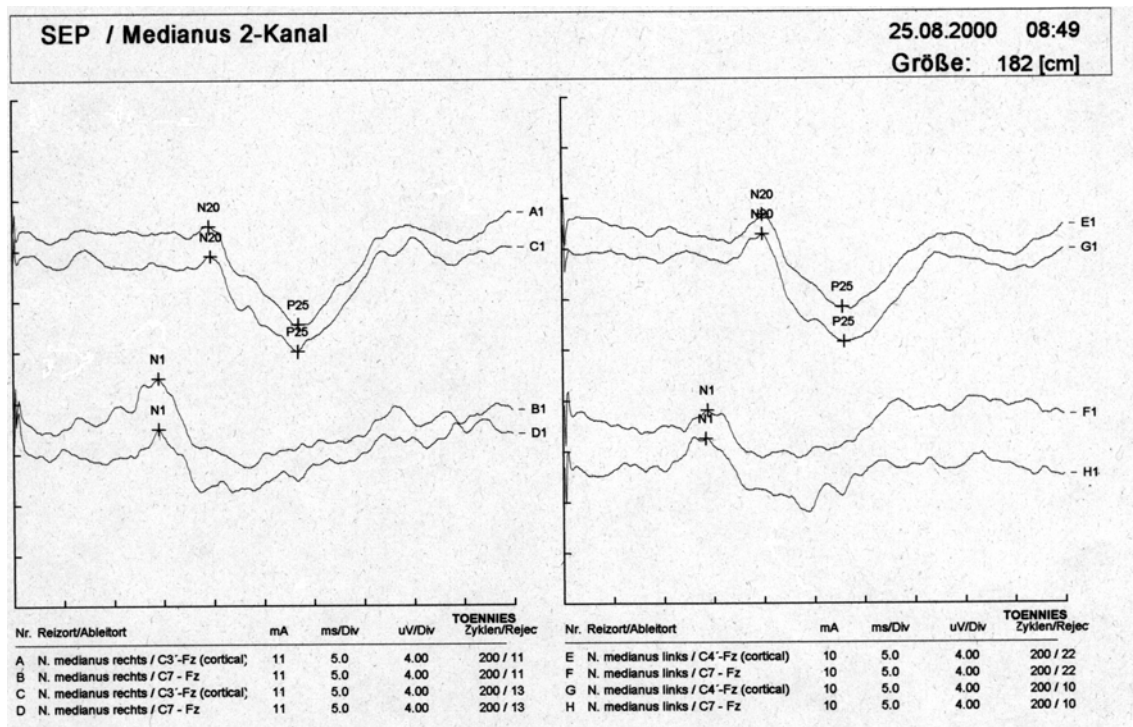


Abb. 7.2.: Regelrechte Medianus-SSEP von Patient 7.

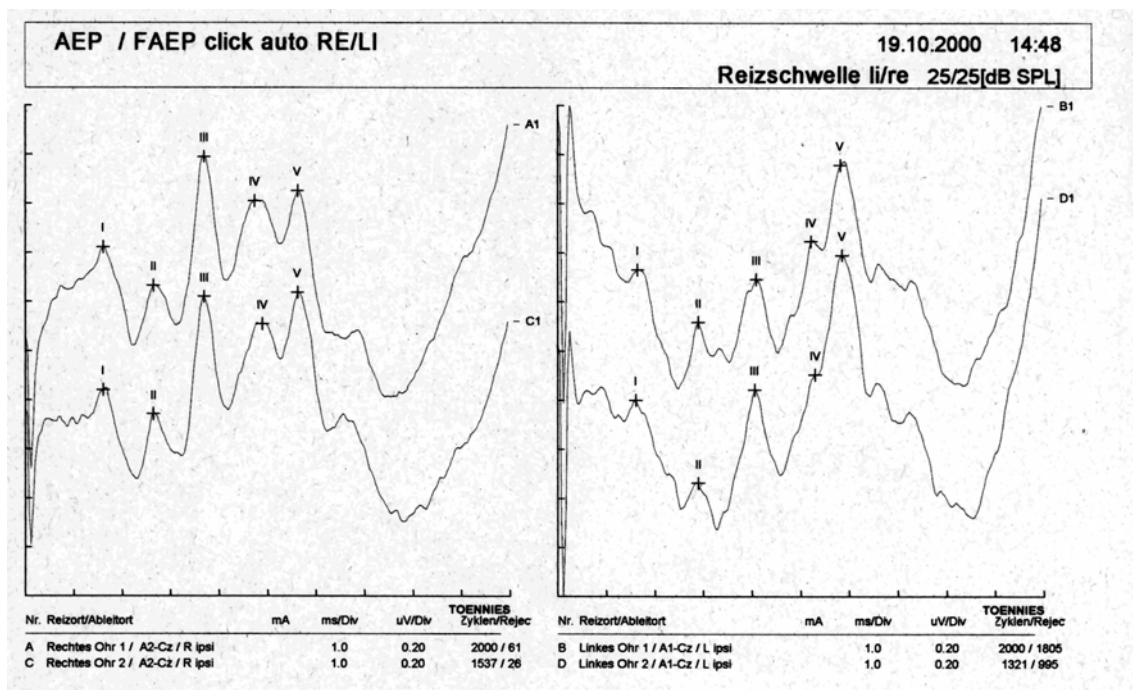


Abb. 7.3.: Regelrechte AEP von Patientin 16.

### 3.3.1. Individuelle pathologische SSEP-Befunde

Um einen Überblick über die Patienten mit pathologischen Latenzen zu gewinnen, werden diese hier kurz vorgestellt. Nach Vergleich zwischen verlängerten EP, neurologischem Befund (siehe 8.8.) und MRT-Befunden (siehe 8.4.) blieben die Ursachen für die pathologisch verlängerten Latenzen unklar. Bei folgenden Patienten

wurden einzelne pathologische Werte bei Ableitung der Tibialis- und / oder Medianus-SSEP gemessen (siehe 8.6.):

#### **Patient Nummer 1**

Die N22-P40-Latenz rechts lag bei diesem Patienten 0,8 ms oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. Eine **DE** konnte durch eine MRT-Untersuchung der Wirbelsäule **ausgeschlossen** werden. Der neurologische Untersuchungsbefund war unauffällig.

#### **Patient Nummer 2**

Die N13-N20 rechts war bei diesem Patienten pathologisch verlängert. Eine sakrale **DE** ließ sich in der MRT nachweisen. Anamnestisch war eine Fraktur der rechten Hand eruiert. Der neurologische Untersuchungsbefund war unauffällig.

#### **Patient Nummer 3**

Wie in der EP-Tabelle (siehe 8.6.) erkennbar lagen die N22-P40 links sowie die N20 links oberhalb des Normbereiches. Die MRT zeigte Signalinhomogenitäten im Bereich des thorakalen Liquorraumes, die in Abwesenheit eines Myelonödems und einer klinischen Symptomatik als Pulsationsartefakt gewertet wurden. Eine **DE** wurde somit **ausgeschlossen**. Der neurologische Befund war unauffällig.

#### **Patient Nummer 4**

Die N13 links lag mit 15,7 ms 0,8 ms oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. In der MRT wurden eine sakrale **DE** sowie zwei kleine Meningozelen auf Höhe von S1 diagnostiziert. Die Interpeak-Latenzen lagen bei diesem Patienten jedoch im Normbereich. Die neurologische Untersuchung war ohne pathologischen Befund. Anamnestisch ließ sich kein Trauma erheben.

#### **Patient Nummer 6**

Die N13 rechts war bei diesem Patienten pathologisch. Er zeigte **keine DE**. Sein MRT-Befund wies den Verdacht auf eine kleine Nervenwurzelzyste links auf Höhe von LWK 3 / 4 auf. Anamnestisch war ein lumbosakraler Rückenschmerz am Übergang von der BWS zur LWS zu erheben.

**Patientin Nummer 8**

Die Interpeak-Latenzen sowohl der Tibialis- als auch der Medianus-SSEP lagen bei normwertigen Absolut-Latenzen beidseits im pathologischen Bereich. Die Interpeak-Latenz N22-P40 war links deutlicher verlängert als rechts. Im Gegensatz hierzu erwies sich die N13-N20 rechts stärker pathologisch als auf der Gegenseite. Die Patientin zeigte **keine DE** in der MRT. Des weiteren zeigte sich die neurologische Untersuchung unauffällig.

**Patient Nummer 11**

Die N13 rechts lag mit 15 ms nur knapp oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. Die MRT zeigte einen **Normalbefund**. Die neurologische Untersuchung zeigte keine Auffälligkeiten.

**Patient Nummer 12**

Die Latenzen P40 und N22-P40 erwiesen sich auf der linken Seite als deutlich verlängert. Die P40 lag 4,6 ms, die N22-P40 lag 9 ms oberhalb des Normbereichs. Die Latenzen N13-N20 waren auf der linken Seite mit 7,2 ms mehr als auf der rechten Seite mit 6,8 ms pathologisch verlängert. Der Patient hatte **keine DE**. Bei diesem Patienten war anamnestisch ein schweres Trauma des linken Beines eruierbar. Der Patient wies eine Hypästhesie desselben Beines auf. Die Ursache bleibt unklar.

**Patient Nummer 13**

Die Tibialis-SSEPs waren für die P40 links und die N22-P40 beidseits pathologisch deutlich verlängert. Die Medianus-SSEPs lagen für die N20 rechts und die N13-N20 beidseits oberhalb der 2,5 fachen Standardabweichung. Der MRT-Befund zeigte **keine DE**. Bei dem Patienten besteht ein Mischbild aus MFS und kontrakturer Arachnodaktylie.

**Patient Nummer 14**

Die N13-N20 links lag leicht oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. Der MRT-Befund zeigte **keine DE**. Der Patient demonstrierte wie sein Bruder (13) ein Mischbild aus MFS und kontrakturer Arachnodaktylie.

**Patientin Nummer 15**

Die N22-P40 rechts lag 3,1 ms, die N22 links 0,2 ms über der 2,5-fachen Standardabweichung. In der MRT ließ sich eine lumbosakrale **DE** nachweisen. Eine Arachnoidalzyste rechts temporal war bei der Patientin vorbeschrieben.

**Patient Nummer 17**

Dieser Patient wies einen Zustand nach Knochenmarkstransplantation nach C-ALL auf. Er hatte bei gesichertem Marfan Syndrom **keine DE**. Anamnestisch war ein lumbosakraler Rückenschmerz zu eruieren. Die neurologische Untersuchung war unauffällig. Die N22-P40 rechts, N20 rechts sowie die N13-N20 beidseits, lagen oberhalb des Normbereichs.

**Patient Nummer 18**

Die N22 lag beidseits bei 19,4 ms mit 1,3 ms oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. In der MRT zeigte sich kaudal ein breiter Spinalkanal. Der MRT-Befund des Patienten zeigte **keine DE**. Der neurologische Untersuchungsbefund zeigte sich unauffällig.

**Patient Nummer 19**

Die N22-P40 links lag bei 23,6 ms mit 2,3 ms über der 2,5-fachen Standardabweichung. Eine **DE** konnte kernspintomographisch **ausgeschlossen** werden. Die neurologische Untersuchung zeigte einen grobschlägigen Intentionstremor, Ataxie und Dysmetrie. Zudem bestand ein Rolandi-Fokus.

**3.3.2. Absolut- und Interpeak-Latenzen bei Patienten *mit* und *ohne* Duraektasien**

Wie aus den Grafiken für die einzelnen Latenzen P40 bis N13-N20 (siehe Abbildung 8 – 13) ersichtlich, fand sich in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv kein Einfluss von DE auf die Absolut- und Interpeak-Latenzzeiten. Dies geht auch aus den jeweiligen Tabellen 6 – 9 hervor.

Da bekanntermaßen eine Größenabhängigkeit der Absolutlatenzen besteht, wurden diese gegen die Körpergröße aufgetragen (Maurer und Eckert 1999). Die Latenzen wurden für die rechte und linke Körperseite separat ausgewertet.

### 3.3.3. Pathologische Tibialis- und Medianus-SSEP-Latenzen

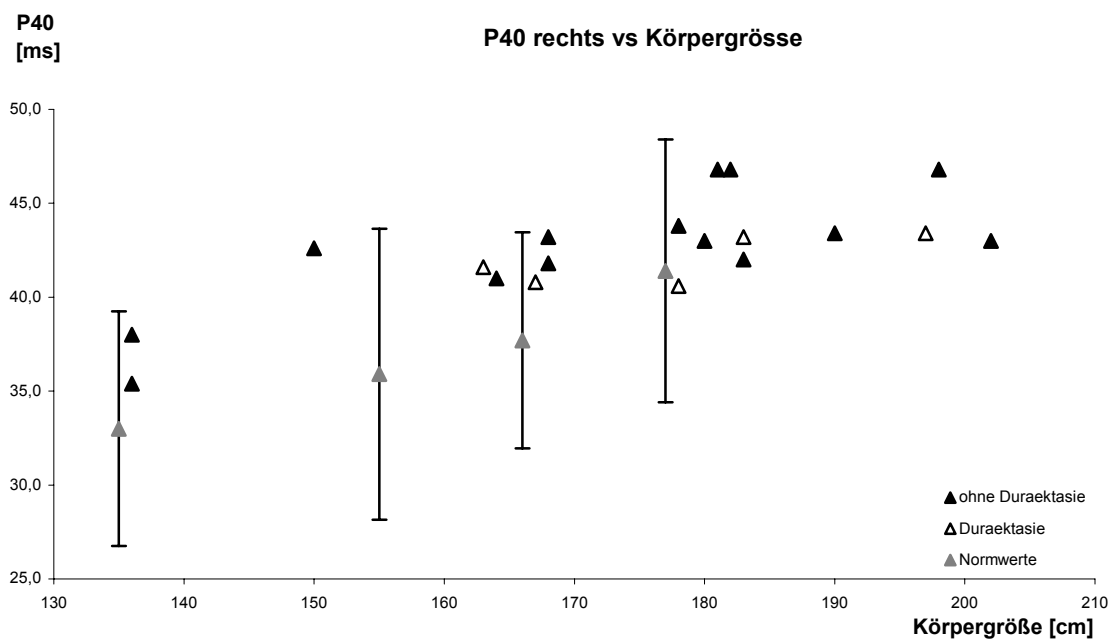
Tibialis- und Medianus-SSEP-Latenzen wurden, wie unter 2.4.4. beschrieben, abgeleitet.

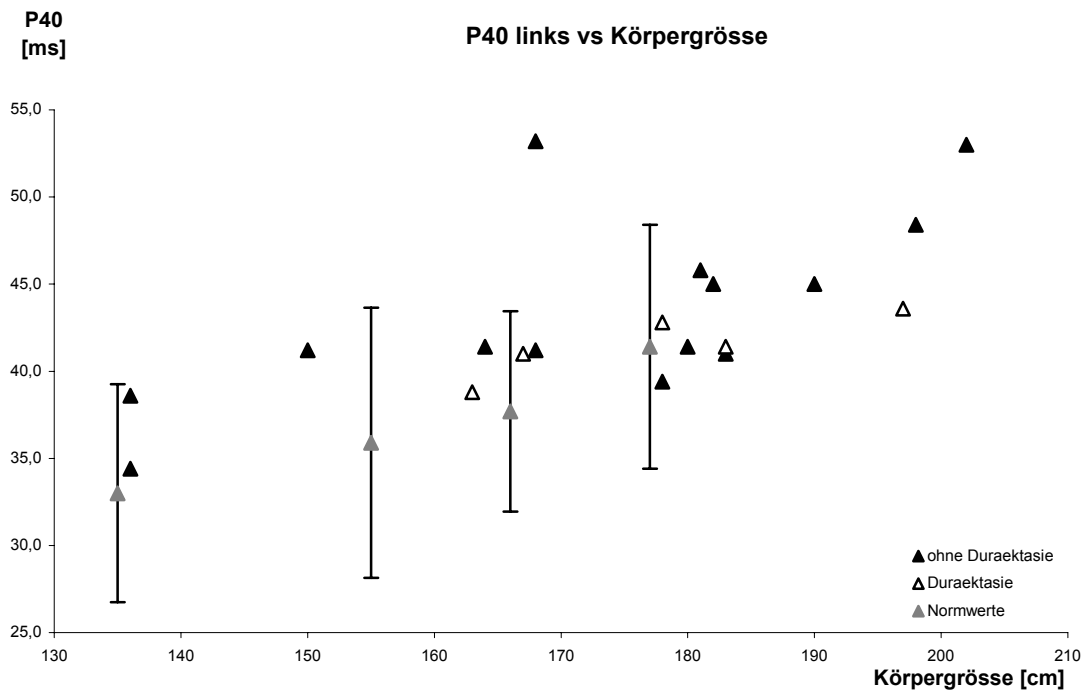
#### Tibialis-SSEP

Seitengetreunt wurden die Latenzen der P40, N22 und ihrer Differenz, die spino-kortikale Überleitungszeit, errechnet.

#### P40 rechts und links

Auf der rechten Seite lagen alle Latenzen im Normbereich (siehe Abbildung 8). Bezugnehmend auf die Grafiken der P40 links, lag diese bei 2 von 19 Patienten im pathologischen Bereich. Die Patienten zeigten keine DE.





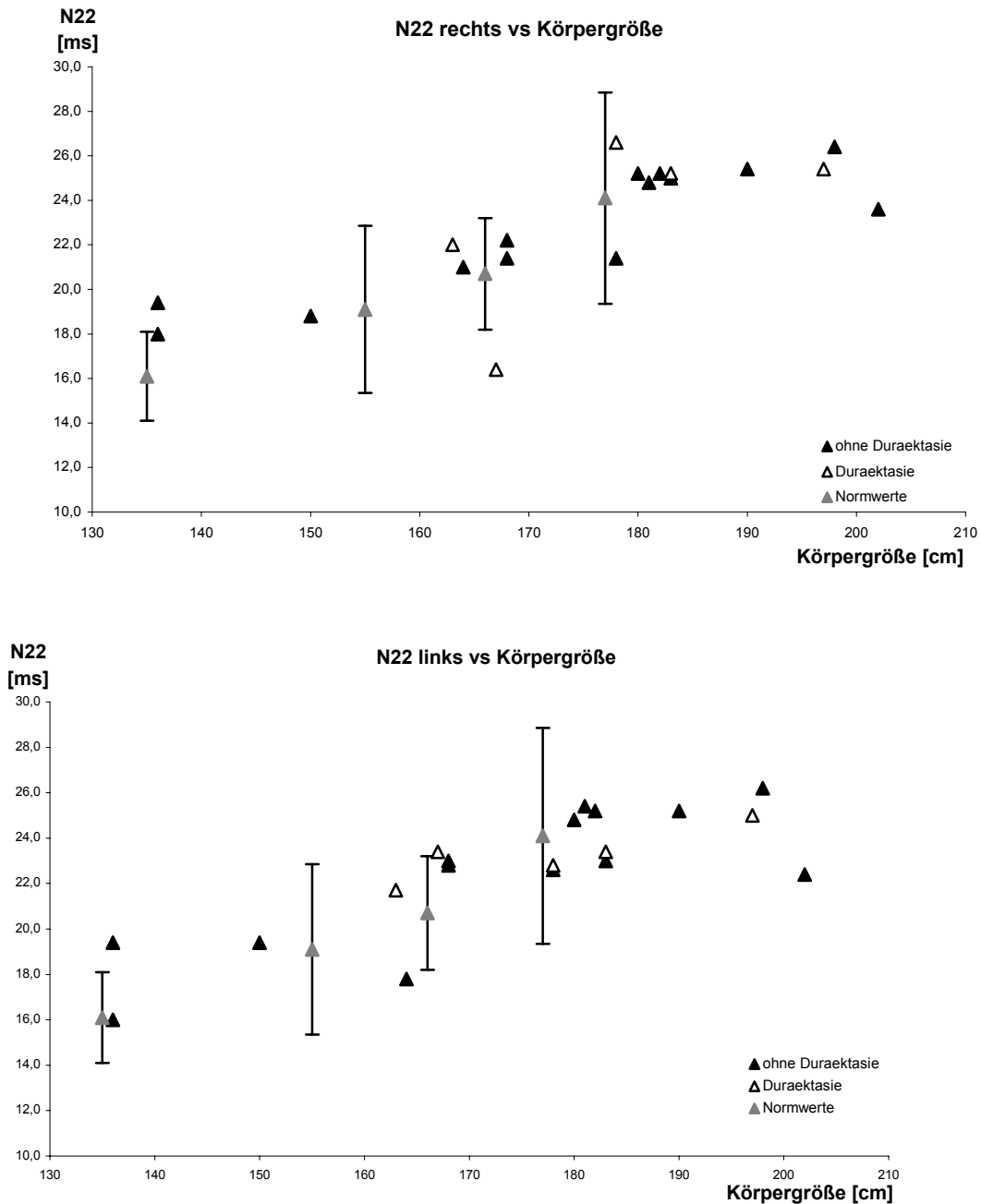
**Abb. 8: Seitengetrennte Verteilung der P40-Latenz (rechts und links) bei Marfan Patienten mit und ohne Duraektasie.**

Die Normwerte aus Arbeiten von Boor und Mitarbeitern (1998) und Jörg (1993) mit 2,5-facher Standardabweichung sind als Orientierung mit dargestellt.

### **N22 rechts und links**

Wie aus Abbildung 9 ersichtlich lag die N22-Latenz bei einem Patienten bilateral im pathologischen Bereich. In der MRT zeigte sich kaudal ein relativ weiter Spinalkanal ohne DE. Eine Patientin mit DE zeigte eine pathologisch verlängerte N22 links.





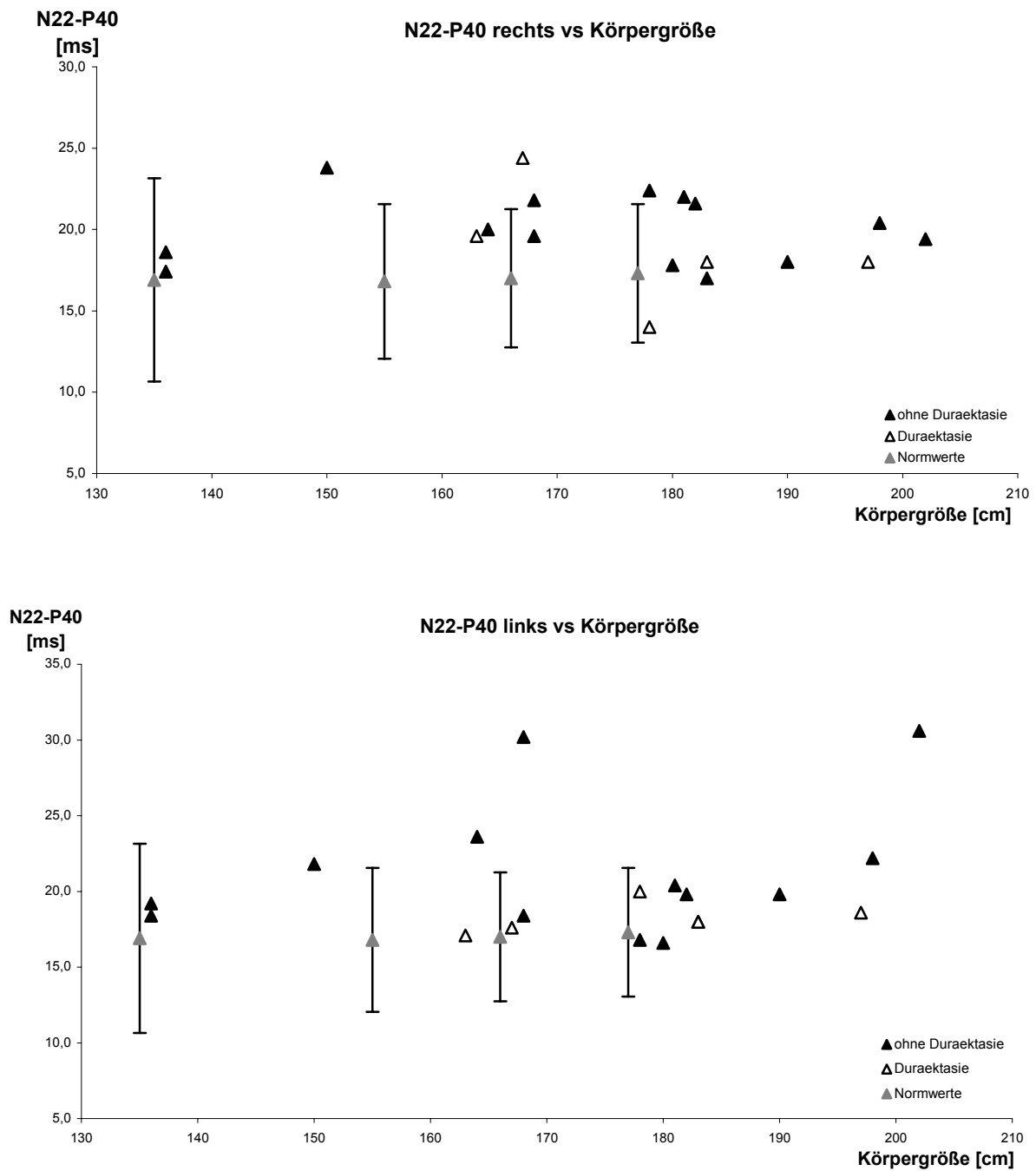
**Abb. 9: Seitengetrennte Verteilung der N22-Latenz (rechts und links) bei Marfan Patienten mit und ohne Duraektasie.**

Die Normwerte aus Arbeiten von Boor und Mitarbeitern (1998) und Jörg (1993) mit 2,5 -facher Standardabweichung sind als Orientierung mit dargestellt.

### N22-P40 rechts und links

Die N22-P40 repräsentiert die spinokorticale Überleitungszeit. Insgesamt lag bei 8 Patienten die N22-P40 oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. Allein für die rechte N22-P40 lagen 3 Patienten oberhalb des Normbereiches. Einer von ihnen ohne DE gab anamnestisch Rückenschmerzen an. Eine Patientin mit verlängerter Latenz wies eine DE auf. Unilateral links lagen ebenfalls 3 Patienten im pathologischen Bereich.

Keiner von ihnen hatte eine DE. Bilateral lagen 2 Patienten ohne DE oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung.



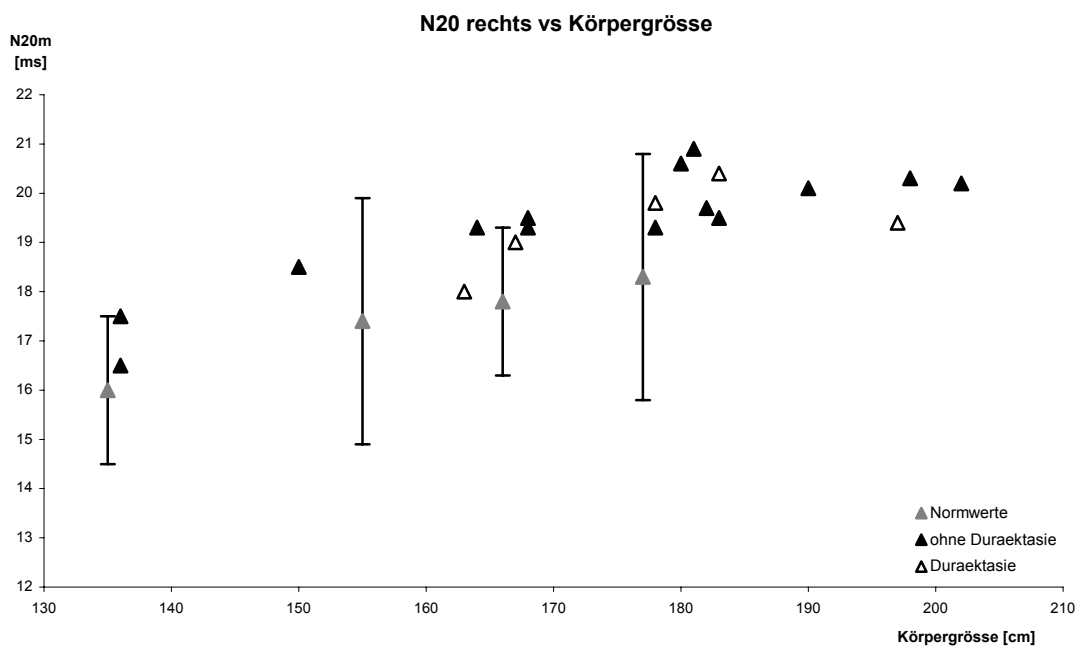
**Abb.10: Seitengetrennte Verteilung der N22-P40 Latenz (rechts und links) bei Marfan Patienten mit und ohne Duraektasie.**

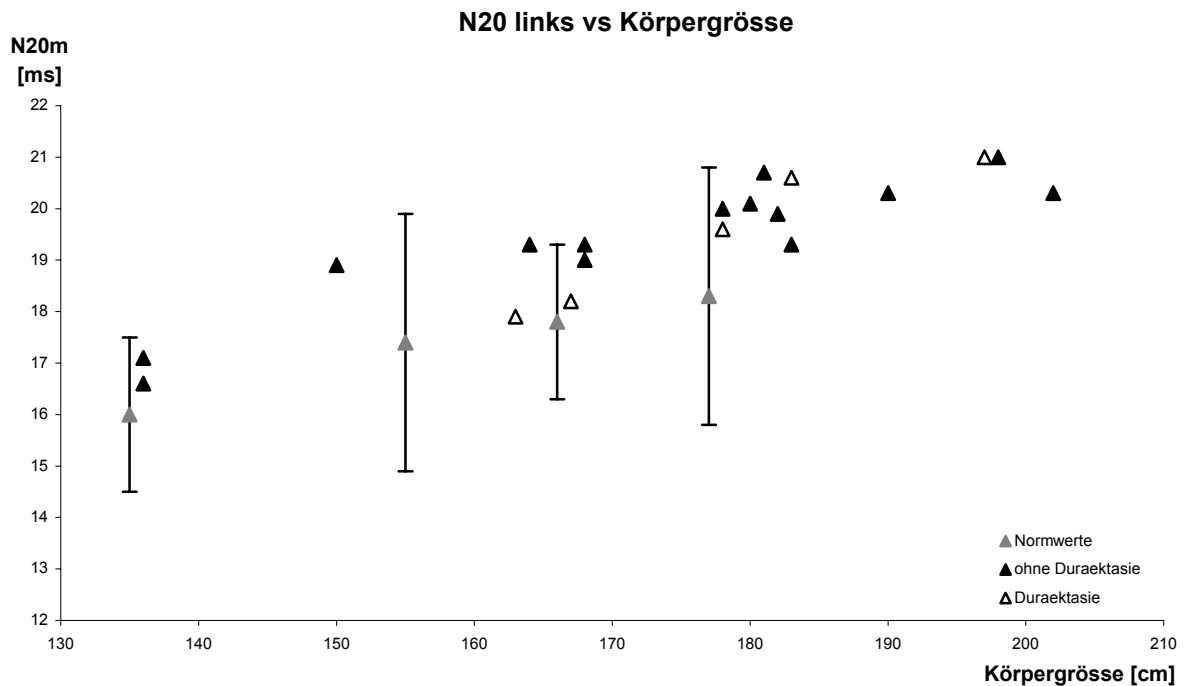
Die Normwerte aus Arbeiten von Boor und Mitarbeitern (1998) und Jörg (1993) mit 2,5 -facher Standardabweichung sind als Orientierung mit dargestellt.

## Medianus-SSEP

### N20 rechts und links

Insgesamt wiesen 4 Patienten eine unilaterale Latenzverzögerung oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung der N20 auf. Die N20-Latenz rechts war bei 2 Patienten pathologisch. Einer von ihnen zeigte eine DE. Die anderen beiden Patienten mit einer pathologisch verlängerten N20 links wiesen keine DE auf.



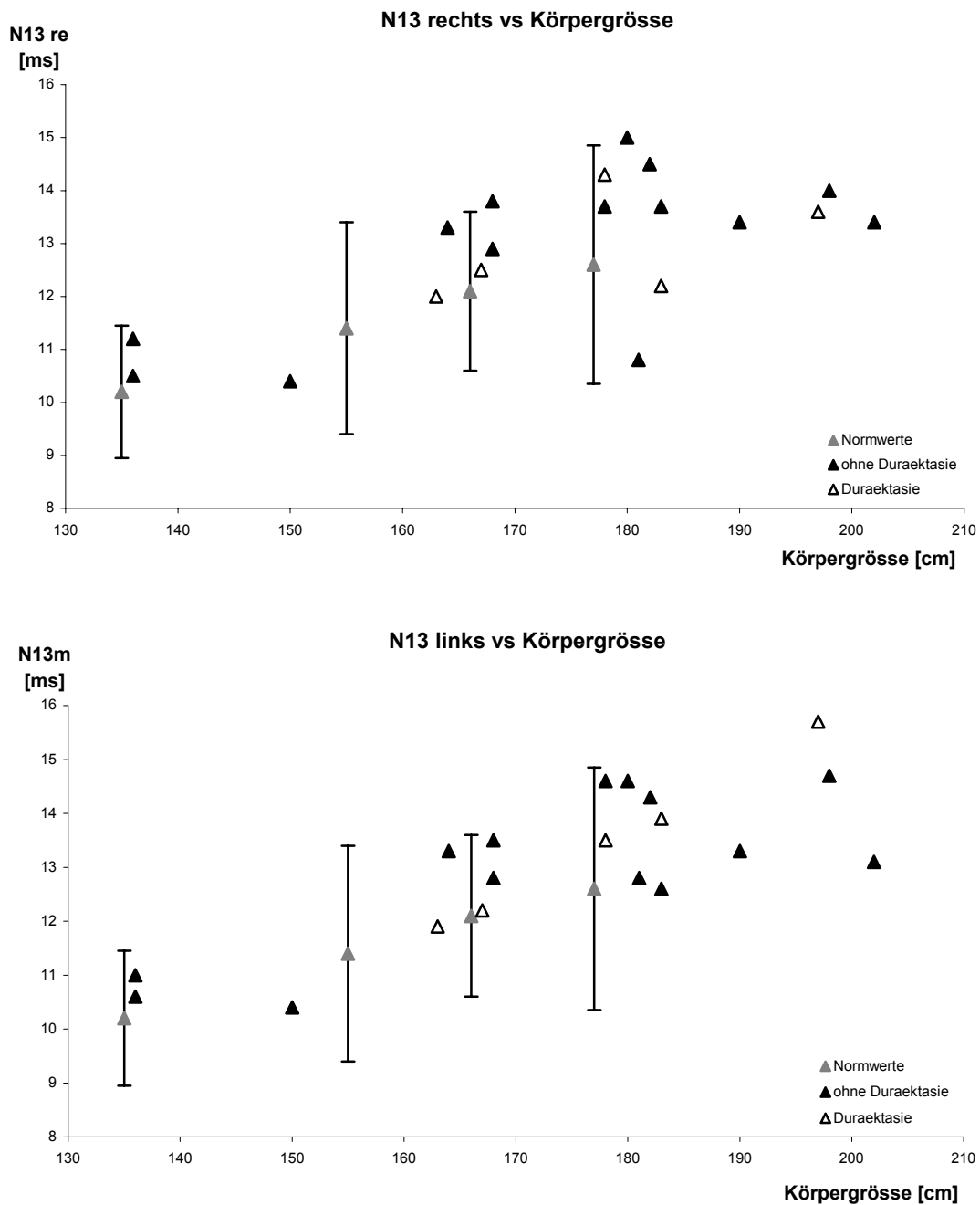


**Abb.11: Seitengetrennte Verteilung der N20 Latenz (rechts und links) bei Marfan Patienten mit und ohne Duraektasie.**

Die Normwerte aus Arbeiten von Boor und Mitarbeitern (1998) mit 2,5-facher Standardabweichung sind als Orientierung mit dargestellt.

### **N13 rechts und links**

3 Patienten lagen unilateral oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung. Rechts lag die N13-Latenz bei 2 Patienten ohne DE im pathologischen Bereich. Bei einem von ihnen war ein lumbosakraler Rückenschmerz zu erheben. Sein MRT-Befund wies den Verdacht auf eine kleine Nervenwurzelzyste auf Höhe von LWK 3 / 4 links auf. Sie erklärte die Latenzverlängerung nicht. Links lag die N13-Latenz bei einem Patienten mit DE im pathologischen Bereich.



**Abb.12: Seitengetrennte Verteilung der N13 Latenz (rechts und links) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.**

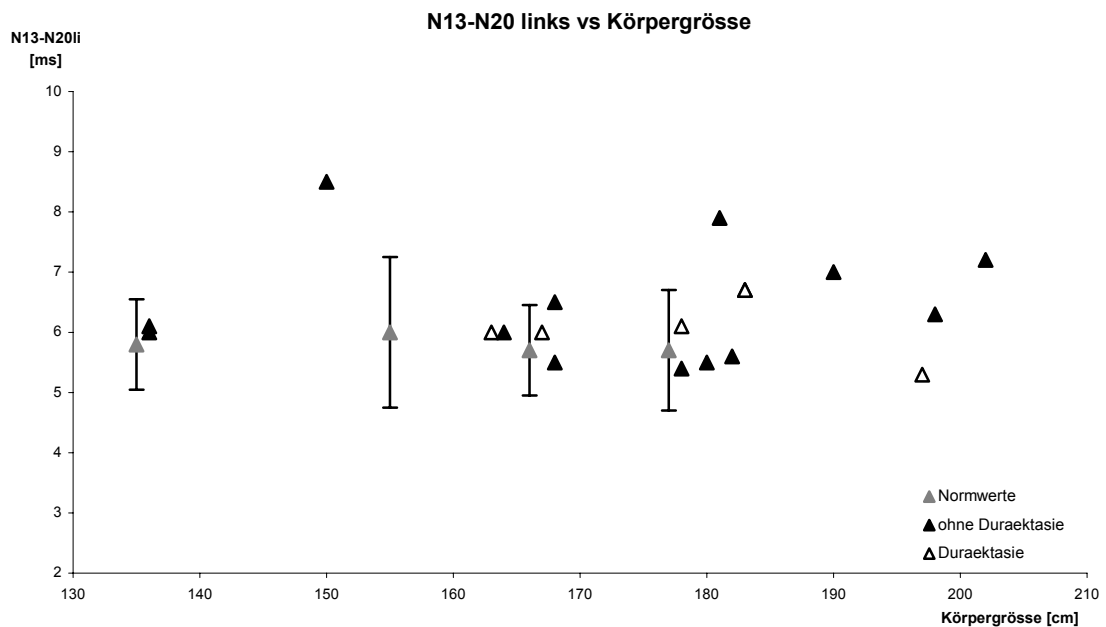
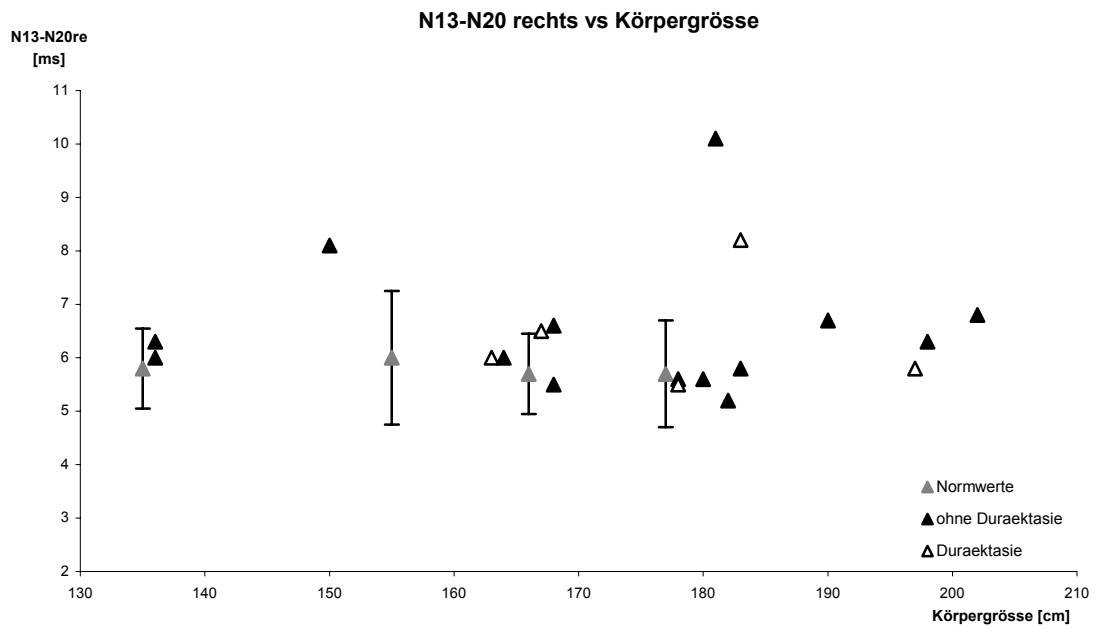
Die Normwerte aus Arbeiten von Boor und Mitarbeitern (1998) mit 2,5-facher Standardabweichung sind als Orientierung mit dargestellt.

### N13-N20 rechts und links

Bei insgesamt 6 Patienten beobachtete man pathologische N13-N20 Latenzen. Bei 4 Patienten lagen die verzögerten Latenzen bilateral. Keiner von ihnen wies eine DE auf. Die N13-N20 war bei zwei Patienten unilateral pathologisch. Einer von ihnen hatte eine DE. Insgesamt wiesen 13 von 19 Patienten eine normale zentrale Leitzeit auf. Drei von ihnen hatten eine DE (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Die Medianus Interpeak-Latenz (N13-N20) bei allen 19 Patienten mit und ohne Duraektasie**

Anzahl der Patienten	Latenz (N13-N20)		Insgesamt
	pathologisch	normal	
ohne Duraektasie	4	10	14
mit Duraektasie	2	3	5
Insgesamt	6	13	19



**Abb.13: Seitengetrennte Verteilung der N13-N20 Latenz (rechts und links) bei Marfan Patienten mit und ohne Duraektasie.**

Die Normwerte aus Arbeiten von Boor und Mitarbeitern (1998) mit 2,5 -facher Standardabweichung sind als Orientierung mit dargestellt.

In der von uns untersuchten Gruppe ließ sich ein Zusammenhang zwischen den Absolut-Latenzen und der Körpergröße darstellen. Die Interpeak-Latenzen wiesen keine Abhängigkeit von der Körpergröße auf (siehe Abb.10 und 13). Zwischen der MRT-Diagnose DE und der Präsenz pathologischer SSEP-Latenzen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (siehe Abb. 8 - 13). Bei keinem der Patienten gab es einen Verlust von abgeleiteten Potentialen. Die Potentialformen waren bei allen Patienten gut reproduzierbar.

Da der hohe Anteil an pathologischen Latenzen sich nicht durch die DE erklären ließ, stellte sich die Frage, ob die pathologischen Latenzen durch andere Einflussfaktoren zu erklären sind. Daraufhin untersuchten wir den Zusammenhang zwischen  $\beta$ -Blocker-Therapie (12 Patienten, siehe Tabelle 9) und pathologischen Latenzen (Graphiken hier nicht gezeigt). Ein Zusammenhang konnte hier ebenfalls nicht aufgezeigt werden.

**Tabelle 9: Die  $\beta$ -Blocker Therapie bei allen Patienten mit und ohne Duraektasie**

Anzahl der Patienten	Einnahme von $\beta$ -Blockern		Insgesamt
	nein	ja	
ohne Duraektasie	5	9	14
mit Duraektasie	2	3	5
Insgesamt	7	12	19

#### 3.3.4. AEP

Der Mittelwert der Hörschwelle rechts betrug 29 dB (SA 3,4), für die linke Seite 31 dB (SA 4,2) (siehe 8.5.). Bei 13 Patienten genügte eine Reizintensität von 70 dBSL, um die AEP abzuleiten. Bei 6 Patienten musste oberhalb von 70 dBSL stimuliert werden, um verwertbare AEP zu generieren. Aufgrund mangelnder Kooperation konnten die Daten eines Patienten nicht ausgewertet werden. Ein AEP-Normalbefund war bei 16 von 18 Patienten abzuleiten. Ein pathologischer Befund wurde bei 2 Patienten beobachtet. Ursächlich bestand hier eine Schalleitungsschwerhörigkeit.

## 4. Diskussion

### 4.1. Einleitung

Nach dem bisherigen Forschungsstand liegen weder Daten über SSEP bei Patienten mit MFS, noch SSEP-Daten bei Patienten mit DE vor. Durch Nutzung der MRT-Information wurde in dieser Studie die Beziehung von DE auf Höhe des Spinalkanals und deren Einflussnahme auf SSEP tibial und median untersucht. Hier interessierte insbesondere, ob sich die SSEP-Latenzen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit hochgradigem Verdacht auf und gesichertem MFS mit und ohne DE voneinander unterscheiden. DE wurden des weiteren hinsichtlich ihrer Assoziation mit neurologischen Symptomen und ihrer Prävalenz bei unseren Patienten im Vergleich zu bereits publizierten Prävalenzen untersucht.

Für die von uns untersuchten Patienten existierte kein ideales Normkollektiv. Die Ursache hierfür basiert auf der einzigartigen Physiognomie der Marfan Patienten, wie z.B. Hochwuchs. Zu berücksichtigen ist zusätzlich die FBN1 Mutation. Da das Fibrillin ubiquitär im Körper vorkommt, ist anzunehmen, dass diese Mutation das Nervengewebe nicht unbeeinflusst lässt. Mit Ausnahme einer mit dem Marfan Syndrom selten assoziierten Epilepsie (Chu 1983) sowie den beschriebenen DE, existieren kaum Daten über die Besonderheiten des Nervensystems bei Marfan Patienten.

Da die untersuchten Patienten zu groß und zu jung für das verglichene Normkollektiv sind, sind die publizierten Normwerte nur mit gewissen Einschränkungen verwendbar. Eine ideale Kontrollgruppe wäre durch Patienten repräsentiert worden, die eine gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung sowie eine ähnliche Physiognomie und ethnischen Hintergrund aufgewiesen hätte. Leider existiert keine ideale Kontrollgruppe. Sie hätte im Optimalfall von demselben Untersucher an demselben Gerät abgeleitet werden müssen.

Das Normkollektiv für die Medianus-SSEP setzte sich aus 55 Kindern zwischen 4 und 15 Jahren sowie 18 jungen Erwachsenen zwischen 18 und 29 Jahren zusammen. Die Geschlechtsverteilung war mit 31 Mädchen und 24 Jungen im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben. 34 Kinder waren gesund. 21 Kinder wiesen eine psychogene Erkrankung auf. Das Erwachsenen-Normkollektiv für Medianus- und Tibialis-SSEP war gesund (Boor et al. 1998b, Jörg 1993).

Das Tibialis-SSEP-Normkollektiv bestand aus 47 Kindern zwischen 4-15 Jahren. Die Geschlechtsverteilung war mit 26 Mädchen und 21 Jungen relativ ausgeglichen. 34



Personen des Normkollektivs waren gesund, 13 wiesen eine psychogene Erkrankung auf (Boor et al. 1998a). Bisher wurde in keiner der publizierten Studien eine ethnische Zugehörigkeit des Normkollektivs beschrieben.

Folgende Fragen wurden von uns untersucht:

- Ist die Prävalenz der DE bei unseren Patienten so hoch wie bereits publiziert ?
- Sind DE mit neurologischen Symptomen assoziiert ?
- Unterscheiden sich die SSEP-Latenzen von Kindern und jungen Erwachsenen mit MFS ohne DE von denen mit DE ? Nehmen DE Einfluss auf SSEP ?
- Inwiefern differieren die SSEP-Latenzen der untersuchten Marfan Patienten von denen publizierter Normwerte ?

#### **4.2. Prävalenz von Duraektasien im Patientenkollektiv**

Die Prävalenz für DE in unserem Patientenkollektiv mit Verdacht auf und gesichertem MFS lag bei 26 %. Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit gesichertem MFS (insgesamt 11) wie in bisher publizierten Studien üblich, lag die Prävalenz der DE bei 45 % (5 von 11). Beide DE-Prävalenzen repräsentieren den bisher niedrigsten Wert im Vergleich zu bisher publizierten DE-Prävalenzen, die üblicherweise zwischen 60-92 % lagen (Pyeritz et al. 1986, Pyeritz et al. 1988, Fattori et al. 1999).

Unsere Patientinnen wiesen zu 50 % eine DE auf. Die Prävalenz lag somit deutlich höher als die unserer männlichen Patienten (15 %). Es existieren bisher keine Daten hinsichtlich der Geschlechtsverteilung von DE. Es wäre interessant, in einer fortführenden Studie zu untersuchen, ob eine erhöhte Prävalenz von DE beim weiblichen Geschlecht bestätigt werden kann.

Die bei unseren Patienten diagnostizierten DE waren ausnahmslos lumbosakral lokalisiert. Diese Prädilektionsstelle ist kongruent mit den bisher publizierten DE-Lokalisationen (Strand und Eisenberg 1971, Fishman et al. 1983, Pyeritz et al. 1986, Pyeritz et al. 1988, Stern 1988, Raftopoulos et al. 1993, Sonier et al. 1993, Schneider et al. 1993). Sie stützt die Hypothese, dass die Entwicklung der DE bei Patienten mit MFS durch den hydrostatischen Liquordruck beeinflusst wird (Stern et al. 1988).

Ein weiterer Grund für die niedrige Prävalenz von DE in unserem Patientenkollektiv könnten die relativ „weichen“ radiologischen Diagnosekriterien von Fattori und Kollegen (1999) darstellen. Diese räumen der radiologischen Befundung einen großen Ermessensspielraum ein.

Insbesondere das Fehlen von epiduralem Fett ist aufgrund des hohen Vorkommens in der Normalbevölkerung (Dr. med. Habermann, persönliche Mitteilung) als ein unspezifisches Diagnosekriterium zu werten. Vor diesem Hintergrund ist der unauffällige Duralbefund in der Kontrollgruppe von Fattori kritisch zu bewerten. Bei den wenig stringenten Kriterien wäre eine Zweitbefundung objektiver gewesen. Aus organisatorischen Gründen stand kein zweiter Radiologe, der keine Kenntnis radiologischer und klinischer Vorbefunde besaß, zur Verfügung. Es wurden dennoch die Kriterien von Fattori und Mitarbeitern (1999) gewählt, da diese die bisher einzigen DE-Kriterien für Kinder publizierten. Von den 12 untersuchten Patienten, die unter 18 Jahre alt waren, wiesen 11 eine DE auf. Die Prävalenz von 92 % und damit die höchste, die bisher publiziert wurde, war für Kinder und Erwachsene gleich. In anderen Studien wurde versucht, radiologisch objektive Kriterien zu erstellen (Villiers et al. 1999, Ahn et al. 2000b und 2001, Oosterhof et al. 2001, siehe auch Tabelle 2). Die Autoren verwandten im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv Erwachsenenkollektive mit einem Durchschnittsalter von 30,9 Jahren (Oosterhof et al. 2001), 32 Jahren (Villiers et al. 1999), 38,9 Jahren (Ahn et al. 2000); sie fanden eine Prävalenz von 63 %, 70 % bzw. 60 % (siehe Tabelle 2).

Die von Fattori und Mitarbeitern definierte Gradeinteilung einer DE auf dem Boden der epiduralen Fettgewebsverteilung erschien uns aus oben bereits genannten Gründen (Fehlen epiduralen Fetts in der Normalbevölkerung) als nicht sinnvoll. Wir differenzierten daher nur zwischen Präsenz und Fehlen von DE und verzichteten auf eine Gradeinteilung.

Die quantitativen Kriterien wurden in unserer Patientengruppe nicht angewandt, da der Spinalkanal sich midsagittal bis zum vierten, interpediculär bis zum zehnten Lebensjahr verändert (Papp et al. 1994).

#### **4.3. Duraektasie-Symptome in unserem Patientenkollektiv**

Die bisher veröffentlichten Studien zur Symptomatik von DE weisen sehr variable Ergebnisse auf. Zusammenfassend wurden Rückenschmerzen (39,8 %), Kopfschmerzen (30,6 %) und Radikulopathien (22 %) als die häufigsten Symptome der DE beschrieben (Nallamshetty et al. 2002). Die Prävalenz von Rückenschmerzen schwankt hierbei zwischen 0 % und 65 % (13 von 20 Patienten, Pyeritz et al. 1988, Ahn et al. 2000a).

Bei zwei (11 %) der 19 von uns untersuchten Patienten war anamnestisch ein lumbosakraler Rückenschmerz eruierbar. Sie wiesen keine DE auf. Kopfschmerzen als mögliches Symptom einer DE (Verstärkung des Kopfschmerzes im Stehen und

Besserung im Liegen), Radikulopathien sowie Inkontinenz waren bei keinem unserer Patienten zu erheben. Alle Patienten mit DE hatten keine Rückenschmerzen.

Eine systematische Untersuchung der Assoziation von Rückenschmerzen und DE wurde von Ahn und Kollegen (2000a) durchgeführt. Marfan-Patienten mit Rückenschmerzen wiesen zu 76 % eine DE auf. Eine hinsichtlich Alter und Geschlecht entsprechende Marfan-Patienten Gruppe ohne Rückenschmerzen wies zu 41 % eine DE auf. Die Präsenz der DE ist folglich bei Marfan-Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rückenschmerzen assoziiert. DE gehen jedoch nicht notwendigerweise mit Rückenschmerzen einher. Aus der Studie von Ahn und Kollegen (2000a) zeigte keiner der drei Patienten mit Spina bifida und DE Rückenschmerzen oder andere neurologische Symptome. Dies führte zur Vermutung, dass der durch die Spina bifida vergrößerte Expansionsraum der Dura die Schmerzsymptomatik verhindert. Das Alter der von Ahn (2000a) untersuchten Marfan-Patienten betrug 30 bis 50 Jahre (Mittelwert 39 Jahre, Standardabweichung 3 Jahre). Das Alter unserer Patienten mit gesichertem MFS lag bei 6 bis 20,5 Jahren (Mittelwert 14,37 Jahre, Standardabweichung 3,83 Jahre). Degenerative Veränderungen spielten in dem älteren Patientenkollektiv von Ahn und Mitarbeitern (2000a) sicherlich eine bedeutende Rolle als Ursache für die Rückenschmerzen. Kyphoskoliose und Spondylolisthesis gehören zu Marfan spezifischen Veränderungen der Wirbelsäule, die eine weitere Ursache für Rückenschmerzen darstellen können. Ein mehrjähriges „Follow up“ der von uns untersuchten Patientengruppe hinsichtlich der Ausprägung von DE und dem Auftreten von neurologischen Symptomen könnte helfen, die Altersabhängigkeit dieser Merkmale bei Marfan-Patienten zu verstehen. Es ist wahrscheinlich, dass sie ähnlich den kardiovaskulären Manifestationen des MFS eine Altersprogredienz aufweisen.

Keiner unserer Patienten wies eine mit einer DE in Korrelation zu verstehende neurologische Symptomatik auf (siehe 8.8.). In der Studie von Ahn und Kollegen (2000a) zeigte ebenfalls keiner der Patienten ein neurologisches Defizit. Damit unterscheiden sich seine und unsere Ergebnisse deutlich von zuvor publizierten Studien in denen DE bei Patienten mit MFS mit einem neurologischen Defizit assoziiert waren (Pyeritz et al 1988, Stern 1988).

Aufgrund der Zusammensetzung der uns zur Verfügung stehenden Patientengruppe bleiben die zu verallgemeinernden Aussagen aus den hier erzielten Ergebnissen eingeschränkt. Im Vergleich zu den bisher genannten Studien erfüllten 7 der von uns untersuchten Patienten nicht die erforderlichen Kriterien für die Diagnose eines

gesicherten MFS. Der Anteil aller Kinder, bei denen die Diagnose eines MFS zunächst nicht gestellt werden kann, wird mit 30 % angegeben (Dietz et al. 1991). Bei einem Großteil der Patienten mit Verdacht auf MFS ist anzunehmen, dass der Verdacht aufgrund weiterer Kriterienerfüllung im weiteren Verlauf bestätigt werden kann. Kritisch anzumerken ist ferner, dass das von uns untersuchte Merkmal DE innerhalb unserer Patientengruppe nicht gleichmäßig verteilt war. Bei 14 Patienten ohne und 5 Patienten mit DE wäre ein höherer Anteil an Patienten mit DE sinnvoll gewesen, um eine allgemeingültigere Aussage treffen zu können. Zu berücksichtigen ist des Weiteren, dass die untersuchten Gruppen nicht die gleiche Geschlechts- und Altersverteilung aufwiesen.

Die anamnestisch erhobenen DE-Symptome sind bei Kindern der untersuchten Altersgruppe nicht als ganz zuverlässig zu werten.

#### **4.4. Beeinflusst die Präsenz von Duraektasien die SSEP ?**

Da DE teilweise schwere neurologische Symptome hervorrufen können, sollte deren Einfluss auf die SSEP als sehr sensitive Methode für die Früherkennung neurologischer Störungen in unserer Studie untersucht werden. Eine Gegenüberstellung der durch MRT-Bilder gesicherten Diagnose der DE und der SSEP-Latenzen diene als Grundlage für die Auswertung.

Wie aus den Grafiken für die einzelnen Latenzen (Abbildungen 8 - 13) ersichtlich, unterschieden sich die Patienten mit und ohne DE hinsichtlich ihrer Latenzen der Tibialis- und Medianus-SSEP nicht. Sowohl die pathologischen als auch die nicht pathologischen Absolut- und Interpeak-Latenzen waren bei Patienten mit und ohne DE gleichmäßig verteilt. Bei keinem der Patienten kam es zu einem Verlust abgeleiteter Latenzen, wie z.B. bei der Syringomyelie (Jabbari et al. 1990). Zwischen der MRT-Diagnose DE und der Präsenz pathologischer SSEP-Latenzen konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Da unsere Patienten größtenteils asymptomatisch waren, war dieses Ergebnis zu erwarten. Von großer Bedeutung wäre es somit, SSEP bei symptomatischen Patienten mit DE abzuleiten. Hierfür würde sich ein von Ahn und Kollegen (2000) untersuchtes Marfan-Patientenkollektiv eignen, in dem die Autoren Marfan-Patienten mit und ohne DE hinsichtlich des Symptoms Rückenschmerzen einteilten. Da bisher weder Studien über SSEP bei Marfan Patienten noch Untersuchungen über den Zusammenhang MRT-diagnostizierter DE und bei diesen Patienten abgeleitete SSEP existieren, wären weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv hilfreich, um diese Ergebnisse zu ergänzen.

#### **4.5. Pathologische SSEP bei MFS-Patienten mit und ohne DE im Vergleich zu publizierten Normwerten**

Wie bereits einleitend beschrieben, war es infolge einer fehlenden adäquaten Normgruppe schwierig, Latenzen als „pathologisch“ und „nicht pathologisch“ zu definieren. Die überwiegende Anzahl der Patienten lag bezüglich der kortikalen und spinalen Absolut-Latenzen im Normbereich. Die Ursache für einen dennoch beträchtlichen Anteil pathologischer Interpeak-Latenzen, zumeist bei Patienten ohne DE, blieb unklar. Die Interpeak-Tibialis-SSEP-Latenzen waren bei 8 Patienten (42 %, davon einer mit DE) und die Medianus-Interpeak-Latenzen bei 6 Patienten (32 %, davon einer mit DE) am häufigsten pathologisch. Neben technischen Faktoren sind untersucherspezifische Abweichungen als Fehlerquelle in Betracht zu ziehen. Dies betrifft insbesondere die N22-Latenz, die schwer identifizierbar ist. Aufgrund der starken intra- und interindividuellen Schwankungen wurde auf eine Amplitudenauswertung verzichtet (Maurer und Eckert 1999).

#### **4.6. Einflussfaktoren**

Neben technischen Faktoren sind bei der Beurteilung der spinal und kortikal abgeleiteten evozierten Potentiale physiologische Faktoren von Bedeutung (Mamoli et al. 1985). Daher soll hier auf den einflussnehmenden Faktor Körpergröße (Chu 1986) kurz eingegangen werden.

##### **4.6.1. Körpergröße**

Wie aus den Abbildungen 8 - 13 ersichtlich, lässt sich bei den von uns untersuchten Patienten ein Zusammenhang zwischen den Absolut-Latenzen sowohl spinal als auch kortikal und der Körpergröße, jedoch nicht zwischen Interpeak-Latenzen und Körpergröße erkennen. Zu denselben Ergebnissen kamen auch Boor und Mitarbeiter (1998). Auf eine signifikante Beziehung zwischen Latenzzeiten der Medianus- und Tibialis-evozierten spinalen und kortikalen Reizantworten und der Körpergröße wurde auch von verschiedenen Autoren einheitlich hingewiesen (Dorfman 1977, Sauer und Schenck 1977, Hume und Cant 1978, Small et al. 1978, Abbruzzese et al. 1980, Desmedt 1980, Philips und Daube 1980, Lastimoso et al. 1982, Stöhr et al. 1982, Allison et al. 1983, Chiappa 1983, Jörg 1983, Tsuji et al 1984, Chu 1985).

Zwischen den Interpeak-Latenzen unseres Patientenkollektivs und der Körpergröße bestand kein Zusammenhang. In der Literatur wird dieser Zusammenhang kontrovers

diskutiert. Während Mamoli und Mitarbeiter 1985 bei 30 Probanden die N13-N22 Interpeak-Latenz signifikant abhängig fanden, sind die Mehrzahl der oben genannten Autoren zu anderen Ergebnissen gekommen. Sie fanden keine signifikanten Abhängigkeiten von Körpergröße und Interpeak-Latenzen der Tibialis- und Medianus-SSEP. Neben der Körpergröße hat insbesondere die Länge der Gliedmaßen (periphere Strecke) einen wichtigen Einfluss auf die spinalen und kortikalen SSEP-Latenzen (Maurer und Eckert 1999). Es ist dennoch gängige Praxis durch Berechnung der Interpeak-Latenzen einen körpergrößenunabhängigen Beurteilungsparameter zu berechnen (Maurer und Eckert 1999). Daher dürften die in unserem Patientenkollektiv am häufigsten pathologischen Interpeak-Latenzen am wenigsten durch den Faktor Körpergröße beeinflusst worden sein.

#### **4.7. AEP**

Bisher existieren keine Daten über AEP bei MFS Patienten. Die AEP lagen in unserem Patientenkollektiv mit Ausnahme von 2 Patienten (1, 12) mit hochgradigem Verdacht auf MFS im Normbereich. Bei diesen beiden Patienten bestand der Verdacht auf eine Schalleitungsschwerhörigkeit. Die AEP-Stimulation musste bei 6 Patienten mit 70 dB über der normalen Hörschwelle erfolgen (Standardlautstärke), um AEP auslösen zu können. 4 von ihnen hatten ein gesichertes MFS. Es stellte sich daher die Frage, ob diese verminderte Hörleistung durch das fraglich defekte FBN1 bedingt sein könnte. Die Lamina propria des Trommelfells enthält Fibrillin (Broekaert 1995). Fibrillin1, als Hauptbestandteil von Mikrofibrillen, spielt eine bedeutende Rolle in der Gewebshomöostase, weniger in der Regulation der Matrixzusammensetzung (Pereira et al. 1999). Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, weitere audiometrische Untersuchungen bei MFS Patienten mit gesicherter FBN1 Mutation durchzuführen.

#### **4.8. Ausblick**

Folgende Fragen sollten bezüglich DE und SSEP bei Patienten mit MFS im Rahmen prospektiver Studien und der Grundlagenforschung erarbeitet werden:

- Lässt sich ein fehlender Einfluss von DE auf SSEP bei Patienten mit MFS mit und ohne DE auch im Rahmen einer größeren Gruppe bestätigen ?
- Lassen sich Unterschiede der SSEP-Latenzen zwischen Patienten mit DE-spezifischen Symptomen und asymptomatischen Patienten mit DE herausstellen ?

- Lassen sich bei einem größeren Patientenkollektiv von Marfan-Patienten verlängerte Interpeak-Latenzen insbesondere der Tibialis-SSEP bestätigen ?
- Besteht bei Patienten mit DE eine Altersprogredienz von neurologischen Symptomen und SSEP-Veränderungen ?
- Gibt es eine Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit bei diesen Patienten ?
- Ist die Erstellung von definierten DE-Kriterien bei Kindern möglich ?
- Welche Rolle spielt die FBN1-Mutation hinsichtlich des Nervengewebes bei Marfan Patienten ?

Eine bessere Einschätzung der Bedeutung von DE bei Kindern und jungen Erwachsenen mit dem Verdacht auf und gesichertem Marfan Syndrom dürfte erst nach Klärung dieser Fragen möglich sein.

## 5. Zusammenfassung

Die Gent-Kriterien definieren die Duraektasie (DE) als eines der Hauptkriterien für die Diagnose des Marfan Syndroms. Bisher sind Symptome wie Rücken-, Kopfschmerzen, Inkontinenz und Radikulopathien als mit der DE assoziiert beschrieben. Auswirkungen der DE auf funktionelle Parameter wurden bei Marfan Patienten bisher nicht untersucht. Unser Ziel war es, neurologische Befunde und neurophysiologische Parameter bei Patienten der pädiatrischen Marfan Sprechstunde mit und ohne DE zu erheben. Es erfolgte eine neurologische Untersuchung, eine MRT der Wirbelsäule (soweit noch nicht vorhanden) mit radiologischer Begutachtung und eine Ableitung medianer und tibialer somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP).

Die Prävalenz der DE unter den Patienten mit gesichertem MFS unseres Patientenkollektivs lag mit 45 % unter den bisher publizierten Prävalenzen von 56 bis 92 %. Die Patientengruppe mit Verdacht auf MFS zeigte eine DE-Prävalenz von 26 %. Da die von uns untersuchten Patienten mit 11,8 Jahren ein deutlich jüngeres Durchschnittsalter als die bisher untersuchten Patientengruppen aufwiesen, könnte dies darauf hindeuten, dass DE sich erst mit zunehmendem Lebensalter manifestieren. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen hinsichtlich der potentiellen DE-Entwicklung und Symptommanifestation dieser Patientengruppe könnten die Hypothese der Altersabhängigkeit der DE überprüfen. Unsere Patienten mit DE wiesen keine mit einer DE assoziiert beschriebenen Symptome auf. Zwei Patienten ohne DE berichteten über rekurrende Rückenschmerzen am BWS-LWS Übergang.

Die kortikalen Absolut-Latenzen der Medianus und Tibialis-SSEP als verlässlichster Parameter lagen bei der überwiegenden Anzahl der Patienten im Normbereich. Bei 14 Patienten (74 %, davon 3 mit und 11 ohne DE) zeigten sich abnorme Latenzen der Tibialis- oder Medianus-SSEP. Beide SSEP waren bei 5 Patienten ohne DE abnorm. Tibialis-SSEP waren bei 9 (1 mit DE), und Medianus-SSEP bei 11 Patienten (3 mit DE) abnorm. Bei keinem der Patienten gab es einen Verlust der kortikalen SSEP. Pathologisch waren vornehmlich die Interpeak-Latenzen bei Patienten *ohne* DE (N22-P40 bei 8 Patienten, davon 7 ohne DE; N13-N20 bei 6 Patienten, davon 5 ohne DE). Bei unserer relativ geringen Anzahl an Patienten *zeigten DE somit keinen Einfluss auf Latenzen evozierter Potentiale tibial und median*. Um diese Aussage zu erhärten, wären Untersuchungen an umfassenderen Fallzahlen hilfreich. Die Ursache für die verlängerten Interpeak-Latenzen in unserer Patientengruppe bleibt unklar. Verantwortliche Faktoren sind möglicherweise die überdurchschnittliche Körpergröße und die durch die FBN1-Mutation bedingte Zusammensetzung des Bindegewebes.



## 6. Literaturverzeichnis

Abello R, Rovira M, Sanz MP, Gili J, Capdevila A, Escalada J, Peri J (1988) MRI and CT of ankylosing spondylitis with vertebral scalloping. *Neuroradiology* 30: 272-275

Achard EC (1902) Arachnodactylie. *Bull Soc Med* 19: 834-840

Adams JN, Trent RJ (1998) Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet* 352: 1722-1723

Ahn NU, Nallamshetty L, Ahn UM, Buchowski JM, Rose PS, Garrett ES, Kebaish KM, Sponseller PD (2001) Dural ectasia and conventional radiography in the Marfan lumbosacral spine. *Skeletal Radiol* 30: 338-345

Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ (2000a) Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine* 25: 1562-1568

Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS, Buchowski JM, Garrett ES, Kuszyk BS, Fishman EK, Zinreich SJ (2000b) Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med* 2: 173-179

Allison T, Wood CC, Goff WR (1983) Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short-latency somatosensory evoked potentials: latencies in relation to age, sex, and brain and body size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 619-636

Arn PH, Scherer LR, Haller JA, Jr., Pyeritz RE (1989) Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population. *J Pediatr* 115: 954-958

Baer RW, Taussig, H B, Oppenheimer, E H (1943) Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 72: 309-331

Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. (1988) International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 29: 581-594

- Boerger F (1914) Ueber zwei Falle von Arachnodaktylie. *Z. Kinderheilk.* 12: 161-184
- Boileau C, Jondeau G, Babron MC, Coulon M, Alexandre JA, Sakai L, Melki J, Delorme G, Dubourg O, Bonaiti-Pellie C, et al. (1993) Autosomal dominant Marfan-like connective-tissue disorder with aortic dilation and skeletal anomalies not linked to the fibrillin genes. *Am J Hum Genet* 53: 46-54
- Boor R, Goebel B, Doepp M, Taylor MJ (1998a) Somatosensory evoked potentials after posterior tibial nerve stimulation-normative data in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2: 145-152
- Boor R, Goebel B, Taylor MJ (1998b) Subcortical somatosensory evoked potentials after median nerve stimulation in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2: 137-143
- Broekaert D (1995) The tympanic membrane: a biochemical updating of structural components. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 49: 127-137
- Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK (1975) Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. *Circulation* 52: 651-657
- Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi M, Colombo V, Mazzotta GF, Sirtori CR (1984) Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's syndrome and in their relatives. Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. *Br Heart J* 51: 220-230
- Casselmann ES, Mandell GA (1979) Vertebral scalloping in neurofibromatosis. *Radiology* 131: 89-94
- Chiappa KH (1983) *Evoked potentials in clinical medicine*, Raven Pr., New York
- Chu NS (1983) Marfan's syndrome and epilepsy: report of two cases and review of the literature. *Epilepsia* 24: 49-55

Chu NS, Hong CT (1985) Erb's and cervical somatosensory evoked potentials: correlations with body size. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62: 319-322

Cilluffo JM, Gomez M.R., Reese D.F., Onofrio B.M., Miller R.H. (1981) Idiopathic ("congenital") spinal arachnoid diverticula. Clinical diagnosis and surgical results. *Mayo Clin Proc.* 56: 93-101

Cracco RQ, Bickford RG (1968) Somatomotor and somatosensory evoked responses. Median nerve stimulation in man. *Arch Neurol* 18(1): 52-68

Crawford ES (1983) Marfan's syndrome. Broad spectral surgical treatment cardiovascular manifestations. *Ann Surg* 198: 487-505

Dal-Bianco P, Mamoli B, Dorda W (1983) Somatosensory evoked potentials: normal values and methodological problems in various recording technics. *Wien Klin Wochenschr* 95: 470-474

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE (1996) Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62: 417-426

De Paepe A, Nuytinck L, Hausser I, Anton-Lamprecht I, Naeyaert JM (1997) Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II. *Am J Hum Genet* 60: 547-554

Desmedt JE (1980) Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory evoked potentials; 5 tables, Karger, Basel

Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al. (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352: 337-339

Donaldson RM, Ross DN (1982) Composite graft replacement for the treatment of aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valvular disease. *Circulation* 66: 1116-121

Dorfman LJ (1977) Indirect estimation of spinal cord conduction velocity in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42: 26-34

Duncan RW, Esses S (1995) Marfan syndrome with back pain secondary to pedicular attenuation. A case report. *Spine* 20: 1197-1198

Eichhorn C, Wendt G, Staudte HW, Gilsbach JM (1995) Dural ectasia in von Recklinghausen's disease of the lumbar spine: a case report. *J Bone Joint Surg Br* 77: 834-835

Etter LE, Glover, L P (1943) Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. *J.A.M.A.* 123: 88-89

Fagan ER, Taylor MJ (1987) Longitudinal multimodal evoked potential studies in abetalipoproteinaemia. *Can J Neurol Sci* 14: 617-621

Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, Kaufmann U, Negrini E, von Kodolitsch Y, Gensini GF (1999) Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet* 354: 910-913

Fiandaca MS, Ross WK, Pearl GS, Bakay RA (1988) Carcinoid tumor in a presacral teratoma associated with an anterior sacral meningocele: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 22: 581-588

Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM (1995) Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 91: 728-733

Fishman EK, Zinreich SJ, Kumar AJ, Rosenbaum AE, Siegelman SS (1983) Sacral abnormalities in Marfan syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 7: 851-856

Glesby MJ, Pyeritz RE (1989) Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *Jama* 262: 523-528

Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, Gillinov AM, Greene PS, Stone CD, Alejo DE, McKusick VA (1994) Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients. *J Card Surg* 9: 482-489

Gott VL, Gillinov AM, Pyeritz RE, Cameron DE, Reitz BA, Greene PS, Stone CD, Ferris RL, Alejo DE, McKusick VA (1995) Aortic root replacement. Risk factor analysis of a seventeen-year experience with 270 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 536-544

Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE (1999) Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 340: 1307-1313

Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ, Jr., Cameron DE, McKusick VA (1986) Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome. Results of composite-graft repair in 50 patients. *N Engl J Med* 314: 1070-1074

Grehn F (1998) *Augenheilkunde*, 27. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, New York

Hamod A, Moodie D, Clark B, Traboulsi EI (2003) Presenting signs and clinical diagnosis in individuals referred to rule out Marfan syndrome. *Ophthalmic Genet* 24: 35-39

Hayward C, Brock DJ (1997) Fibrillin-1 mutations in Marfan syndrome and other type-1 fibrillinopathies. *Hum Mutat* 10: 415-423

Hume AL, Cant BR (1978) Conduction time in central somatosensory pathways in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45: 361-375

Jabbari B, Geyer C, Gunderson C, Chu A, Brophy J, McBurney JW, Jonas B (1990) Somatosensory evoked potentials and magnetic resonance imaging in syringomyelia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77: 277-285

Jasper HH (1958) The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*: 371-375

Jewett DL, Williston JS (1971) Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 94: 681-696

Jones SJ, Small DG (1978) Spinal and sub-cortical evoked potentials following stimulation of the posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44: 299-306

Jörg J (1983) *Praktische SEP-Diagnostik: 21 Tabellen*, Enke, Stuttgart

Jörg J (1993) Sensibel evozierte Potentiale in der Diagnostik peripherer Nervenerkrankungen. In G. Huffmann and H. J. Braune (Hrsg) *Läsionen des peripheren Nervensystems*, S.46-54 Einhorn Presse-Verlag, Reinbek

Kakigi R, Shibasaki H (1987) Generator mechanisms of giant somatosensory evoked potentials in cortical reflex myoclonus. *Brain* 110: 1359-1373

Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R (1993) Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med* 95: 568-572

Larsen JL, Smith D (1981) The lumbar spinal canal in children. Part I: The sagittal diameter. *Eur J Radiol* 1: 163-170

Lastimosa AC, Bass NH, Stanback K, Norvell EE (1982) Lumbar spinal cord and early cortical evoked potentials after tibial nerve stimulation: effects of stature on normative data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 54: 499-507

Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R (1997) Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child* 76: 41-46

Loeys BL, Matthys DM, de Paepe AM (2003) Genetic fibrillinopathies: new insights in molecular diagnosis and clinical management. *Acta Clin Belg* 58: 3-11

Maiuri F, Corriero G, Giampaglia F, Simonetti L (1986) Lateral thoracic meningocele. Surg Neurol 26: 409-412

Mamoli B, Dal-Bianco P, Dorda W (1985) [Effect of body size, arm length, sex and temperature on somatosensory evoked potential latency]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 16: 138-144

Maslen CL, Corson GM, Maddox BK, Glanville RW, Sakai LY (1991) Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome. Nature 352: 334-337

Maurer K, Eckert J (1999) Praxis der evozierten Potentiale: SEP, AEP, MEP, VEP; mit 60 Tabellen, Enke, Stuttgart

McKusick VA (1972) Heritable disorders of connective tissue, 4<sup>th</sup> edn. Mosby, St. Louis

McKusick VA und Kollegen, (2004) Online Mendelian Inheritance in Men, (OMIM), [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM)

Meschan I, (1985) Spine and central nervous system, 2<sup>nd</sup> edn. Saunders, Philadelphia

Mirise RT, Shear S (1979) Congenital contractural arachnodactyly: description of a new kindred. Arthritis Rheum 22: 542-546

Mitchell GE, Lourie H, Berne AS (1967) The various causes of scalloped vertebrae with notes on their pathogenesis. Radiology 89: 67-74

Nallamshetty L, Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty HS, Rose PS, Buchowski JM, Sponseller PD (2002) Dural ectasia and back pain: review of the literature and case report. J Spinal Disord Tech 15: 326-329

Neely DE, Plager DA (2001) Management of ectopia lentis in children. Ophthalmol Clin North Am 14: 493-499

Nelson JD (1958) The Marfan syndrome with special reference to congenital enlargement of the spinal canal. *Br. J. Radiol.* 31: 561-564

Newman PK, Tilley P.J. (1979) Myelopathy in Marfan's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 176-178

Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, Mulder BJ, van der Wall EE, Smit R, Hennekam RC (2001) Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 220: 514-518

Palz M, Tiecke F, Booms P, Goldner B, Rosenberg T, Fuchs J, Skovby F, Schumacher H, Kaufmann UC, von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Leitner C, Katzke S, Vetter B, Hagemeyer C, Robinson PN (2000) Clustering of mutations associated with mild Marfan-like phenotypes in the 3' region of FBN1 suggests a potential genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 91: 212-221

Papp T, Porter RW, Aspden RM (1994) The growth of the lumbar vertebral canal. *Spine* 19: 2770-2773

Pereira L, Lee SY, Gayraud B, Andrikopoulos K, Shapiro SD, Bunton T, Biery NJ, Dietz HC, Sakai LY, Ramirez F (1999) Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 3819-3823

Phillips LH, 2nd, Daube JR (1980) Lumbosacral spinal evoked potentials in humans. *Neurology* 30: 1175-1183

Pyeritz RE (1986) The Marfan syndrome. *Am Fam Physician* 34: 83-94

Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS (1988) Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 43: 726-732

Pyeritz RE, McKusick VA (1979) The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 300: 772-777



Pyeritz RE, Wappel MA (1983) Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med* 74: 797-807

Raftopoulos C, Delecluse F, Braude P, Rodesh C, Brotchi J (1993) Anterior sacral meningocele and Marfan syndrome: a review. *Acta Chir Belg* 93: 1-7

Richards AJ, Martin S, Nicholls AC, Harrison JB, Pope FM, Burrows NP (1998) A single base mutation in COL5A2 causes Ehlers-Danlos syndrome type II. *J Med Genet* 35: 846-848

Riffel B, Kroiss H, Stöhr M (1994) Diagnostik und Prognostik mit Evozierten Potentialen in der Intensivmedizin. Kohlhammer, Stuttgart

Riffel B, Sommer-Edlinger B, Droiss H (1991) Somatosensorisch Evozierte Potentiale. In Stöhr M, Pfadenhauer K (Hrsg) Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin, S. 138. Springer, Berlin

Robinson PN, Godfrey M (2000) The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 37: 9-25

Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, Davis JG, Devereux RB (1999) Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 83: 1364-1368

Sauer M, Schenck E (1977) Comparative investigation of somatosensory spinal and cortical evoked potentials in children. *Arch Psychiatr Nervenkr* 223: 295-308

Schneider MB, Dittmar S, Boxer RA (1993) Anterior sacral meningocele presenting as a pelvic/abdominal mass in a patient with Marfan syndrome. *J Adolesc Health* 14: 325-328

Schwend RM, Hennrikus W, Hall JE, Emans JB (1995) Childhood scoliosis: clinical indications for magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 77: 46-53

Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE (1994) Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 330: 1335-1341

Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P (1995) Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 75: 157-160

Sirko-Osadsa DA, Murray MA, Scott JA, Lavery MA, Warman ML, Robin NH (1998) Stickler syndrome without eye involvement is caused by mutations in COL11A2, the gene encoding the alpha2 (XI) chain of type XI collagen. *J Pediatr* 132: 368-371

Small DG, Matthews WB, Small M (1978) The cervical somatosensory evoked potential (SEP) in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 35: 211-224

Smith MD (1993) Large sacral dural defect in Marfan syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 75: 1067-1070

Sonier CB, Buhe T, Despins P, Delumeau J, de Kersaint-Gilly A (1993) Sacral pseudomeningocele and Marfan's disease. One case. *J Neuroradiol* 20: 292-296

Soulen RL, Fishman EK, Pyeritz RE, Zerhouni EA, Pessar ML (1987) Marfan syndrome: evaluation with MR imaging versus CT. *Radiology* 165: 697-701

Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, Pyeritz RE (1995) The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 77: 867-876

Stern WE (1988) Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg* 69: 221-227

Stöhr M (1982) *Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP*. 1. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Stöhr M (1989) *Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Strand RD, Eisenberg HM (1971) Anterior sacral meningocele in association with Marfan's syndrome. *Radiology* 99: 653-654

Straumanis JJ, Jr., Shagass C (1977) Effects of lithium, triiodothyronine, and propranolol on human somatosensory-evoked potentials. *Psychopharmacol Bull* 13: 58-59

Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B, et al. (1992) Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med* 326: 905-909

Tsuji S, Luders H, Lesser RP, Dinner DS, Klem G (1984a) Subcortical and cortical somatosensory potentials evoked by posterior tibial nerve stimulation: normative values. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59: 214-228

Tsuji S, Shibasaki H, Kato M, Kuroiwa Y, Shima F (1984b) Subcortical, thalamic and cortical somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59: 465-476

van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC (1996) Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? *Stroke* 27: 10-12

Vaughan HG (1969) The significance of human sensori-motor potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26: 636

Villeirs GM, Van Tongerloo AJ, Verstraete KL, Kunnen MF, De Paepe AM (1999) Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: assessment by CT. *Neuroradiology* 41: 850-854

Weir B (1973) Leptomeningeal cysts in congenital ectopia lentis. *J Neurosurg* 38: 650-654

Wentz KU, Sachsenheimer W, Boschert J, Guckel F, Tornow K, Georgi M (1991) [Intrasacral dural ectasia in Marfan's syndrome]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 154: 572-574

Weve HJM (1931) Ueber Arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). *Archiv für Augenheilkunde, Wiesbaden* 104: 1-46

Whiteman P, Handford PA (2003) Defective secretion of recombinant fragments of fibrillin-1: implications of protein misfolding for the pathogenesis of Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 12: 727-737

Wilkin DJ, Mortier GR, Johnson CL, Jones MC, de Paepe A, Shohat M, Wildin RS, Falk RE, Cohn DH (1998) Correlation of linkage data with phenotype in eight families with Stickler syndrome. *Am J Med Genet* 80: 121-127

Zwicker E (1982) *Psychoakustik*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptom-Prävalenz beim Marfan-Syndrom.....	5
Abbildung 1:	Scalloping der Dura.....	6
Abbildung 2:	Große sakrale Meningozele.....	6
Tabelle 2:	Kriterien für Duraektasien bei Marfan Patienten.....	8-9
Tabelle 3:	Häufigkeit von Symptomen bei Marfan Patienten mit Duraektasie.....	10
Abbildung 3:	Ableit- und Ursprungsorte der peripheren und zentralen Tibialis- SSEP.....	13
Abbildung 4:	Ableit- u. Ursprungsorte der peripheren u. zentralen Medianus- SSEP.....	14
Tabelle 4:	Früh akustisch evozierte Potentiale (FAEP)-Topodiagnostik.....	16
Abbildung 5:	Verlauf der Hörbahn.....	16
Abbildung 6:	Internationales 10-20 System der Elektrodenplatzierung.....	20
Tabelle 5:	Ableitorte evozierter Potentiale.....	22
Tabelle 6:	Die Präsenz des Marfan Syndroms (MFS) bei allen Patienten.....	27
Tabelle 7:	Die Geschlechtsverteilung bei allen Patienten.....	28
Abbildung 7.1.:	Regelrechte Tibialis-SSEP von Patient Nummer 7.....	29
Abbildung 7.2.:	Regelrechte Medianus-SSEP von Patient Nummer 7.....	29
Abbildung 7.3.:	Regelrechte AEP von Patientin Nummer 16.....	29
Abbildung 8:	Seitengetrennte Verteilung der P40 Latenz (re. und. li.) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.....	33-34
Abbildung 9:	Seitengetrennte Verteilung der N22 Latenz (re. und. li.) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.....	35
Abbildung 10:	Seitengetrennte Verteilung der N22-P40 Latenz (re. und. li.) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.....	36
Abbildung 11:	Seitengetrennte Verteilung der N20 Latenz (re. und. li.) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.....	37-38
Abbildung 12:	Seitengetrennte Verteilung der N13 Latenz (re. und. li.) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.....	39
Tabelle 8:	Die Medianus Interpeak-Latenz (N13-N20) bei allen 19 Patienten mit und ohne DE.....	40

Abbildung 13:	Seitengetrennte Verteilung der N13-N20 Latenz (re. und. li.) bei Marfan Patienten mit und ohne DE.....	40
Tabelle 9:	Die $\beta$ -Blocker Therapie bei allen Patienten mit und ohne DE.....	41

## 8. Anhang

### 8.1. Gent Kriterien für die Diagnose des Marfan Syndroms

Hauptkriterium in zwei Systemen und Beteiligung in einem Dritten.

Hauptkriterium (HK)	Nebenkriterium (NK)	Kriterium für „Organbeteiligung“
<b>Skelettales System</b> (4 der folgenden Manifestationen ergeben 1 HK) Pectus carinatum Pectus excavatum mit OP-Indikation Reduzierter Quotient von unterer/oberer Körperhälfte oder Armspann / Körpergröße > 1.05 Positives Handgelenks- und Daumenzeichen Reduzierte Extension der Ellenbogen <170° Skoliose nach Cobb > 20° oder Spondylolisthesis Pes Planus durch mediale Dislokation des medialen Malleolus Protrusio acetabuli (radiologische Diagnose)	<b>(2 Haupt- oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus excavatum milde</li> <li>• Gelenkhypermobilität</li> <li>• Hoher gotischer Gaumen</li> <li>• Dolichocephalie</li> <li>• Wangenknochenhypoplasie</li> <li>• Enophthalmus</li> <li>• Retrognathie</li> <li>• Antimongoloide Lidstellung</li> </ul>	2 Komponenten aus der Liste der Hauptkriterien  ODER eine Komponente aus der Liste der Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien
	<b>( 2 Nebenkriterien)</b>  Abnorm flache Cornea Verlängerte Bulbusachse Hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ziliarmuskel mit konsekutiv verminderter Miosis	2 Nebenkriterien
<b>Kardiovaskuläres System</b>  Dilatation der Aorta ascendens inklusive des Sinus Valsalva mit oder ohne Aortenklappeninsuffizienz Dissektion der ascendierenden Aorta	<b>(1 Nebenkriterium)</b>  Mitralklappenprolaps mit ODER ohne Mitralklappeninsuffizienz Dilatation der A. pulmonalis ohne Pulmonalstenose ODER periphere Pulmonalstenose unter 40 Jahren Kalzifikation des Annulus mitralis vor 40. Lj. Dilatation oder Dissektion der descendierenden thorakalen oder abdominalen Aorta vor 50. Lj.	1 Hauptkriterium oder 1 Nebenkriterium
<b>Pulmonales System</b>	<b>(1 Nebenkriterium)</b>  Spontanpneumothorax Apikale Emphysemlasen	1 Nebenkriterium
<b>Haut- und Integument</b>	<b>(1 Nebenkriterium)</b>  Striae atrophicae (ohne andere Ätiologie) Rezidivierende Hernien oder Inzisionshernien	1 Nebenkriterium

<b>Neurologisches System</b> Lumbosakrale Duraektasie (CT/MRT gesichert)		1 Hauptkriterium
<b>Familienanamnese/ Genetische Prädisposition</b> Verwandter ersten Grades <i>der unabhängig die Diagnose Kriterien erfüllt</i> FBN1 Gen-Mutation Haplotyp FBN1		1 Hauptkriterium



## 8.2. Differentialdiagnosen des MFS

Differentialdiagnose	Ätiologie	Klinik
<b>Homocystinurie Typ I</b> (Typ II – III, differentialdiagnostisch nicht relevant)	Cystathion- beta-synthase Mangel	Linsluxation Myopie marfanoide Langgliedrigkeit Skelettveränderungen schwere psychomotorische u. geistige Retardierung Hellhäutigkeit feines spärliches Haar Thrombozytenaggregationsstörung
<b>Kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie</b> (Beals-Hecht-Syndrom)	FBN2 Mutation autosomal dominant	multiple reversible Gelenkkontrakturen progrediente (Kypho-)Skoliose grazile, leicht frakturierende Röhrenknochen Arachnodaktylie Ohrhelixanomalien KEINE ophthalmologischen und kardiovaskulären Komplikationen im Gegensatz zum MFS (Mirise und Shear, 1979)
<b>Isolierter Mitralklappenprolaps</b>		
<b>MASS-Syndrom</b>		Milde Aortenwurzeldilatation skelettale und Hautbeteiligung
<b>Ehlers-Danlos-Syndrom</b> (EDS) Typ II/III	Mutation auf Locus 9q34.2-q34.3 Typ II COL5A1/2 Typ III Locus 2q31 COL3A1	<i>EDS allgemein:</i> Fehlen des labialen und lingualen Frenulums Aortenwurzeldilatation <i>Typ II (klassischer Typ):</i> Cutis laxa <i>Typ III (hypermobiler Typ):</i> benignes Hypermobilitätssyndrom Gelenkshyperextensibilität ohne skelettale Deformität unauffällige Hautmanifestation
<b>Stickler-Syndrom</b> Typ I-III	Mutation auf Locus 12q13.11- q13.2 Typ I: COL2A1 Typ II: COL11A1 Typ III: COL11A2	hereditäre Arthro-Ophthalmopathie: progressive Myopie Retinaablösung bis zur Blindheit selten Hörverlust frühzeitige degenerative Veränderungen verschiedener Gelenke: abnorme epiphyseale Entwicklung dezent Hypermobilität. Mitralklappenprolaps
<b>Noonan Syndrom</b> (Pseudo-Ullrich-Turner Syndrom)	Mutation auf Locus 12q24.1 PTPNII	kongenitale Vitien Hypertelorismus Taubheit Diathese nach posterior rotierte Ohren leichte geistige Behinderung Minderwuchs Kryptorchismus/Hodenaplasie verspätete Menarche

### 8.3. Diagnosekriterien des Patientenkollektivs

Patient	Hauptkriterium (HK)	Nebenkriterium (NK)	HK	NK
1 V.a.MFS	Aortendilatation u. Dilatation des Sinus valsalvae, Aorteninsuffizienz 1.Grades	Überstreckbarkeit der Gelenke, Skoliose, Hernien, Astigmatismus	1 kardial	1 derma. 3 skelettal 1 ophthalm.
2 MFS	Aortendilatation inkl. Sinus valsalvae, Pectus excavatum, pos. Daumen-Handgelenkszeichen, Skoliose, red. Quotient, <b>lumbosakrale DE</b>	MKP, A. Pulmonalis Dilatation, Gelenkhypermobilität, hoher gotischer Gaumen, Dolichocephalie, Retrognathie, Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidstellung, Striae atrophicae	1 kardial 1 skelettal 1 neurolog.	2 kardial 3 skelettal 1 derma.
3 MFS	Sinus Valsalvae Dilatation, Pectus excavatum, red. Quotient, pos. Daumen-Handgelenkszeichen, Skoliose, Pes planus, Ektopia lentis	MKP, überbewegliche Gelenke, hoher gotischer Gaumen, Dolichocephalie, Retrognathie Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidstellung, Myopie, Astigmatismus	1 kardial 1 skelettal 1 ophthalm.	1 kardial 3 skelettal 2 ophthalm.
4 MFS	Aortendilatation- u. Insuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz (Grad III), Pectus excavatum ausgeprägt bei St.n.Aufrichtungs-OP 97, 2000, Verwandter 1. Grades mit MFS, Ektopia lentis, <b>lumbosakrale DE</b>	MKP, Striae atrophicae	1 kardial 1 genetisch 1 neurolog.	1 kardial 1 derma.
5 V.a.MFS	keine	überbewegliche Gelenke, hoher Gaumen, Dolichocephalie, Retrognathie		3 skelettal
6 V.a.MFS	Pes Planus	MKP, A. Pulmonalis-Dilatation, milde Trichterbrust, überbewegliche Gelenke, hoher gotischer Gaumen, Dolichocephalie, Retrognathie, Wangenknochenhypoplasie antimongoloide Lidstellung		2 kardial 4 skelettal
7 MFS	Aortendilatation inkl. Sinus valsalvae, Skoliose 10°, pos. Daumen- u. Handgelenkszeichen, Pes planus, Ektopia lentis	MKP, leichter TKP, V.a. Pulmonalklappenanulus, überbewegliche Gelenke, hoher Gaumen, Dolichocephalie Retrognathie, Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidfalte, Myopie, Astigmatismus	1 kardial 1 ophthalm.	1 kardial 3 skelettal 2 ophthalm.
8 V.a.MFS	pos. Daumen-Handgelenkszeichen, Skoliose 14 °, Ektopia lentis	MKP, Pectus excavatum, überbewegliche Gelenke, antimongoloide Lidstellung	1 ophthalm.	1 kardial 3 skelettal
9 MFS	Aortendilatation inkl. Sinus valsalvae mit Aorteninsuffizienz Grad I, Aphakie bei Z.n. Ektopia lentis, pos. Daumen-Handgelenkszeichen, <b>lumbosakrale DE</b>	überbewegliche Gelenke, hoher Gaumen, antimongoloide Lidstellung, Striae atrophicae	1 kardial 1 ophthalm 1 neurolog.	3 skelettal 1 derma.
10 MFS	Dilatation von Aorta	MKP, TKP, Pectus excavatum,	1 kardial	1 kardial

	ascendens u. Sinus valsalvae, Reduzierter Quotient von unterer/oberer Körperhälfte, pos. Daumen-Handgelenkszeichen, Pes planus-Dislokation des medialen Malleolus, Ektopia lentis bds. <b><i>lumbosakrale DE</i></b>	überbewegliche Gelenke, hoher gotischer Gaumen, Dolichocephalie, Wangenknochenhypoplasie, Arachnodaktylie, antimongoloide Lidstellung	1 ophthalm. 1 neurolog.	4 skelettal
<b>11 V.a.MFS</b>	Aortenwurzeldilatation mit Aorteninsuffizienz Grad I, mäßige Aortendilatation, Pectus carinatum, reduzierter Quotient von oberer u. unterer Körperhälfte, Daumenhandgelenkszeichen pos., Skoliose, Pes planus	V.a. MKP, hoher gotischer Gaumen, Dolichocephalie, Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidstellung, Retrognathie, überbewegliche Gelenke, Hyperopie, Astigmatismus, Mikrosotropie re.mit Amblyopie	1 kardial 1 skelettal	3 skelettal 1 ophthalm.
<b>12 V.a.MFS</b>	Aortenwurzeldilatation, pos. Daumen- u. Handgelenkszeichen, Skoliose 7°, reduzierter Quotient von unterer und oberer Körperhälfte	Pulmonalisanuluserweiterung, überbewegliche Gelenke Dolichocephalie, Wangenknochenhypoplasie, hoher gotischer Gaumen, Striae atrophicae, Myopie, Astigmatismus	1 kardial	1 kardial 3 skelettal 1 derma. 2 Auge
<b>13 MFS</b>	Aortenwurzeldilatation, Protrusio acetabuli, Ellenbogenstreckdefizit li, Skoliose leicht, Verwandter I.Grades MFS, Aphakie bei Z.n. Ektopia lentis bds.	Pectus excavatum (mild), hoher gotischer Gaumen, Retrognathie, rez. Hernien, Astigmatismus	1 kardial 1 genetik 1 ophthalm.	3 skelettal 1 derma. 1 ophthalm.
<b>14 MFS</b>	Aorta ascendens-Dilatation inkl. Sinus valsalvae, Pectus carinatum, Protrusio acetabuli, Ellenbogenstreckdefizit, Skoliose leicht, Verwandte I. Grades mit MFS, Aphakie bei Z.n. Ektopia lentis bds.	TKP mit TI I.Grades, Wangenknochenhypoplasie, hoher gotischer Gaumen, rezidivierende Hernie, Astigmatismus	1 kardial 1 genetik 1 ophthalm.	2 skelettal 1 derma 1 ophthalm.
<b>15 MFS</b>	Sinus valsalvae Dilatation, red. Quotient, pos. Daumen-Handgelenkszeichen, Skoliose fraglich >20°, Pes planus, <b><i>lumbosakrale DE</i></b>	MKP mit Mitralinsuffizienz Grad 2, milde Trichterbrust, überbewegliche Gelenke, hoher Gaumen, Dolichocephalie, Retrognathie, Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidstellung, Striae atrophicae Z.n. rez. Leistenhernien-OP	1 kardial 1 neurolog.	1 kardial 5 skelettal 2 derma
<b>16 V.a.MFS</b>	Sinus valsalvae obere Normgrenze, pos. Daumen-u. Handgelenkszeichen, Skoliose>20°, Pes planus, Protrusio acetabuli	MKP, Pectus excavatum, überbewegliche Gelenke, Striae atrophicae	1 skelettal	1 kardial 2 skelettal 1 derma.
<b>17 MFS</b>	Aortenwurzeldilatation, A-K-I 1,05, red. Quotient, Pes planus, Protrusio acetabuli,	Pulmonalisdilatation, mildes Pectus excavatum, überbewegliche Gelenke, hoher	1 kardial 1 ophthalm.	1 kardial 3 skelettal 1 derma.

	Aphakie bds. Bei Z.n. Ektopia lentis	gotischer Gaumen, rez. Hernien		
<b>18 MFS</b>	Aortendilatation inkl. Sinus valsalvae, pos. Daumen- Handgelenkszeichen, Pes planus, Aphakie bds. bei Z.n. Ektopia lentis	überbewegliche Gelenke, hoher gotischer Gaumen, Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidstellung, Dolichocephalie	1 kardial 1 ophthalm.	2 skelettal
<b>19 V.a.MFS</b>	red. Quotient, Daumen- Handgelenkszeichen positiv, Skoliose > 20°, Spondylolisthesis, Pes planus	MKP, Milde Trichterbrust, hoher gotischer Gaumen, Dolichocephalie, überbewegliche Gelenke, Myopie	1 skelettal	4 skelettal 1 kardial 1 ophthalm.

## 8.4. MRT-Befund der Duraektasie

Patient	Sex	Geburtsdatum	MFS	MRT	DE	MRT-Befund
1	1	15.10.1985	2	10.03.1999	0	opB
2	1	27.11.1983	1	06.10.1999	1	DE s
3	1	21.04.1985	1	12.04.2000	0	PA th
4	1	05.03.1980	1	27.11.2000	1	2 kl MZ S1, DE S5-S4
5	2	20.04.1991	2	23.10.2000	0	opB
6	1	22.07.1989	2	17.04.2000	0	V.a.kl NWZ li LWK3/4
7	1	19.02.1985	1	07.02.2000	0	opB
8	2	15.06.1993	2	03.11.1999	0	opB
9	2	26.11.1986	1	29.07.1999	1	DE s
10	2	04.04.1989	1	18.04.2000	1	MZ re s, DA LWS-Be
11	1	15.08.1981	2	n.d.	0	opB
12	1	06.06.1984	2	28.03.2000	0	CD, SKn
13	1	19.12.1988	1	29.02.2000	0	SK, SKn
14	1	10.02.1984	1	29.02.2000	0	SK
15	2	24.03.1988	1	04.01.2000	1	Az re te SG, DE ls
16	2	23.08.1982	2	03.01.2000	0	V.a.CD, GPE LWK1,K
17	1	24.03.1983	1	20.03.2000	0	CD
18	1	24.10.1984	1	11.12.2000	0	opB, breiter SC
19	1	03.12.1988	2	01.12.2000	0	opB

Legende			
<b>AZ</b>	Arachnoidalzyste	<b>n.d.</b>	nicht dokumentiert
<b>Be</b>	Bereich	<b>NWZ</b>	Nervenwurzelzyste
<b>CD</b>	Chorda Dorsalis Persistenz	<b>o.p.B.</b>	ohne pathologischen Befund
<b>DA</b>	Duralsack-Aufweitung	<b>PA</b>	Pulsationsartefakt
<b>DS</b>	Duralsack	<b>re</b>	rechts
<b>GPE</b>	Grundplatteneinbruch	<b>s</b>	sakral
<b>K</b>	Kyphose	<b>SC</b>	Spinalkanal
<b>kl</b>	klein	<b>SG</b>	Schädelgrube
<b>ls</b>	lumbosakral	<b>SK</b>	Skoliose
<b>MFS</b>	1	<b>SKn</b>	Schmorl Knoten
<b>MFS V.a.</b>	2	<b>te</b>	temporal
<b>MZ</b>	Meningozele	<b>th</b>	thorakal

## 8.5. Stimmulationsstärken

Patient	KG	Alter	SSEPt-re	SSEPt-li	SSEPM-re	SSEPM-li	HS-re	HS-li	AEP	Cer	Cer
	cm	Jahr	mA	mA	mA	mA	dB	dB	dB	re	li
1	178	14,88	12	14	8	8	30	40	70		
2	183	16,88	14	18	5	6	25	25	70		
3	198	15,48	20	19	9	10	30	25	70		
4	197	20,48	12	18	9	5	30	30	70	1	1
5	136	9,40	14	15	8	8	30	30	70		
6	168	11,80	14	14	6	6	30	30	70	1	1
7	182	15,48	12	16	11	10	30	30	70		
8	150	7,64	6	5	10	10	25	25	70		
9	178	13,88	18	18	8	7	30	30	>70		
10	163	11,72	10	10	12	12	30	30	>70		
11	180	19,08	16	18	6	6	30	40	>70		
12	202	16,72	26	26	8	6	30	25	>70	1	1
13	168	11,80	21	15	9	9	25	30	>70		
14	190	16,32	16	18	12	12	35	35	>70		
15	167	12,40	12	10	6	6	35	30	70		
16	183	18,80	16	20	6	4	25	25	70		
17	181	17,40	16	16	9	6	25	35	70		
18	136	5,96	10	14	5	5	25	35	70		
19	164	11,80	14	14	6	6	35	40	70	1	1
<b>MW</b>	174	14,10	15	16	8	7	29	31			
<b>SA</b>	18,7	3,92	4,5	4,4	2,2	2,4	3,4	5,2			

Legende			
Cer	<b>Cerumen</b> <b>0 - vorhanden</b> <b>1 - nicht vorhanden</b>	li	<b>links</b>
db	<b>dezibel</b>	MW	<b>Mittelwert</b>
HS	<b>Hörschwelle</b>	re	<b>rechts</b>
m	<b>medianus</b>	SA	<b>Standardabweichung</b>
ma	<b>milli Ampere</b>	t	<b>tibialis</b>

8.6. Evozierte Potentiale

8.6.1. Absolut- und Interpeak-Latenzen der Tibialis- und Medianus-SSEP

Pat.	KG (cm)	Alter	Sex	MFS	DE	β-BI mg	P40r	A	N22r	A	P40-N22r	A	P40l	A	N22l	A	P40-22l	A	N20r	A	N13r	A	N20-N13r	A	N20l	A	N13l	A	N20-N13l	A
1	178	14,92	1	2	0	50	43,8	0	21,4	3	22,4	2	39,4	0	22,6	0	16,8	0	19,3	0	13,7	1	5,6	0	20,0	1	14,6	1	5,4	0
2	183	16,92	1	1	1	100	43,2	0	25,2	0	18,0	0	41,4	0	23,4	0	18,0	0	20,4	1	12,2	0	8,2	2	20,6	1	13,9	1	6,7	1
3	198	15,50	1	1	0	50	46,8	1	26,4	1	20,4	1	48,4	1	26,2	1	22,2	2	20,3	0	14,0	1	6,3	1	21,0	2	14,7	1	6,3	1
4	197	20,50	1	1	1	0	43,4	0	25,4	0	18,0	0	43,6	0	25,0	0	18,6	0	19,4	1	13,6	1	5,8	0	21,0	2	15,7	2	5,3	0
5	136	9,42	2	2	0	0	35,4	0	18,0	1	17,4	0	34,4	0	16,0	0	18,4	0	16,5	0	10,5	0	6,0	0	16,6	0	10,6	0	6,0	0
6	168	11,83	1	2	0	0	41,8	1	22,2	1	19,6	1	41,2	1	22,8	1	18,4	0	19,3	1	13,8	2	5,5	0	19,0	1	13,5	1	5,5	0
7	182	15,50	1	1	0	75	46,8	1	25,2	0	21,6	1	45,0	1	25,2	0	19,8	1	19,7	1	14,5	1	5,2	3	19,9	1	14,3	1	5,6	0
8	150	7,67	2	2	0	0	42,6	1	18,8	0	23,8	2	41,2	1	19,4	0	21,8	2	18,5	1	10,4	3	8,1	2	18,9	1	10,4	3	8,5	2
9	178	13,92	2	1	1	60	40,6	0	26,6	1	14,0	4	42,8	0	22,8	0	20,0	1	19,8	1	14,3	1	5,5	0	19,6	1	13,5	0	6,1	0
10	163	11,75	2	1	1	60	41,6	1	22,0	1	19,6	1	38,8	0	21,7	1	17,1	0	18,0	0	12,0	0	6,0	0	17,9	0	11,9	0	6,0	0
11	180	19,08	1	2	0	38	43,0	0	25,2	0	17,8	0	41,4	0	24,8	0	16,6	0	20,6	1	15,0	2	5,6	0	20,1	1	14,6	1	5,5	0
12	202	16,75	1	2	0	0	43,0	0	23,6	0	19,4	1	53,0	2	22,4	0	30,6	2	20,2	1	13,4	0	6,8	2	20,3	1	13,1	0	7,2	2
13	168	11,83	1	1	0	75	43,2	1	21,4	0	21,8	2	53,2	2	23,0	1	30,2	2	19,5	2	12,9	1	6,6	2	19,3	1	12,8	1	6,5	2
14	190	16,33	1	1	0	75	43,4	0	25,4	0	18,0	0	45,0	1	25,2	0	19,8	1	20,1	1	13,4	0	6,7	1	20,3	1	13,3	0	7,0	2
15	167	12,42	2	1	1	0	40,8	1	16,4	4	24,4	2	41,0	1	23,4	2	17,6	0	19,0	1	12,5	0	6,5	1	18,2	0	12,2	0	6,0	0
16	183	18,83	2	2	0	25	42,0	0	25,0	0	17,0	0	41,0	0	23,0	0	18,0	0	19,5	1	13,7	1	5,8	0	19,3	0	12,6	0	6,7	1
17	181	17,42	1	1	0	50	46,8	1	24,8	0	22,0	2	45,8	1	25,4	0	20,4	1	20,9	2	10,8	3	10,1	2	20,7	1	12,8	0	7,9	2
18	136	6,00	1	1	0	50	38,0	1	19,4	2	18,6	0	38,6	1	19,4	2	19,2	0	17,5	1	11,2	1	6,3	1	17,1	1	11,0	1	6,1	0
19	164	11,83	1	2	0	0	41,0	1	21,0	0	20,0	1	41,4	1	17,8	4	23,6	2	19,3	1	13,3	1	6,0	0	19,3	1	13,3	1	6,0	0
>2,5SA								0		1		5		2		2		5		2		2		5		2		1		5
ges. 1			13	11	5																									

Legende siehe 8.6.1.1.

## 8.6.1.1.

<b>Legende</b>			
<b>A</b>	Auswertung der Latenz 0 < 1 SA < -1 SA 1 > 1 SA < 2,5 SA 2 > 2,5 SA 3 > -1 SA < -2,5 SA 4 > -2,5 S	<b>Pat.</b>	Patient
<b>β-BI mg</b>	β-Blocker Dosierung in mg	<b>r</b>	rechts
<b>DE</b>	positiv (1) negativ (2)	<b>Sex</b>	männlich (1)
<b>l</b>	links		weiblich (2)
<b>MFS</b>	MFS (1) Verdacht auf MFS (2)		

## 8.6.2. Normwerte Tibialis-SSEP

Autor	KG	KG_SA	n	Alter	N22	1 SA	2,5SA	N22 + 2,5SA	P40	1SA	2,5SA	P40-2,5SA	P40+2,5SA	P40-N22	1SA	2,5SA	P40-N22+2,5SA
Boor et al.	113	8,1	10	4-6	13,9	0,8	2,0	15,9	33,3	3,3	8,3	25,1	41,6	19,4	3,2	8,0	27,4
(1998)	135	5,9	13	7-9	16,1	0,8	2,0	18,1	33,0	2,5	6,3	26,8	39,3	16,9	2,5	6,3	23,2
	155	9,7	13	10-12	19,1	1,5	3,8	22,9	35,9	3,1	7,8	28,2	43,7	16,8	1,9	4,8	21,6
	166	6,6	11	13-15	20,7	1,0	2,5	23,2	37,7	2,3	5,8	32,0	43,5	17,0	1,7	4,3	21,3
Jörg (1993)	171	11,3		>15	24,1	1,9	4,8	28,9	41,4	2,8	7,0	34,4	48,4	17,3	1,7	4,3	21,6

Legende : siehe 8.8.1.



### 8.6.3. Normwerte Medianus-SSEP

<b>Autor</b>	<b>KG</b>	<b>KG SA</b>	<b>n</b>	<b>Patienten</b>	<b>N13</b>	<b>1 SA</b>	<b>N13 + 2,5SA</b>	<b>N20</b>	<b>1SA</b>	<b>N20-2,5SA</b>	<b>N20+2,5SA</b>	<b>N20-N13</b>	<b>1SA</b>	<b>N20-N13+2,5SA</b>
Boor et al.	113	8,1	12	4-6	9,4	0,8	11,4	15,7	0,8	13,7	17,7	6,3	0,6	7,8
(1998)	135	5,9	15	7-9	10,2	0,5	11,5	16,0	0,6	14,5	17,5	5,8	0,3	6,6
	155	9,7	16	10-12	11,4	0,8	13,4	17,4	1,0	14,9	19,9	6,0	0,5	7,3
	166	6,6	12	13-15	12,1	0,6	13,6	17,8	0,6	16,3	19,3	5,7	0,3	6,5
	171	11,3	18	>15	12,6	0,9	14,9	18,3	1,0	15,8	20,8	5,7	0,4	6,7

Legende: siehe 8.8.1.

## 8.7. AEP

Pat-id	KG (cm)	Alter	Sex	MFS	DE	Ir	A	II r	A	IIIr	A	I-Vr	A	I li	A	II li	A	III li	A	I-Vli	A
1	178	14,92	1	2	0	1,7	0	4,0	0	5,9	0	4,2	0	1,7	0	4,0	0	5,8	0	4,1	0
2	183	16,92	1	1	0	1,7	0	3,7	0	5,4	3	3,7	4	1,7	0	3,8	0	5,8	0	4,1	0
3	198	15,50	1	1	0	1,7	0	3,9	0	6,0	0	4,3	1	1,6	0	3,9	0	5,9	0	4,3	1
4	197	20,50	1	1	1	1,8	1	4,0	1	6,1	1	4,3	1	1,6	0	4,1	1	6,2	2	4,6	2
5	136	9,42	2	2	0	1,7	0	3,6	0	5,5	0	3,8	3	1,6	0	4,3	1	5,5	0	3,9	3
6	168	11,83	1	2	0	1,8	1	3,7	0	5,2	4	3,4	4	1,7	0	3,6	0	5,1	4	3,4	4
7	182	15,50	1	1	0	1,6	0	3,7	0	5,8	0	4,2	0	1,6	0	3,8	0	5,8	0	4,2	0
8	150	7,67	2	2	0	1,2	4	3,8	0	5,7	0	4,5	2	2,0	2	4,4	2	5,8	0	3,8	4
9	178	13,92	2	1	1	1,6	0	3,7	0	5,5	3	3,9	3	1,6	0	3,7	0	5,5	3	3,9	3
10	163	11,75	2	1	3	1,4	0	3,7	0	5,5	0	4,1	0	1,5	0	3,7	0	5,5	0	4,0	0
11	180	19,08	1	2	0	1,5	0	3,6	0	5,5	0	4,0	0	1,6	0	3,7	0	5,5	0	3,9	0
12	202	16,75	1	2	0	2,0	2	4,4	2	6,3	2	4,3	1	1,9	1	4,5	2	6,2	2	4,3	1
13	168	11,83	1	1	0	1,2	0	4,0	0	5,9	0	4,7	2	1,6	0	4,0	0	5,9	0	4,3	1
14	190	16,33	1	1	0	1,5	0	3,9	0	5,3	0	3,8	0	1,5	0	3,7	0	5,7	0	4,2	0
15	167	12,42	2	1	1	1,6	0	3,8	0	5,7	0	4,1	0	1,6	0	3,6	0	5,6	0	4,0	0
16	183	18,83	2	2	0	1,8	1	3,8	0	5,9	1	4,1	0	1,5	0	3,8	0	5,9	1	4,4	1
17	181	17,42	1	1	0	1,6	0	3,7	0	5,6	0	4,0	0	1,6	0	4,1	1	5,8	0	4,2	0
18	136	6,00	1	1	0	1,7	0	4,0	0	5,6	0	3,9	0	1,7	0	3,9	0	5,6	0	3,9	0
19	164	11,83	1	2	0	1,8	1	3,8	0	5,9	1	4,1	0	1,5	0	3,8	0	5,9	1	4,4	1

Legende: siehe 8.8.1.

## 8.8. Neurologische Untersuchung

Pat	Alter	Sex	MF S	DE	KG (cm)	KG (PZ)	KU (cm)	KU (PZ)	HN	RH	LH	ZE US	SK	ZG	FG	L	Sonst.	β-RA (mg)	Med.	Nebendiagnose
1	14,92	1	2	0	178	75-90	54	25-50	0	1	0	0	1	1	0	0		50 At		Synkope 1999 unter Atenololeinstellung
2	16,92	1	1	1	183	50-75	57	50-97	0	1	0	re>li	1	0	0	0		100 At		Z.n.Handgelenksfraktur re 1994, Akne vulgaris
3	15,50	1	1	0	198	>97	55	50	0	0	1	0	1	1	0	0		50 At		1986 Z.n. PE, 1995 TA, 1997 ME
4	20,50	1	1	1	197	>97	65	>97	0	1	1	0	0	0	0	0		0	Ph, Fu, Sp	Z.n. CH-OP re,TA, AK-u. Ascendens-Ersatz
5	9,42	2	2	0	136	25-50	52	50	0	1	0	0	0	0	0	0		0		
6	11,83	1	2	0	168	>97	54	50-97	0	1	0	0	0	0	0	1		0		Z.n.1993 AE und 1997 TE
7	15,50	1	1	0	182	75-90	55,5	50-97	0	ne	ne	0	0	ne	ne	0		75 Met		Epilepsie (Grand mal), Stat.Enzephalopathie, mentale Retardierung
8	7,67	2	2	0	150	>97	56,5	>97	uA	1	0	re>li	1	0	0	0	*	0	Cr, Re	Atopisches Ekzem, statm.Entwicklungsret.
9	13,92	2	1	1	178	>97	57	97	0	1	0	li>re	0	0	0	0	*	60 At		
10	11,75	2	1	1	163	>97	ne	ne	0	ne	ne	0	0	ne	ne	ne		60 Met		
11	19,08	1	2	0	180	50	55	25-50	0	1	0	0	1	0	0	0	*	37,5 At	Jo, Pc	Migräne, Dysarthrie, Dyslalie, psychmot.EV
12	16,75	1	2	0	202	>97	55	25-50	0	1	0	li1	0	0	0	0		0		kong.N., Z.n.Borreliose, AV-BI I-II, Scheuer, 1994 Tr li. Bein
13	11,83	1	1	0	168	>97	58	>97	0	1	0	re>li	1	0	0	0	*	75 At	Nn	Mischbild MFS+CCA, HLA-B27 pos.
14	16,33	1	1	0	190	97	62,5	>97	0	1	0	0	1	0	0	0	*	75 At	Nn, Mi	Mischbild MFS+CCA
15	12,42	2	1	1	167	90-97	54	50-97	eG	1	0	0	1	0	1	0	*	0		1990 Z.n. HD-OP bds, frühe PubE, 1993 AE,1995 Z.n. NA
16	18,83	2	2	0	183	>97	57	50-97	0	1	0	0	1	0	0	0	*	25 At		
17	17,42	1	1	0	181	50-75	56,5	50-97	0	1	0	re1	0	0	0	1		50 At		Z.n. C-All und KM-Transplantation
18	6,00	1	1	0	136	>97	54	50-97	0	1	0	0	0	0	0	0		50 At		
19	11,83	1	2	0	164	90-97	58	>97	0	0	1	0	1	1	1	0	I,A,D,*	0	Su	Rolandi-Fokus, Teilleistungsstörung, psychm EV
>97				5	174			5		15	3	7	10	3	2	2		12	6	

Legende: siehe 8.8.1.

**8.8.1. Legende**

A	Ataxie	
AE	Adenektomie	
AK	Aortenklappe	
At	Atenolol	
β-RA	Betablocker-Rezeptorantagonisten	
CCA	kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie	
CH	Cholesteatom	
Cr	Cromoglicinsäure	
CV	Chvostek	
D	Dysmetrie	
DE	Duraektasie	
e.G.	eingeschränkter Geruchssinn	
EV	Entwicklungsverzögerung	
FG	Fersengang	
Fu	Furosemid	
HD	Hüftdysplasie	
HN	Hirnnerven	
I	Intentionstremor	
Jo	Johanniskraut	
KG	Körpergröße cm	
KM	Knochenmark	
KU	Kopfumfang	
L	Lumbago	
LH	Linkshänder	
MFS	Marfan Syndrom	1
V.a.	Verdacht auf MFS	2
Met	Metoprolol	
Mi	Minocyclin	
N	Nystagmus	
NA	Nasenseptumabszess	
ne	nicht erhoben	
Nn	Naproxen	
Pc	Paracetamol	
PE	Paukenerguss	
Ph	Phenprocoumon	
PubE	Pubertätsentwicklung	
PZ	Perzentile	
Re	Reproterol	
RH	Rechtshänder	
RK	Rheumknötchen	
RS	Rückenschmerzen	1 vorhanden 2 nicht vorhanden
Sex	Geschlecht	1 männlich 2 weiblich
SK	Skoliose	1 vorhanden 2 nicht vorhanden
Sp	Spironolacton	
Stat	statisch	
Statm	statomotorische	
Su	Sultiam	
TA	Trichterbrustaufrichtung	
TB	Trichterbrust	
TE	Tonsillektomie	
Tr	Trauma	
u.A.	unkoordinierte Augenmotilität	
ZEUS	Zahlenerkennen am Unterschenkel	1 unsicher 0 sicher
ZG	Zehengang	
>	besser als	
(8)*	PSR rechts fehlt	
(9)*	ASR links fehlt	
(11)*	Reflexzonenverbreiterung	
(13,14)*	Tonus hyperton, Gelenkhypomobilität besonders der Ellenbogen- u. Kniegelenke, Rheumknötchen gelenknah	
(15)*	Geruchsprobe nicht erkannt	
(16)*	Phlebektasien peri-malleolär	
(19)*	groschlägiger Intentionstremor,-Zittern der Zunge beim Herausstrecken	

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Bentele für die Möglichkeit, die beschriebene Arbeit in seinem Arbeitsbereich anfertigen zu dürfen sowie die interessante Aufgabenstellung und seine unschätzbare hilfreichen Korrekturvorschläge.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Dissertation wurde in den Laboratorien der Neuropädiatrischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf unter Betreuung von Dr. med. Joachim Riedel durchgeführt.

Für die unkomplizierte Einarbeitung in den experimentellen Teil sowie der konstruktiven Unterstützung meiner Arbeit, insbesondere die Förderung, Kritik und Unterstützung vor der Präsentation der Ergebnisse möchte ich mich bei Dr. med. Joachim Riedel ganz besonders herzlich bedanken.

Den Kollegen und Kolleginnen der kardiologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Eppendorf insbesondere Prof. Dr. med. J. Weil, Dr. med. M. Banhidai und Dr. med. A. Orth danke ich für die logistische Unterstützung der Patienten.

Dr. med. C. Habermann danke ich für die herausfordernde Neubefundung der Duraektasien.

Dem EEG-Team möchte ich ganz besonders für die Tipps der besten Ableittechniken und die ermunternde Unterstützung bei der Arbeit mit den Patienten danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Patienten und deren Eltern, die der Untersuchung mit unendlicher Geduld und Konzentration zum Hauptinhalt der Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. Bubenheim danke ich dafür, dass er mich bei der statistischen Fragestellung auf den Boden der Tatsachen zurückgeführt hat.

Frau Rehders danke ich für die Unterstützung bei organisatorischen Problemen und für ein offenes Ohr zu jeder Zeit.

Meiner Mutter, meiner Schwester und meinen Freunden sei für die Motivation und Dr. Jürgen Puls für die besonders hartnäckige Motivation die Arbeit abzuschließen gedankt.

Mein unendlicher Dank gilt meinem Freund Florian Puls, der mich in jeder Hinsicht unterstützt hat.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Julia Schatz  
 Geburtsdatum 16.12.1970  
 Geburtsort Hamburg

### Ausbildung

**Universität Hamburg**  
 2002 WS Dritte Ärztliche Prüfung  
 2001 SS Zweite Ärztliche Prüfung  
 1999 WS Erste Ärztliche Prüfung  
 1998 SS Ärztliche Vorprüfung  
 1995 WS Beginn Studium der Humanmedizin  
 1993 Jun-Aug **United Nations Children's Fund (UNICEF)**, London  
 Stipendium von UNICEF für Diplomarbeit: Analyse Corporate Sponsoring,  
 Design einer Werbestrategie und eines Werbefolders  
 1992-94 **Thames Valley University**, London  
 Bachelor of Arts (Hons) Design & Medien Management  
 1990-92 Higher National Diploma in Business & Finance  
 1990 **Gymnasium Othmarschen**, Hamburg, Abitur

### Praxiserfahrung

2004 seit Oktober **Assistenzärztin**  
**Medizinische Hochschule Hannover**, Rheumatologie  
 06/03 – 09/2004 **Ärztin im Praktikum**  
**Medizinische Hochschule Hannover**, Nephrologie, Rheumatologie  
 2001-2 Okt-Sep **Praktisches Jahr**  
**UniversitätsSpital Zürich**, Dermatologie  
**Allgemeines Kinderkrankenhaus Altona**, Kinderchirurgie  
**Allgemeines Krankenhaus St. Georg**, Chirurgie  
**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)**, Innere Medizin  
**Famulatur**  
 2000 Sep **UKE**, Pädiatrie  
 2000 Aug **St. Michael's Hospital**, Dublin, Innere Medizin  
 1999 Feb **Marienkrankenhaus**, Gynäkologie, Chirurgie (Notfallaufnahme)

### Wissenschaftliche Tätigkeit

2001 *Doktorarbeit* Schatz, J., Riedel, J., Banhidai, M., Habermann, C., Weil, J.,  
 Bentele, KHP.  
*Somatosensory evoked potentials of the median and tibial nerve in  
 paediatric patients with Marfan's syndrome with and without dural  
 ectasia.*  
**Congress of the European Paediatric Neurology Society**, Baden-Baden  
 Poster-Präsentation  
 1997 Sep **UKE**, Institut für Makroskopische Anatomie, Studentische Hilfskraft  
 WS

### Arbeitserfahrung

1999-02 **Krankenhaus Bethanien**, Hamburg, Diabetes Station, Nachtwache

## **11. Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens) kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Julia Schatz

Hannover, den 18.03.2005