Aus der Klinik und Poliklinik für
Neuroradiologische Diagnostik und Intervention
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Herr Professor Dr. H. Zeumer

D I S S E R T A T I O N

Magnet-Resonanz-Spektroskopie des Hippocampus bei Patienten mit Multipler Sklerose und Kognitiven Störungen

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

von
Ina Grimme
aus Göttingen

Hamburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 13.10.2008
Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Zeumer
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. C. Heesen
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:PD Dr. A. May

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS IV

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG 1

2 EINLEITUNG UND STAND DER FORSCHUNG 2

2.1 1H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie 2

2.1.1 MRS: Historie und Technik 2

2.1.2 Mittels MRS quantifizierbare Metabolite 5

2.1.2.1 N-Acetyl-Aspartat (NAA) 6

2.1.2.2 Creatin/Phosphocreatin 6

2.1.2.3 Cholin 6

2.1.2.4 Inositol 7

2.1.2.5 Glutamin/Glutamat 7

2.1.2.6 Laktat 7

2.2 Der Hippocampus – Anatomie und Funktion 8

2.3 Multiple Sklerose 8

2.3.1 Klinische Aspekte der Multiplen Sklerose 8

2.3.1.1 Diagnose der Multiplen Sklerose 9

2.3.1.2 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose 10

2.3.1.3 Prognose 11

2.3.2 Ätiologische Hypothesen der Multiplen Sklerose 12

2.3.3 Immunpathogenese der MS 14

2.3.4 Therapiekonzepte der Multiplen Sklerose 15

2.3.4.1 Derzeitige Standardtherapien 15

2.3.4.2 Experimentelle Therapien 17

2.4 Neuropsychologische Defizite bei Multipler Sklerose 18

2.4.1 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose 18

2.4.2 Pathogenese und Diagnostik kogitiver Störungen bei Multipler Sklerose 19

2.4.2.1 Etablierte Verfahren 20

2.4.2.2 Neuere Verfahren 21

2.4.3 Depression bei Multipler Sklerose 22

2.4.4 Fatigue bei Multipler Sklerose 22

2.4.5 Therapiekonzepte der neuropsychologischen Defizite 23

2.4.5.1 Therapie der kognitiver Defizite 23

2.4.5.2 Therapie der Depression 24

2.4.5.3 Therapie der Fatigue 24

2.5 MRS in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Multiplen Sklerose 25

2.6 Magnet-Resonanz-Spektroskopie bei Patienten mit kognitiven Störungen 27

2.6.1 MRS bei kognitiven Störungen und verschiedenen Grunderkrankungen 27
2.6.1.1 MRS im Hippocampus 28
2.6.2 MRS bei kognitiven Störungen und Multipler Sklerose 28

3 MATERIAL UND METHODEN 30
3.1 Stichprobenbeschreibung 30
3.2 Magnet-Resonanz-Spektroskopie 31
3.3 Neurologische Untersuchung 34
3.4 Neuropsychologische Testbatterie 34
3.4.1 Neuropsychologische Tests 34
3.4.1.1 SDMT 35
3.4.1.2 PASAT 35
3.4.1.3 VLMT 35
3.4.1.4 RWT 36
3.4.1.5 WST 36
3.4.1.6 TAP 36
3.4.2 Depression und Fatigue 37
3.4.2.1 HADS 37
3.4.2.2 FSS 37
3.4.2.3 MFIS 37

4 ERGEBNISSE 39
4.1 Gruppeneinteilung 39
4.2 Deskriptive Datenanalyse 39
4.2.1 Ergebnisse der MR-spektroskopischen Untersuchung 40
4.2.2 Ergebnisse der neurologische Untersuchung 45
4.2.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie 46
4.3 Korrelationsanalyse 47
4.3.1 Vergleich der Metabolitkonzentrationen 47
4.3.2 Metabolitkonzentrationen und neuropsychologische Testergebnisse 48
4.3.3 Ergebnisse der Untersuchungen von Depression und Fatigue 50
4.3.4 Ergebnisse der Untersuchungen möglicher Störvariablen 51

5 DISKUSSION 53
5.1 Einleitung 53
5.2 Gruppeneinteilung 53
5.3 Metabolitkonzentrationen und kognitive Defizite 54
5.4 Depression und Fatigue 56

5.5 Störvariablen und Einschränkungen der Untersuchung 57

5.6 Schlußfolgerung und Ausblick 60

6 ZUSAMMENFASSUNG 62

LITERATURVERZEICHNIS 63

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 76

TABELLENVERZEICHNIS 78

APPENDIX 80

CURRICULUM VITAE 81

DANKSAGUNG 83

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 84

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

^{1}H MRS	Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie
AEP	Akustisch-evozierte Potentiale
CAMBS	Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
cCT	craniale Computer-Tomographie
CHESS	Chemical Shift Selective Saturation
CT	Computertomographie
EAE	Experimentelle autoimmune Encephalomyelitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
Glx	Gesamt-Glutamat
HCST	Hämatopoetische Stammzell-Transplantation
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HRQL	Health related Quality of Life
HTLV-1	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
KM	Kontrastmittel
μ	Mittelwert
M	Morbus
MBP	Myelin-basisches-Protein
MEP	Motorisch-evozierte Potentiale
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRS	Magnet-Resonanz-Spektroskopie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
MTR	Magnetisation-Tranfer-Ratio
MTX	Methotrexat

NAWM	Normal Appearing White Matter
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Prognoseindex
ppm	parts per million
PP-MS	primär-progrediente Multiple Sklerose
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
r	Korrelationskoeffizient
ROI	Region of interest
RR-MS	rezidivierend-remittierende Multiple Sklerose
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SCC	Size of Corpus Callosum
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SP-MS	sekundär-progrediente Multiple Sklerose
SSEP	Somatosensibel-evozierte Potentiale
SSPE	Subakut Sklerosierende Panencephalitis
SSRI	Selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Method
tAD	trizyklische Anitdepressiva
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
tCh	Gesamt-Cholin
Cr	Creatin
TE	Echozeit
TLL	Total Lesion Load
tNAA	Gesamt-N-Acetyl-Aspartat
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TR	Repititionszeit
VBR	Ventricular-Brain-Ratio
VEP	Visuell-evozierte Potentiale
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test
VOI	Voxel of interest
WST	Wortschatztest
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG

Viele Multiple Sklerose-Patienten leiden im Rahmen ihrer Erkrankung an kognitiven Störungen. Verschiedene bisher durchgeführte Studien konnten zeigen, dass kognitive Defizite bei MS mit anderen Parametern der Erkrankung wie den Ergebnissen verschiedener Bildgebungsverfahren, dem Status der physischen Behinderungen und genetischer Befunde in unterschiedlichem Maße korrelieren.

Einige Studien geben Hinweise darauf, dass Veränderungen der Metabolitkonzentrationen im Gehirn von MS-Patienten mit kognitiven Störungen assoziiert sein können (Pan et al. 2001, Christiodoulou et al. 2003, Summers et al. 2008). Wenige Studien an Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Metabolit-konzentrationen, die im Hippocampus gemessen wurden, und kognitiven Störungen der Patienten (Deiken et al. 1998, Beacher et al. 2005, Franczak et al. 2007).

Zielsetzung dieser Arbeit ist es zu klären, ob spektroskopisch ermittelte Neuro-Metabolitkonzentrationen der zerebralen Hippocampus-Region mit kognitiven Dysfunktionen bei Patienten mit Multipler Sklerose korrelieren und die Magnet-Resonanz-Spektroskopie gegebenenfalls als diagnostisches Kriterium für neuropsychologische Defizite im Rahmen dieser Erkrankung eingesetzt werden kann.

Bei Korrelation der MRS-Ergebnisse mit dem Ausmaß kognitiver Defizite ergibt sich die Fragestellung, ob die MRS als Monitor für den Erfolg verschiedener Therapien herangezogen werden kann. Gegebenenfalls könnte ein pathologischer Befund in der MRS den frühzeitigen Einsatz therapeutischer Maßnahmen, noch vor Diagnosestellung eventueller kognitiver Dysfunktionen durch konventionelle neuropsychologische Tests, ermöglichen.

HYPOTHESE:

Es besteht eine Korrelation zwischen MR-spektroskopisch gemessenen Metabolitkonzentrationen der Hippocampus-Region und kognitiven Störungen bei Patienten mit MS.

2 EINLEITUNG UND STAND DER FORSCHUNG

2.1 1H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie

2.1.1 MRS: Historie und Technik

Seit Anfang der 50er Jahre wird die Spektroskopie in der Biochemie erfolgreich eingesetzt. 1985 wurde die ^{1}H-MR-Spektroskopie erstmals in der Medizin eingesetzt, um biochemische Prozesse zu messen (Werner et Kahn 2002). Die Magnet-Resonanz-Spektroskopie ist ein Verfahren, dass es dem Untersucher erlaubt einen Einblick in intrazelluläre Vorgänge der Körperzellen zu erlangen, indem die Stoffwechselmetabolite quantitativ bestimmt werden.
Um die Metabolitbestimmung auch in lokalisierten kleinsten Strukturen des Körpers zu ermöglichen, muss die Spektroskopie mit einem Bildgebungsverfahren kombiniert werden. Die in der Medizin am weitesten verbreitete Nutzung ist die Magnet-Resonanz-Spektroskopie, die die magnetische Eigenschaft von Atomkernen nutzt. Aufgrund einer asymmetrischen Ladungsverteilung der Kerne entsteht ein Drehimpuls, mit dem ein magnetisches Dipolmoment verbunden ist. Die räumliche Verteilung der Spins und die Spindichte eines Körpers stehen in Abhängigkeit zu einem Magnetfeld B_o. Wird dieses angelegt, entsteht durch die Umorientierung der Dipole eine Abgabe oder Absorption von Energie (Lanfermann et al. 2002). Die Beziehung zwischen dieser Energieänderung (ΔE) und der magnetischen Feldstärke wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben:

$$\Delta E = h\,\nu_o = \gamma\, B_o / 2\pi$$

h ist das Planck´sche Wirkungsquantum
ν_o die Larmor-Frequenz
γ die vom Aufbau des betreffendes Kerns abhängige Proportionalitätskonstante
B_o das äußere Magnetfeld in Tesla

Bei der Spektroskopie befindet sich der zu untersuchende Bereich in einem homogenen Magnetfeld, ohne von aussen angelegten Gradienten. Um einzelne Verbindungen darstellen zu können, werden intramolekulare Feldänderungen abgebildet, die durch Wechselwirkungen eines Kernspins mit der Elektronenhülle eines benachbarten Spins

entstehen. Die Ablenkung der Kerne aus dem Gleichgewichtszustand im homogenen Magnetfeld erfolgt durch einen Hochfrequenz-Puls, der von einer Spule erzeugt wird.
In der ^{1}H-MRS werden vor allem die „Point Resolved Spectroscopy" (PRESS) oder die „Stimulated Echo Acquisition Method" (STEAM) verwendet (Danielsen et Ross 1999).
Nach Beendigung des Hochfrequenz-Pulses setzen Relaxationsvorgänge ein, die durch eine Zeitkonstante beschrieben werden und als Relaxationszeit bezeichnet werden.

Die Resonanzfrequenz des Protons ist in Abhängigkeit von der chemischen Umgebung gering unterschiedlich. Sie wird von Wechselwirkungen des Kernspins mit der Hülle und mit benachbarten Kernen verursacht. Daraus folgt, dass jeder Kern i ein lokales Magnetfeld B_i hat, was durch folgende Gleichung beschrieben wird:

$$B_i = B_o (1-\sigma_i)$$

σ_i gibt den abschirmenden Einfluss der Elektronenhülle wieder und ist im einfachsten Fall eine Konstante.
Die Larmor-Gleichung muss modifiziert werden:

$$\Delta E = h \nu_o = \gamma B_o (1- \sigma_i)/ 2\pi$$

Die Angabe der Resonanzfrequenz eines Spins in Bezug zu einer Referenzfrequenz folgt folgender Formel:

$$\sigma_{i, ref} = (\nu_i - \nu_{ref}) / \nu_{ref} = (\sigma_{ref} - \sigma_i) / (1- \sigma_{ref}) \approx (\sigma_{ref} - \sigma_i)$$

Die Resonanzfrequenzunterschiede werden als „chemical shift" bezeichnet und in parts per million (ppm) angegeben. Die verschiedenen ermittelten Resonanzfrequenzen sind charakteristisch für die untersuchten Verbindungen und stellen so einen „Fingerprint" dar (Raab et al. 2002, Lanfermann et al. 2002).

Die Fourier-Transformation ermöglicht eine mathemathische Analyse eines aus verschiedenen Frequenzkomponenten bestehenden Signals und die Umwandlung in ein Frequenzspektrum. Man erhält ein typisches Frequenzspektrum, das Abb. 1 als Beispiel wiedergibt.

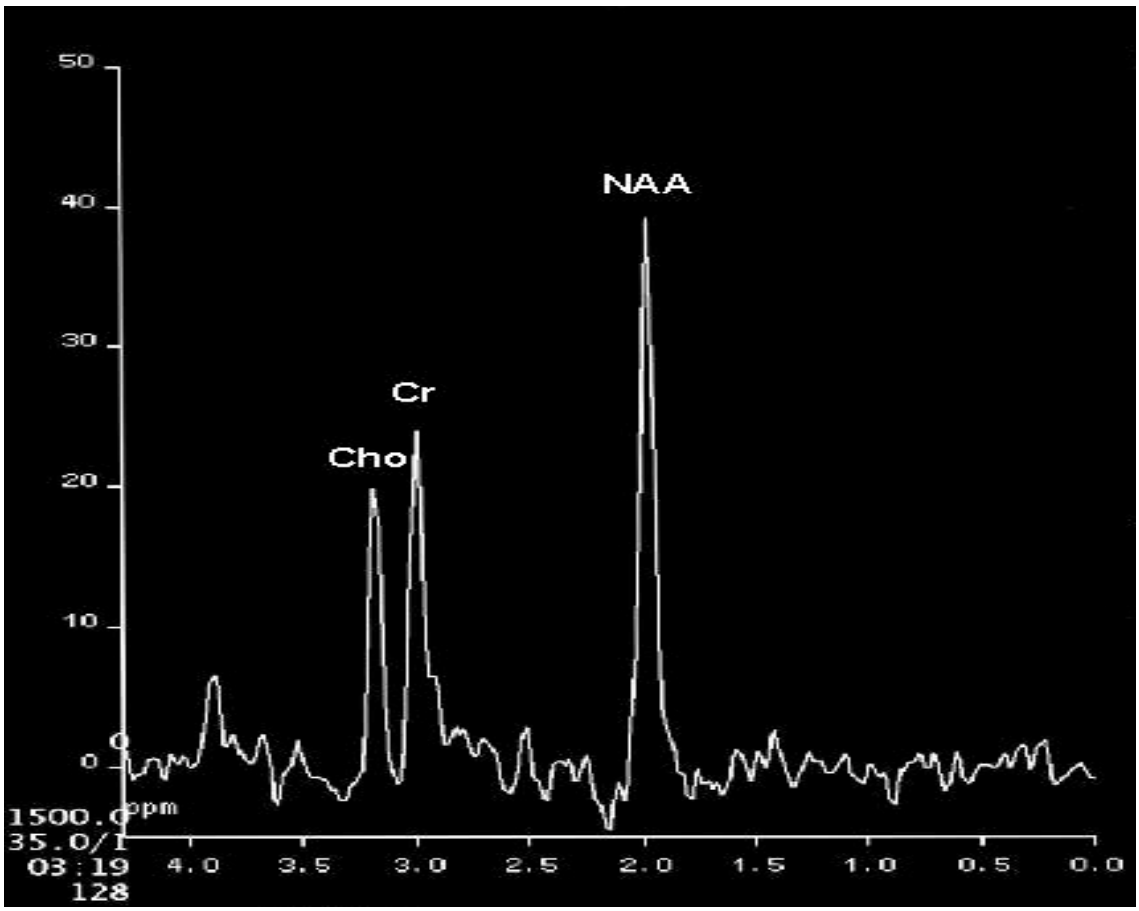


Abbildung 1: Typisches Frequenzspektrum einer MRS, entnommen von der Homepage des Universitätsklinikums Aachen (2007)

Die Fläche unter dem Signal des entstehenden Frequenzspektrums ist proportional zur Anzahl der Atomkerne, erlaubt also eine Konzentrationsbestimmung der jeweils gemessenen Substanz. Aus dem chemical shift kann dann auf die Art der chemischen Verbindung geschlossen werden (Raab et al. 2002, Danielsen et Ross 1999).

Durch sich gegenseitig überlappende Magnetfelder und die Kombination mit entsprechenden Pulssequenzen wird es möglich, die Messung anatomisch zu lokalisieren. So ist eine genaue Abgrenzung des Messvolumens (Region of Interest, ROI; Voxel of Interest, VOI) möglich, das mittels Spektroskopie auf seinen Gehalt an Metaboliten hin untersucht werden kann (Raab et al. 2002).

Um auch schon geringe Mengen einzelner Metabolite messen zu können, muss das Signal des Wassers im Gehirn unterdrückt werden, da dieses bis zu Faktor 10.000 stärker ist, als das der Metabolite (Danielsen et Ross 1999). Dies geschieht mittels sogenannten CHESS-Impulsen (chemical shift selective saturation). Hierbei werden die Protonen des Wasser durch Anregung und anschließende Dephasierung gesättigt (Raab et al. 2002).

Abhängig von den zu detektierenden Metaboliten muss vom Untersucher die Echozeit gewählt werden. Die Echozeit (TE) ist die Zeit zwischen der Anregung eines Kerns durch einen Hochfrequenzpulsgeber und dem Empfang des Signals. Sie wird in Millisekunden angegeben. Da das Signal mit der Zeit immer kleiner wird, sind einige Verbindungen bei längerer Echozeit nicht mehr messbar (Raab et al 2002, Sauter et al. 1992). Die Zeit zwischen den Auslösungen der Hochfrequenzpulse wird Repititionszeit (TR) genannt und ebenfalls in Millisekunden angegeben.

Zusammenfassend ist die in vivo Protonen MR-Spektroskopie (^{1}H MRS) also ein nicht-invasives Verfahren, das schmerzfrei, ungefährlich und nebenwirkungsfrei einen quantitativen Einblick in intrazelluläre metabolische Prozesse eines beliebigen Messvolumens im menschlichen Körper erlaubt, dessen richtige Anwendung großes technisches Wissen und Verständniss des Untersuchenden verlangt. Durch ständig verbesserte Techniken ist jedoch mittlerweile eine routinemäßige Gewinnung diagnostisch wertvoller Metabolitspektren in spezialisierten Zentren möglich geworden.
Spektroskopisch ermittelte Daten geben Aufschluss über den Zustand des zu untersuchenden Gewebes. Typische Verteilungsmuster der Metabolite lassen dabei eine Charakterisierung physiologischer und pathologischer Prozesse zu. Es ist möglich, Spektren von erkranktem Geweben intraindividuell mit gesunden Arealen zu vergleichen, oder gemessene Metabolitkonzentrationen festgelegter Areale verschiedener Individuen miteinander zu vergleichen (Raab et al. 2002).
Mittels MRS gewonnene Erkenntnisse können zu differentialdiagnostischen Erwägungen bei zerebralen Läsionen, die durch die konventionelle Bildgebung oder andere nicht-invasive Verfahren nicht weiter spezifizierbar sind, herangezogen werden. Sie kann ein direktes Abbild der Gehirnpathologie auf molekularer Ebene geben, ohne eine invasive Probengewinnung erforderlich zu machen. Diffentialdiagnostik und Verlaufsbeobachtungen neurologischer Erkrankungen zeigen den großen Nutzen der MRS (Raab et al. 2002).

2.1.2 Mittels MRS quantifizierbare Metabolite

Die wichtigsten durch Magnetresonanzspektroskopie ermittelbaren Werte des menschlichen Gewebes sind die Metabolitspektren von N-Acetyl-Aspartat, Creatin/Phosphocreatin, Cholin, Glutamin/Glutamat, Inositol und Laktat, die im Folgenden genauer dargestellt werden.

2.1.2.1 N-Acetyl-Aspartat (NAA)

Die Funktion des NAA ist bislang nicht eindeutig geklärt. NAA wird als neuronaler Marker angesehen, der die Integrität, Lebensfähigkeit und Funktionalität der Nervenzellen wiedergibt. Es wird in den Mitochondrien der Neuronen aus Aspartat und Acetyl-CoA synthetisiert. Eine verminderte Konzentration kann also auf einen Neuronenuntergang schließen lassen. Es wird als tNAA angegeben. tNAA kommt im gesunden Gewebe in vergleichsweise hoher Konzentration vor und bildet in der Regel den höchsten Peak des Frequenzspektrums. Das Signal wird bei 2,01 ppm gefunden (vgl. Abb. 1) (Moffett et al. 2007, Raab et al. 2002).

2.1.2.2 Creatin/Phosphocreatin

Creatin kommt im menschlichen Körper hauptsächlich in der Muskulatur und im Gehirn vor. Es wird über die Nahrung (Fisch und Fleisch) aufgenommen, aber auch im Körper aus den Aminosäuren Arginin und Glycin gebildet. Es wird als Indikator für den Energiehaushalt des Gewebes gewertet. Da Creatin und Phosphocreatin spektroskopisch nicht voneinander zu trennen sind, erscheinen sie in einem gemeinsamen Peak und werden als Gesamt-Creatin (Cr) angegeben. Die Konzentrationen der Metabolite im Gehirnparenchym scheinen stabil zu sein. Sie werden daher für den jeweiligen Patienten als individueller Referenzwert genutzt. Creatin bildet den dritthöchsten Peak eines physiologischen Frequenzspektrums bei 3,02 ppm (vgl. Abb. 1), (Frahm et al. 1989, Raab et al. 2002).

2.1.2.3 Cholin

Cholin ist Bestandteil des Neurotransmitters Acetylcholin. Die Acetylcholinesterase baut Acetylcholin zu Essigsäure und Cholin ab. Die Cholinresonanz in der Spektroskopie beinhaltet die Werte für Cholin, Glycerophosphocholin und Phosphocholin, die aus dem Phopholipid-Mechanismus und aus Prozessen osmotischer Regulation stammen (Bluml et al. 1998). Cholin ist ein basischer, wasserlöslicher Bestandteil der Zellmembran (Löffler 2002). Erhöhungen findet man bei Vorgängen mit gesteigertem Membranumsatz, wie Zellproliferation oder Gewebsuntergang, wie z.B. bei Tumoren und nach Bestrahlungstherapien. Das Signal findet sich bei 3,21 ppm (Raab et al. 2002).

2.1.2.4 Inositol

In humanen Geweben kommt Inositol vor allem als Myo-Inositol vor. Es gilt als Marker für reaktive Gliazellvermehrung und als Parameter für pathologische Gliazell-Prozesse (Ross 1990). Die Funktion ist nicht hinreichend geklärt. Phosphoinositol wirkt in einer Calcium-regulierenden second-messenger-Kaskade der Zellen mit. Die Myo-Inositol-konzentration kann nur mittels kurzer Echo-Zeiten ermittelt werden. Detektierbare Resonanzen findet man bei 3,52 und 3,61 ppm (Raab et al. 2002).

2.1.2.5 Glutamin/Glutamat

Glutamin und Glutamat gehören zu den nicht-essentiellen Aminosäuren, die vom menschlichen Körper synthetisiert werden können. Glutamin entsteht durch Aminierung aus Glutamat und dient vor allem als Stickstofflieferant für viele im Körper ablaufende biochemische Prozesse (Löffler 2002). Glutamin und Glutamat werden spektroskopisch als Gesamtglutamat (Glx) ermittelt und kommen in gesamten Gehirn vor. Glutamin gilt, wie auch Myo-Inositol, als Gliazellmarker, Glutamat als Neurotoxin. In ischämischen und hypoxischen Zuständen ist das Gesamtglutamat erhöht, was hier als Glutaminerhöhung in den Astrozyten angesehen wird, da gebildetes toxisches Glutamat in Glutamin umgewandelt wird. Signale finden sich bei 2,12 – 2,46 ppm (Danielsen et Ross 1999, Raab et al. 2002).

2.1.2.6 Laktat

Laktat oder Milchsäure ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Es wird, wenn es nicht zu CO_2 und H_2O abgebaut wird, von vielen Zellen in das Blut abgeben und so zur Leber transportiert, wo es zu Glucose resynthetisiert wird. Es kommt im physiologischen Gewebe nur in sehr geringen Konzentrationen vor. Erhöhte Werte finden sich bei ischämischen Zuständen, wie z.B. bei Insulten, nach Traumen oder Infarkten, da hier aufgrund des Sauerstoffmangels anaerobe Prozesse stattfinden. Charakteristisch ist ein Doppel-Peak bei 1,3 ppm in der Spektroskopie (Löffler 2002, Klinke et Silbernagel 2000, Raab et al. 2002).

2.2 Der Hippocampus – Anatomie und Funktion

Der Hippocampus liegt im Temporallappen des Gehirns und zählt zu den evolutionär ältesten Strukturen des Gehirns. Er wird von einer dünnen Schicht weißer Substanz (Alveus hippocampi) bedeckt, die in die Fornix einstrahlt und den Hippocampus über efferente Fasern mit dem Thalamus, dem Hypothalamus und den Corpora mamillaria verbindet. Afferente Fasern erhält der Hippocampus vom Riechhirn, dem Corpus amygdaloideum, dem Gyrus cinguli und dem Septum pellucidum. Das distale verdickte Ende (Pes hippocampi) besitzt an der Oberfläche einige Vorwölbungen (Digitationes hippocampi).

Im Hippocampus laufen alle Sinnesmodalitäten zusammen. Er ist für das Frischgedächtnis und die Bildung von Programmen also Lernvorgängen, wichtig. Er bildet zusammen mit den Fimbria hippocampi, dem Gyrus dentatus und angrenzenden Rindengebieten im Bereich des Gyrus hippocampi die Hippocampusformation. Diese ist ein wesentlicher Teil des limbischen Systems. Unter dem limibischen System wird eine funktionelle Einheit von verschiedenen Kernen und Rinde verstanden, die in die Regulierung unbewusster vitaler Reaktionen und Verhaltensweisen eingreift und eine wesentliche Rolle für das emotionale Verhalten und erlernte Verhaltensmuster spielt.

Pathologische Veränderungen, die den Hippocampus betreffen, können also mit Problemen im Bereich der Informationsverarbeitung, der Lernvorgängen und Gedächtnissleistungen einhergehen (Krämer 1987, Frick et al. 1992).

2.3 Multiple Sklerose

2.3.1 Klinische Aspekte der Multiplen Sklerose

Die Bezeichnungen Multiple Sklerose und Encephalomyelitis disseminata (ED) werden synonym für eine Erkrankung gebraucht, die durch entzündliche Entmarkungsherde des zentralen Nervensystems (ZNS) charakterisiert ist, die sowohl zeitlich als auch örtlich disseminiert auftreten und mit Demyelinisierung, Remyelinisierung, Ödemen, Gliose und axonaler Schädigung einhergehen. Hieraus leiten sich unterschiedlichste physische und psychische Dysfunktionen ab. Die MS ist weltweit die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS (Krämer et al. 1989, Buddeberg et al. 2003).

Die Prävalenz der MS liegt in Europa bei 30-100/100.000 Einwohner. Der Erstmanifestationsgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 20. und dem 40.

Lebensjahr, Erkrankungsfälle vor dem 10. und nach dem 50. Lebensjahrs machen nur ca. 2-5% aller Fälle aus. Frauen sind von der Multiplen Sklerose etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Krämer et al. 1989).

2.3.1.1 Diagnose der Multiplen Sklerose

Die Diagnose der MS wird anhand der Anamnese, der klinisch neurologischen Untersuchung, im MRT nachgewiesener Läsionen und des Liquorbefunds gestellt.

Klinische Diagnose:

Klinisch treten Symptome auf, die aus den Läsionen des ZNS resultieren:

- Störungen der Motorik mit Spastik, Muskelschwäche und Paresen
- Störungen der zerebellären Funktionen mit Auftreten der Charkot-Trias (Nystagmus, Intentionstremor, skandierende Sprache), Ataxie, Dysarthrie, Dysmetrie, Dysdiadochokinese
- Störungen der Sensibilität (Kribbel-, Hypästhesien)
- epileptische Anfälle
- vegetative Funktionsstörungen wie Blasen- und Darmfunktionsstörungen, Störungen der Sexualität
- Schmerzen
- neuropsychologische Symptome sowie Depression und Fatigue

Liquordiagnostik:

Einen, die MS beweisenden Liquorbefund gibt es nicht. Jedoch gibt es charakteristische Liquorveränderungen, die bei der Mehrzahl der Patienten zu finden sind. Üblicherweise findet sich eine lymphozytäre Pleozytose bis zu 100/3 Zellen/µl. Weiterhin lässt sich eine isolierte intrathekale IgG-Synthese nachweisen (Merkelbach et al. 2000).

Evozierte Potentiale:

Visuell-evozierte Potentiale (VEP), somatosensibel-evozierte Potentiale (SSEP), motorisch-evozierte Potentiale (MEP) und akustisch-evozierte Potentiale (AEP) können Schädigungen verschiedener Nervenbahnen nachweisen und werden so als diagnostische Kriterien der MS herangezogen.

Bildgebende Verfahren:

Die MRT ist zur Zeit die wichtigste apparative Untersuchung in der Diagnostik der MS und zur Darstellung der Läsionen der Hirnsubstanz, die typischerweise ein periventrikuläres, infratentorielles und im Bereich kleiner Blutgefäße liegendes Verteilungsmuster zeigen. Neben der konventionellen T1-, T2- und

protonengewichteten MRT spielen auch neuere Techniken der MR-Bildgebung eine immer größere Rolle.

Seit 1983 teilte man die Diagnose der Multiplen Sklerose nach Poser et al. (1983) in vier Kategorien: klinisch sichere, laborgestützt sichere, klinisch wahrscheinliche und laborgestützt wahrscheinliche MS ein. Hierbei findet zwar eine cCT-gestützte Bildgebung Berücksichtigung, die MRT-Diagnostik bleibt jedoch außen vor.

Eine Aktualisierung der diagnostischen Kriterien fand im Jahr 2001 durch eine von McDonald et al. in London geleitete Konsensgruppe statt, welche die MRT zum Nachweis von zeitlich und räumlich disseminierten Herden, neben den auch von Poser et al. (1983) schon genutzten VEP- und Liquorbefunden miteinbezog. Für die Läsionen im MRT gilt, dass die Kriterien für räumliche Dissemination nach Barkhof et al. (1997) erfüllt sein müssen: 3 von 4 der folgenden Befunde müssen hiernach in der MRT zutreffen:

- 1 Gd- speichernder oder 9 und mehr T2-hyperdense Läsionen
- 1 infratentorielle Läsion
- 1 juxtakortikale Region
- 3 periventrikuläre Läsionen (eine spinale Läsion kann eine kortikale Läsion ersetzen)

Neuere bildgebende Verfahren wie die Magnet-Resonanz-Spektroskopie, Magnetisations-Transfer-Ratio, verschiedene Antikörper und magnetisch evozierten Potentialen gehen bislang in das Stufenmodell nach McDonald et al. (2001) nicht ein und könnten in Zukunft zu einer weiteren Überarbeitung der Diagnosekriterien führen (Zettl et al. 2004).

2.3.1.2 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Unterschieden werden drei Verlaufsformen der Erkrankung, die schubförmig oder chronisch-progredient in Erscheinung treten können: Die rezidivierend-remittierenden MS (RR-MS), die durch das Auftreten und die anschließende Voll- oder Teilremission neurologischer Symptome wie Paresen, Parästhesien, anderweitigen physischen Dysfunktionen und kognitiven Defiziten gekennzeichnet ist und ca. 85% aller MS-Erkrankten betrifft. Als Schub werden hierbei formal neu aufgetretene oder sich verschlechternde Symptome mit einer Mindestdauer von 24-48 h bezeichnet. 15% der von einer RR-MS betroffenen Patienten leiden an einer sogenannten benignen Form der MS und zeigen auch nach 15 Jahren bestehender Erkrankung nur minimale

Einschränkungen (Murray 2006). Die RR-MS kann ihren schubförmigen Charakter verlieren und in eine sekundär progrediente Verlaufsform übergehen (SP-MS).
Die MS kann jedoch auch als primär progrediente Form (PP-MS) auftreten. An einer PP-MS, die von Beginn an durch kontinuierlich fortschreitende Symptomatik gekennzeichnet ist, leiden ca. 10-20% der Patienten (Rosche et al. 2003). Diese Verlaufsform der MS tritt vor allem bei Erstdiagnose der Erkrankung in einem höheren Lebensalter des Patienten auf (Krämer et al. 1989).

2.3.1.3 Prognose

Eine individuelle Prognosestellung zu Beginn der Erkrankung ist wegen des heterogenen Bildes des Krankheitsverlaufs kaum möglich, jedoch gibt es einige Parameter, die eine grobe Einschätzung ermöglichen:

Prognostisch günstige Faktoren sind:

- weibliches Geschlecht
- monosymptomatischer Beginn
- ausschließlich die Sensibilität betreffende Symptomatik
- Visusstörungen als initiales Symptom
- kurze Dauer der Schübe
- lang erhaltene Gehfähigkeit
- früher Erkrankungsbeginn

Prognostisch ungünstige Faktoren sind:

- Erstmanifestationen durch motorische und zerebelläre Symptomatik
- rasche Schubfolge
- langsame und unvollständige Remissionen der Schübe
- große Anzahl von Läsionen im MRT
- SP-MS und PP-MS

Mit Hilfe neuer, auf biochemischer Ebene ansetzender diagnostischer Verfahren wie der MRS, könnte sich die Aussagefähigkeit über die Verlaufsprognose der MS verbessern.

2.3.2 Ätiologische Hypothesen der Multiplen Sklerose

Obwohl die MS zu den epidemiologisch am häufigsten untersuchten Erkrankungen weltweit zählt, konnte die Ursache für diese chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems bis heute nicht eindeutig geklärt werden.

Hinweise auf eine genetische Prädisposition gelten als gesichert, da Familienmitglieder von MS-Patienten ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko zeigen. Eineiige Zwillinge weisen ein 250fach, Geschwister ein 30fach und Halbgeschwister eines MS-Erkrankten ein 10fach erhöhtes Risiko für eine MS-Erkrankung auf (Rosche et al. 2003). Diskutiert wird vor allem ein Zusammenhang mit dem Humanen Leukozyten Antigen (HLA) System. Laut Rosche et al. (2003) ist seit 20 Jahren eine reproduzierbare Assoziation von DR15/DQw6-Allelen der HLA-Klasse II mit dem Auftreten der MS bei Kaukasiern bekannt.

Eine genetische Disposition für das Auftreten der Erkrankung gilt demnach als wahrscheinlich, es wird jedoch auch deutlich, dass weitere Faktoren für das Auftreten der Symptome verantwortlich sein müssen und eine multifaktorielle Pathogenese der Erkrankung angenommen werden muss. Diskutiert werden hier neben soziokulturellen und ernährungsbezogenen Faktoren vor allem Umweltfaktoren, da die gemäßigten Klimazonen der Nordhalbkugel als Hochrisikogebiet gelten und Asiaten und Afrikaner eine im Vergleich zu Kaukasiern sehr viel kleinere Erkrankungswahrscheinlichkeit besitzen. Eine Migration von einem Hochrisikogebiet in ein Niedrigrisikogebiet vor dem 15. Lebensjahr reduziert die Wahrscheinlichkeit, an einer MS zu erkranken auf das Maß der dort ansässigen Bevölkerung, bei einer Migration in umgekehrter Richtung steigt auch das Erkrankungsrisiko (Gale et Martyn 1995).

Weiter werden Erkrankungsursachen wie virale oder bakterielle Infektionen diskutiert. So fanden Sriram et al. (2005) zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen einer Clamydien-Infektion und der Erkrankung an MS, der wegen der nur kleinen Anzahl der Probanden verifiziert werden muss. Auch Zusammenhänge mit Herpesviren, vor allem dem Humanen-Herpes-Virus-Subtyp 6 (HHV-6) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV), konnten bislang wissenschaftlich weder bestätigt noch widerlegt werden. HTLV-1, Masern, sowie Borrelia burgdorferi konnten bereits als infektiöse Ursache ausgeschlossen werden (Rosche et al. 2003).

Neben genetischen Faktoren, Umweltbedingungen und infektiösen Auslösern scheinen vor allem Dysfunktionen auf immunologischer Ebene zu der entzündlichen Demyelinisierung und der axonalen Schädigung bei MS zu führen.

B-Zellen, CD8+- und CD4+-T-Helfer-Zellen, Makrophagen und Mikroglia spielen hierbei eine tragende Rolle. Die potentielle Beteiligung immunologischer Prozesse an der Entstehung der MS verdeutlicht Abb 2. anhand von drei Erklärungsmodellen.

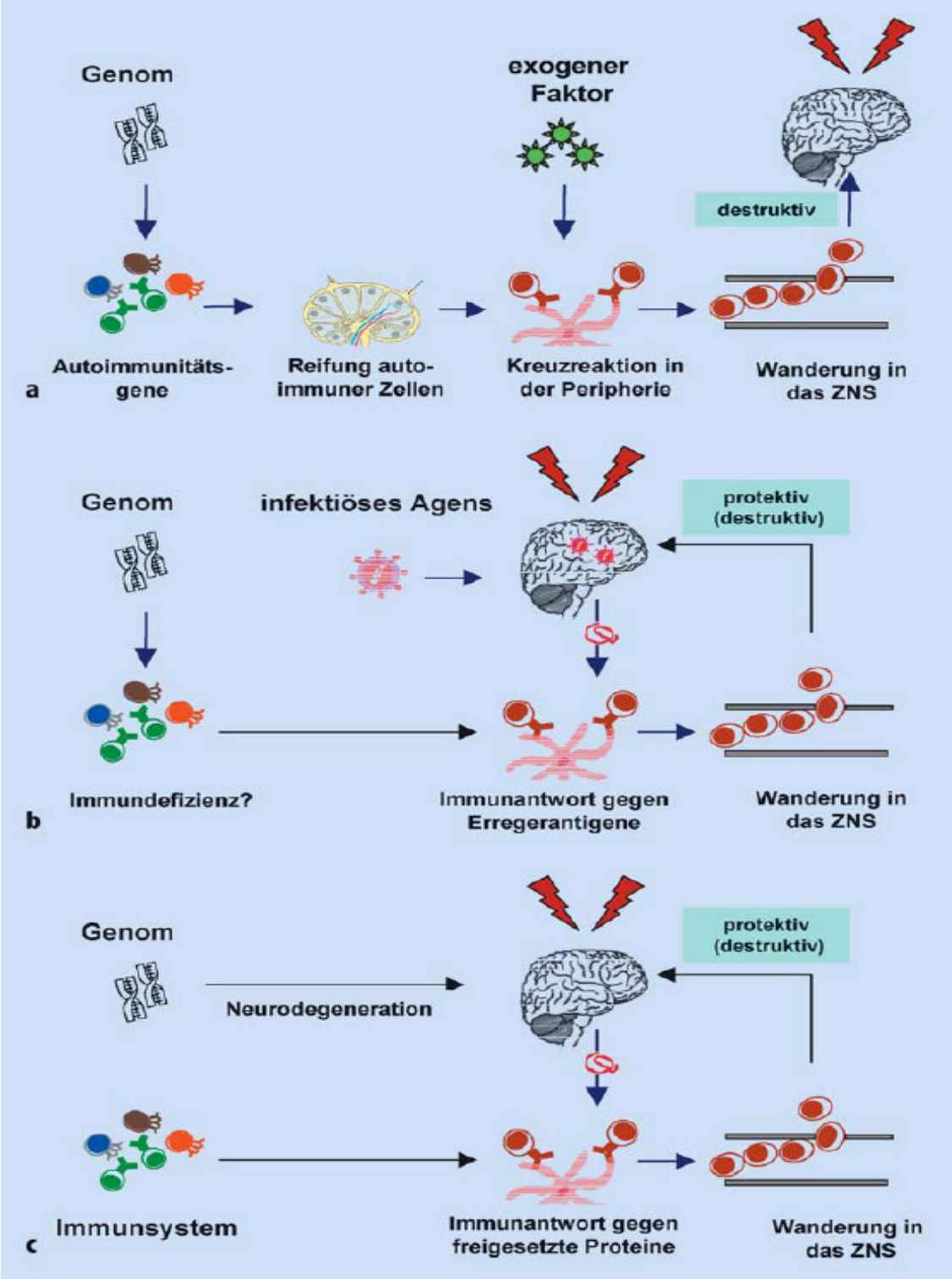


Abbildung 2a-c: Immunpathogenese der MS, übernommen aus Rosche et al. (2003)

Als Zielantigene für die Immunantwort des MS-Erkrankten kommen sowohl Autoantigene (Autoimmunitätshypothese zur Entstehung der MS Abb. 2 a) als auch Fremdantigene durch pathogene Erreger (Infektionshypothese zur Entstehung der MS Abb. 2 b) in Frage.

Für die Autoimmunitätshypothese der MS sprechen im Wesentlichen drei Hinweise: die Assoziation der Erkrankung mit verschiedenen HLA-Typen, der Erfolg immunmodulatorischer Therapien und die im Tiermodell nachweisbare T-Zell-vermittelte Pathogenese, wobei eine durch Immunisierung mit Myelinantigenen und Freund-Adjuvants ausgelöste experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) durch CD4+-myelinspezifische T-Zellen auf andere Tiere übertragen werden kann (Steinmann 1999).

Außerdem konnten mehrere Arbeitsgruppen Autoantikörper gegen Myelin basisches Protein (MBP) und Myelin-Ologidendrozyten-Gylkoprotein (MOG) im Serum und im Liquor von MS-Patienten nachweisen (Archelos et al. 2000, Genain et al. 1999).

Ein weiteres Entstehungsmodell der MS beruht auf dem Gedanken der hauptsächlich neurodegenerativen Genese ungeklärter, möglicher genetischer Ursache (Abb. 2 c). Dies würde jedoch nicht den meist schubförmigen Verlauf der Erkrankung erklären, so dass für diese Hypothese zusätzlich eine Störung der Immunregulation angenommen werden muss.

Zusammenfassend sollte hiernach das Augenmerk der Forschung in der Zukunft also auf der Identifikation des MS-auslösenden Antigens liegen.

2.3.3 Immunpathogenese der MS

Die Pathogenese der MS verläuft in zwei Stadien, dem akuten und dem chronischen Stadium, wobei das chronische Stadium weiter in ein aktives und ein inaktives Stadium unterteilt wird.

Zunehmend findet die Theorie Anerkennung, dass die pathogenetischen Mechanismen der MS nicht nur auf Demyelinisierung und Entzündung, sondern in diffuser axonaler Schädigung und neuronaler Pathologie beruhen (Buddeberg et al. 2003).

Im akuten Stadium öffnen z.B. durch virale Infekte oder die Einwirkung von TNF-α aktivierte T-Zellen unter Beteiligung von Adhäsionsmolekülen und Metalloproteinasen die Blut-Hirn-Schranke für verschiedene inflammatorische Zellen, so dass diese in das ZNS einwandern und hier zu einer entzündlichen Schädigung von Myelin und Nervenzellaxonen führen. Autoreaktive T-Lymphozyten erkennen dabei bestimmte

Proteine des ZNS, z.B. das BMP und das MOG, irrtümlicherweise als Antigene und stimulieren die Bildung von Antikörpern. Es folgt eine weitere Zytokin-vermittelte Migration von Entzündungs- und Effektorzellen. Beendet wird der Entzündungsprozess über die Apoptose der T-Zellen. In diesen entzündlichen Läsionen korreliert das Ausmaß der axonalen Schädigung unmittelbar mit der Infiltration von CD8+-T-Zellen und Makrophagen (Rosche et al. 2003). Im Zytoplasma der Makrophagen lassen sich als Ausdruck des aktiven Demyelinisierungsprozesses Myelindegenerationsprodukte nachweisen.

In chronisch aktiven Herden finden sich eine geringere Anzahl von Entzündungszellen als im akutem Stadium, jedoch weiterhin demyelinisierende Aktivität und axonale Degeneration.

Das inaktive Stadium ist vor allem durch demyelinisierte Axone und sklerotische Veränderungen gekennzeichnet, statt des Myelins haben Astrozyten hier eine Glianarbe gebildet (Buddeberg et al. 2003).

2.3.4 Therapiekonzepte der Multiplen Sklerose

Trotz jahrzehntelanger, intensiver Forschungsarbeit ist die MS immer noch unheilbar und auch das Ziel einer nebenwirkungsarmen aber hocheffektiven Therapie ist bislang nicht erreicht.

2.3.4.1 Derzeitige Standardtherapien

Die derzeitige medikamentöse Standardtherapie im akuten Schub der Erkrankung besteht aus 1000 mg Methylprednisolon, die intravenös meist morgens über drei Tage gegeben werden. Anschließend kann die Therapie 7-10 Tage oral fortgeführt werden, wenn die Erfolge durch die intravenöse Gabe nicht zufriedenstellend sind. Alternativ kann eine primäre orale Hochdosistherapie mit 500 mg Methylprednisolon einmal täglich über 5 Tage mit anschließendem Ausschleichen über 10 Tage verordnet werden.

Die Wirksamkeit der Kortikosteroide im MS-Schub wird durch die Suppression der Entzündungsreaktion, einer Verringerung des Entzündungs-Ödems, eine Blockade der Freisetzung inflammatorischer Zytokine und einer beschleunigter Apoptose eingewanderter Lymphozyten erklärt (MSTKG 1999).

Die Anzahl der Rückfälle, der neu auftretenden Gehirn-Läsionen und die Progression der Erkrankung werden bei schubförmigem Verlauf der Erkrankung mit verschiedenen

Basistherapeutika zu verzögern versucht. Therapiert wird mittels Injektionen mit β-1b-Interferon (Betaferon®), β-1a-Interferon (Avonex®, Rebif®) und Glatiramerazetat (Copaxone®), außerdem durch Gabe von Azathioprin (Imurek®), Cyclophosphamid, Methotrexat und einer intravenösen Applikation von Immunglobulinen.

Bei Interferon-Therapien ist die Bildung von neutralisierenden Antikörpern zu beachten. Zur Therapie der chronisch-progredienten Verlaufsform der MS ist IFN-β-1b (Betaferon®) als einziges Interferon zugelassen. Bei Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik trotz der oben genannten Therapien kann Mitoxantron (Novantrone®) unter Berücksichtigung einer dosisabhängigen Kardiotoxizität gegeben werden (Murray 2006, Wiendl et al. 2004).

Die genannten Empfehlungen für die Therapie der MS folgen der MS-Therapie Konsensus Gruppe für die „Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose“ von 1999 und 2004 (MSTKG).

Auf Ebene der Adhäsion, der Chemotaxis und der Zell-Migration könnte der laut Wiendl et al. (2004) wohl vielversprechende neue Therapie-Ansatz mit dem gegen das Adhäsionsmolekül alpha-4-Intergrin gerichtete Antikörper Natalizumab (Tysabri®) gefunden werden. Zu beachten ist die Gefahr der Entstehung einer progressiven multifokalen Leukencephalopathie (Gold et al. 2007). Die Zulassung in Europa erfolgte im Juni 2006 nach der Zulassungsstudie von Polman et al.

Da die MS mit verschiedensten physischen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen einhergeht, kommt einer symptomatischen Therapie dieser Dysfunktionen eine große Bedeutung zu. So werden z.B. Störungen der Blasenfunktion mit Oxybutynin behandelt. Spastiken sprechen auf Baclofen oder Botulintoxin an (Murray 2006).

Auch verschiedene operative Eingriffe, wie zum Beispiel kontinenzerhaltende urologische Eingriffe bei Störungen der Blasenfunktion, können nötig werden, um die Lebensqualität der Patienten aufrecht zu erhalten bzw. zu verbessern. Weiter kommen physiotherapeutischen Behandlungen und psychologische Interventionen ein ebenso großer Stellenwert zu, wie der medikamentösen Therapien. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die medikamentöse Therapie der MS erfahrenen Ärzten bzw. spezialisierten Zentren und Schwerpunktpraxen vorbehalten sein sollte.

2.3.4.2 Experimentelle Therapien

Auf Basis der unterschiedlichen Erklärungsmodelle der Entstehung und dem Wissen über die Pathogenese der Erkrankung werden zur Zeit verschiedenste Therapiekonzepte entwickelt und in Studien getestet. Ziel aller jüngst getesteten Therapeutika ist vor allem das Erreichen einer aktiven Neuroprotektion, Remyelinisierung und Regenerationsförderung. Durch die Hemmung verschiedener pathognomischer Komponenten mit unterschiedlich eingreifenden Substanzen können Teilbereiche der MS-Pathogenese besser verstanden werden. Das Idealziel aller laufenden Studien ist es, die fehlgeleiteten entzündlichen Komponenten zu modulieren und zugleich neuroprotektive und neuroregenerative Eigenschaften zu kombinieren (Wiendl et al. 2004). Die unterschiedlichen Ansätze lassen sich in pathogenetisch orientierte, immunmodulatorische und -suppressive Ansätze sowie antiinfektiöse Therapien gliedern.

Pathogenetische Therapieansätze:

Pathogenetisch orientierte Therapien setzen auf Ebene der Antigenpräsentation, der T-Zell-Aktivierung und der T-Zell-Vakzination ein. Außerdem werden Therapien untersucht, die die B-Zell-Aktivierung und die Antikörperbildung beeinflussen.

Autoaggressive Zellen können im Tiermodell effektiv mittels der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HCST) eliminiert werden. Dies wird derzeit am Menschen untersucht (Fassas et al. 2000, 2002). Therapien mit adulten Stammzellen und pluripotenten Zellen liegen wegen ethischer Probleme, Unsicherheit über den pathophysiologischen Hintergrund und ungeklärten Fragen über die Methodik noch in der Zukunft, versprechen aber schon jetzt eine realistische Therapieoption zu sein (Wiendl et al. 2004).

Immunmodulatorische und immunsuppressive Ansätze:

Die bereits etablierten Interferone und die verschiedenen zum Einsatz kommenden Immunsuppressiva (Cyclophosphamid, Azathioprin, MTX usw.) werden zur Zeit in in ihrer Effektivität verglichen. Außerdem werden verschiedene neue Immunmodulatoren, wie z.B. Laquinimod (Polman et al. 2005) und Fingolimod (Kappos et al. 2007) und die aus der Transplantationsmedizin bekannten Substanzen Mycophenolsäure (CellCept®) und Sirolimus getestet.

Eine Behandlung mit dem Cholesterinsenker Simvastatin zeigte eine signifikante Abnahme kontrastmittelaufnehmender Läsionen, beeinflusste auch die Schubrate günstig, so dass weitere Untersuchungen folgen.

Da Frauen häufiger als Männer an MS erkranken, werden außerdem Östrogene und Testosteron auf ihre immunmodulierenden Wirkungen untersucht (Wiendl et al. 2004).

Antiinfektiöse Ansätze:

Da Viren und Bakterien als auslösendes Agens der MS diskutiert werden (s.oben), untersucht man verschiedene Virustatika wie z.B. Valacyclovir (Valtrex®), und Antibiotika wie z.B. Rifampicin und Azithromycin, gegen den potentiellen Auslöser Clamydia pneumoniae, auf eine therapeutische Relevanz bei der MS (Wiendl et al 2004).

Die Beurteilung des Behandlungserfolgs und der Vergleich verschiedener Therapiekonzepte ist durch das Fehlen direkter pathognomischer Biomarker schwierig. Neben den subjektiven Einschätzungen der Patienten, werden z.Z. die Anzahl der Schübe, der neurologische Status laut EDSS und der MRT-Befund als Beurteilungskriterien herangezogen (Murray 2006).

2.4 Neuropsychologische Defizite bei Multipler Sklerose

2.4.1 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose

Mitte der 80er und Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts konnten Studien zeigen, dass neben Störungen der motorischen, sensorischen und zerebellären Funktionen 50-65% aller MS-Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung an Funktionsstörungen des kognitiven Systems leiden. Bei bis zu 5% der Patienten zeigten sich kognitive Defizite als Erstmanifestation der Erkrankung (Heaton et al. 1985, Rao et al. 1991).

Hierbei sind im Besonderen die Aufmerksamkeit, die Informations-verarbeitungsgeschwindigkeit, die mentale Flexibilität und das Gedächtnis der Patienten betroffen. Kognitive Leistungen sind als hochkomplexe Funktionen auf die Integrität neuronaler Netzwerke und Verschaltungsmechanismen angewiesen. Störungen in diesen Systemen und die resultierenden kognitiven Dysfunktionen sind deshalb deutliche Krankheitsindikatoren der MS.

Kognition ist dabei ein Sammelbegriff für verschiedene Teilleistungen wie Wahrnehmung, Erkennen, Denken, Vorstellen, Erinnern, Planen und Urteilen. (Engel et al. 2005). Alle Teilbereiche der kognitiven Funktion können bei MS-Patienten gestört sein, so z.B. das Lernen und Erinnern neuer Informationen, die Flexibilität sich auf neue

Sachverhalte einzustellen, und das räumliche Vorstellungsvermögen. Dies macht analytisches Denken zur Problemlösung schwierig.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die verschiedenen Verlaufsformen der MS unterschiedliche Manifestationsraten kognitiver Störungen mit sich bringen. Patienten, die an einer der chronischen Verlaufsformen der MS leiden (PP-MS oder SP-MS), zeigen häufiger eine kognitive Beeinträchtigung als Patienten mit einer schubförmig remittierenden MS. Bei Patienten mit einer sekundär chronischen MS findet sich eine stärkere Ausprägung kognitiver Funktionsstörungen und eine größere intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung als bei Patienten mit einer primär chronischen Verlaufsform (Huijbregts et al. 2004, Denney et al. 2005, Henry et Beatty 2006).

Im Hinblick auf die Relevanz der durch kognitive Dysfunktionen hervorgerufenen Symptome für den Alltag, das Berufs- und Sozialleben und somit vor allem auf die Lebensqualität der Patienten kommt einer Früherkennung, dem Verstehen der zugrundeliegenden Pathomechanismen und einer dadurch möglichen Behandlung und Prävention hohe Bedeutung zu. Deshalb werden zunehmend Erfassbarkeits- und Evaluierungsverfahren angewandt, die neben den bereits etablierten psychologischen Test auf bildgebender, hirnmetabolistischer und neurobiologischer Basis ansetzen.

Differentialdiagnostisch müssen andere klinische Störungen, die kognitive Defizite vortäuschen oder verstärken können, wie Fatigue, Depression und Nebenwirkungen verschiedener Medikamente abgegrenzt werden.

2.4.2 Pathogenese und Diagnostik kogitiver Störungen bei Multipler Sklerose

Die Pathogenese der mit Multipler Sklerose einhergehenden kognitiven Dysfunktionen ist bislang nicht hinreichend erklärt. Pathognomisch bedeutend sind die durch disseminierte Entmarkungsherde entstehenden multiplen Unterbrechungen kortiko-kortikaler Verbindungen, die den Informationsverarbeitungsfluss des kognitiven Funktionssystems empfindlich stören. Diese Bereiche von zerstörtem Gewebe, zusammen mit reparierten und funktionell adaptierten, reorganisierten Herden, bilden das strukturelle Korrelat zu den klinischen Symptomen der kognitiven Defizite (Hoffmann et al. 2007).

Calabrese (2002, 2003, 2006) erklärt das Auftreten einer allgemeinen kognitiven Leistungsverminderung mit einem Stufenmodell: Großflächige, periventrikuläre Läsionsverteilungsmuster, wie sie z.B. nach längerer chronischer Verlaufsform der MS

zu finden sind, führen durch die Affektion periventrikulär-limbischer und mesio-temporaler Bahnen zu mnestischen Störungen und global-intellektuellen Leistungsminderungen. Im Gegensatz dazu führen vereinzelt auftretene Läsionen zunächst zu neuropsychologischen Teilleistungsstörungen und erst ab einer quantitativen Schwelle zu einem generalisierten kognitiven Leistungsdefizit. Calabrese (2003) prägt hierfür den Begriff des „multiplen Diskonnektionssyndroms".

Viele Studien untersuchten bereits einen Zusammenhang von kognitiven Defiziten bei MS-Patienten und verschiedenen diagnostisch messbaren Parametern der Erkrankung. Die diagnostischen Methoden lassen sich dabei in etablierte und neuere Verfahren differenzieren.

2.4.2.1 Etablierte Verfahren

Der Vergleich von Befunden im konventionellen MRT und dem Ausmaß kognitiver Behinderungen zeigen einige Zusammenhänge. Aktuell werden sie jedoch kontrovers diskutiert.

Bereits 1989 untersuchten Rao et al. (1989) drei MRT-Variablen bei MS-Patienten auf deren Korrelation mit kognitiven Funktionsstörungen. Es wurden die Läsionslast (Total Lesion Area, TLA), die Größe des Corpus Callosums (Size of Corpus Callosum, SCC) und das Ventrikel-Gehirn-Verhältnis (Ventricalur-Brain-Ratio, VBR) gemessen. Zwischen der TLA und den Testergebnissen der Tests auf Gedächtnis, Sprache und Problemlösungsaspekte wurde ein Zusammenhang gefunden. Die SCC zeigte einen Zusammenhang mit den Fähigkeiten zur schnellen Problemlösung und zur mentalen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Für die VBR-Werte konnte kein Zusammenhang mit den kognitiven Störungen der Patienten nachgewiesen werden.

Deloire et al. (2005) zeigten einen Zusammenhang zwischen der total lesion load (TLL) und den Ergebnissen der Messungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie der Aufmerksamkeit der Patienten.

Viele Studien untersuchten einen Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und kognitiven Dysfunktionen. Christodoulou et al. (2003) konnten hier einen Zusammenhang finden. Sanfilipo et al. (2006) bestätigen dies und zeigten darüber hinaus, dass das Volumen der weißen Substanz mit der Informations-verarbeitungsgeschwindigkeit und mit dem Arbeitsgedächtnis bei MS-Patienten zusammenhängt, während ein Volumenverlust der grauen Gehirn-Substanz mit einem schlechten Wortgedächtnis, Euphorie und Enthemmung der Patienten einhergehen kann.

Zu Beginn einer RR-MS auftretende kognitive Störungen hängen eher mit der Entwicklung einer Gehirn-Parenchym-Atrophie zusammen, als mit dem Ausmaß der Läsionslast des Gehirn. Bei Patienten, die nach 2 Jahren eine deutlich Verschlechterung der neuropsychologischen Symptomatik zeigten, konnte ein Verlust von Gehirn-Volumen gezeigt werden (Zivadinov et al. 2001).

Auch Benedict et al. (2005) wiesen nach, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit bei MS-Patienten von der zentralen und generellen Gehirn-Parenchym-Atrophie abhängig ist. Eine Atrophie bestimmter Gehirn-Regionen ruft verschiedene Symptome hervor. So gehen Probleme des Wortgedächtnises und des auditive Gedächtnis mit einer Atrophie im linken Temporallappen einher. Atrophien der linken und rechten Temporalregionen zeigten einen Zusammenhang mit den Testergebnissen des visuellen Gedächtnisses.

Amato et al. (2004) zeigten einen Zusammenhang zwischen der Atrophie im Neokortex und dem schlechten Abschneiden bei kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten im Wortgedächtnis, in Konzentrations- und Aufmerksamkeitsaufgaben und in der Wortflüssigkeit. Morgen et al. (2005) bestätigten eine Assoziation von kortikaler Atrophie mit kognitiven Defiziten.

Die bisher etablierten hauptsächlich eingesetzten Verfahren geben keinerlei Erkenntnisgewinn über den Pathomechanismus der neuropsychologischen Beeinträchtigungen. Eine Früherkennung bzw. Prävention ist mit den klinischen Tests und der konventionellen Bildgebungsverfahren bislang kaum möglich.

2.4.2.2 Neuere Verfahren

Zunehmend werden neue Verfahren, wie die funktionelle MRT (fMRT), die Magnetisations-Transfer-MRT, die Diffusions-gewichtete-MRT, die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (MRS) (siehe Kapitel 2.5) in der Diagnostik und Therapie der MS an Bedeutung gewinnen (Rovaris et al. 2006).

Mittels der Magnetisations-Transfer-Technik, mit der die sogenannte Magnetisation-Transfer-Ratio (MTR) errechnet wird, kann sich der Untersuchende Einblicke in den Myelingehalt der Hirnregionen verschaffen und so einen Überblick über die Integrität bzw. den Grad der Gewebsdestruktion gewinnen (Gass et al. 1997).

Staffen et al. (2002) konnten mittels funktionellem MRT (fMRT) zeigen, dass MS-Patienten bei Aufmerksamkeitsaufgaben ein anderes Gehirn-Aktivierungsmuster als gesunde Kontrollpersonen zeigten. Statt einer Aktivierung des vorderen Teils des Gyrus

cinguli, wie bei den gesunden Probanden beobachtet, lag die Hauptaktivation der MS-Patienten im frontalen Kortex der rechten Hemisphäre, was auf kompensatorische Mechanismen hindeutet.
Mittels Diffusions-gewichteter-MRT gemessene mikrostrukturelle Pathologien des linken Hippocampus zeigten in einer Studie von Muller at al. (2005) eine Korrelation mit Störungen des Wortgedächtnisses.
Blinkenberg et al (2000) konnten den regionalen zerebralen Glucosemetabolismus des rechten Thalamus von 23 MS-Patienten mittels PET bestimmen und zeigten hier eine Korrelation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit. Sorensen et al. (2006) betonten jedoch die lange Dauer und den großen Aufwand der PET-Untersuchung.

2.4.3 Depression bei Multipler Sklerose

Depressive Symptome kommen bei bis zu 50% aller MS-Patienten vor. Dabei sind episodische depressive Stimmungsschwankungen und Anpassungsstörungen von Dauerdepression und organischer Depression abzugrenzen (MSTKG 2004). Depressive Syndrome können bei MS-Patienten bereits auftreten, bevor motorische und andere Symptome klinisch manifest werden (Haase et al. 2003). Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Läsionen verschiedener Bereiche des Gehirns und dem Auftreten von depressiven Störungen zeigen (Pujol et al. 1997, Zorzon et al. 2001). Zu beachten ist außerdem, dass die Suizidalität bei MS-Patienten mit bis zu 7-fach erhöhtem Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung angegeben wird. (Frederickson et al. 2003, Siegert et al. 2005).

2.4.4 Fatigue bei Multipler Sklerose

Ausgeprägte und länger andauernde Müdigkeit und periodisch wiederkehrende Phasen einer frühzeitigen Ermüdbarkeit werden im Krankheitsvelauf der MS von bis zu 75% der Patienten angegeben (MSTKG 2004). Dieses „Chronic-Fatigue-Syndrom“ kann bei MS auch unabhängig von neurologischen Symptomen auftreten. 40% aller an MS-erkankten Patienten geben die Fatigue als Hauptbeschwerde im Rahmen ihrer Erkrankung an (Calabrese 2002). Schnellere und vorzeitige Ermüdbarkeit kann Auswirkungen auf kognitive Funktionen bzw. die Ergebnisse kognitiver Testungen

haben, was verdeutlicht, dass ein möglicher Zusammenhang von Fatigue und kognitiver Leistungsfähigkeit stets evaluiert werden muss.
Niepel et al. (2005) konnten eine Korrelation der Fatigue bei MS mit Veränderungen subcorticaler Strukturen der grauen Substanz des Gehirns nachweisen. Patienten mit Fatigue zeigen eine reduzierte Aktivität des kortikalen Bereichs und des Thalamus während einer motorischen Aufgabenstellung. Mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann bei diesen Patienten eine Reduktion des kortikalen und subkortikalen Glukosestoffwechsels gefunden werden. Magnet-Resonanz-Spektroskopien zeigen bei Fatigue-Patienten herabgesetzte Gesamt-NAA/Creatin-Verhältnisse im kortikospinalen Trakt, in frontaler, parietaler und occipitaler weißer Substanz (Narayana 2005).

2.4.5 Therapiekonzepte der neuropsychologischen Defizite

Die Therapien der neuropsychologischen Krankheitskomponenten bei der Multiplen Sklerose sind äußerst heterogen und setzen sich grundlegend aus einem medikamentösen und einem nichtmedikamentösen Ansatz zusammen, welcher aus verschiedensten Aspekten der Psychotherapie, der physikalischen Therapie, der Naturheilkunde und vieler anderer therapeutischer Konzepte besteht. Die Ziele dieser Therapien bestehen darin, die Symptome, welche die funktionellen Fähigkeiten der Patienten und ihre Lebensqualität beeinträchtigen, zu reduzieren. Außerdem sollte die Entwicklung sekundärer Schäden und damit weitere Funktionsstörungen verhindert oder zumindest verzögert werden (MSTKG 2004).
Bemerkenswert ist, dass in einer von Flachenecker et al. (2008) jüngst veröffentlichten Studie über die Versorgungssituation von MS-Patienten in Deutschland gezeigt werden konnte, dass 36% der untersuchten 2241 Patienten an kognitiven Störungen leiden, bei 83% dieser Patienten diese Symptome der MS jedoch gänzlich unbehandelt sind.

2.4.5.1 Therapie der kognitiver Defizite

Die Therapie der kognitiven Defizite ist durch die heterogene und intraindividuell äußerst unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik komplex und verlangt neben einer generellen kognitiven Leistungsanamnese nach konsequenter prätherapeutischer Evaluierung und Quantifizierung. Als Therapieziele nennt die MSTKG (2004) das Training erhaltener Funktionen, Strategieentwicklung zur Kompensation vorhandener

Defizite, Vermeidung sekundärer Partizipationsproblematiken und die Verminderung des subjektiven Leistungsdrucks.

Von leichten bis mittelgradigen kognitiven Störungen betroffene Patienten profitieren schon von relativ kurzgefassten neuropsychologischen Trainingsprogrammen (Tesar et al. 2005). Aufmerksamkeitsdefizite können durch computergestützte Trainingsverfahren behandelt werden. Gedächtnistrainings jeglicher Art werden abhängig von der individuellen Symptomatik der Patienten empfohlen. Die isolierte Verbesserung von Gedächtnisleistungen durch pharmakologische Therapie mit dem auch bei M. Alzheimer wirksamen zentralen Cholinesterasehemmer Donezepil konnten Krupp et al (2004) und Christodoulou et al. (2008) zeigen. Ein Effekt auf andere kognitive Leistungsdefizite stellte sich hierbei nicht ein.

2.4.5.2 Therapie der Depression

Die Therapie der MS-assoziierten Depression zielt auf die Verminderung des Leidensdrucks, Vermeidung sekundärer Partizipationsstörungen und die Verhütung von Suiziden ab. In der Frühphase der Diagnosestellung kommt der Gesprächstherapie vorrangige Bedeutung zu. Eine gezielte Psychotherapie wird empfohlen. Die medikamentöse Beeinflussung der Depressivität kann mit trizyklischen Antidepressiva der Amitriptylin-, Desipramin- oder Imipramin-Gruppe, selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren wie Setralin, Fluoxetin und Citalopram oder MAO-A-Hemmern wie Moclobemid erreicht werden (MSTKG 2004).

2.4.5.3 Therapie der Fatigue

Therapieziele bei der Behandlung der von Fatigue betroffenen Patienten sind die Minderung der subjektiven Behinderung, die Vermeidung sekundärer Partizipations-störungen und somit die Ermöglichung der normalen Teilnahme am Alltagsleben.

Positive Effekte bei der Behandlung der Fatigue sollen über mehrere Wochen durchgeführte Rehabilitationsmaßnahmen mit einem Energie-Effizienz-Training erzielen. Eine Verbesserung der Fatigue-Symptomatik durch wöchentliche Yoga- und Sportstunden über ein halbes Jahr konnten Oken et al. (2004) zeigen. Effekte auf die Stimmung, die Aufmerksamkeitsleistung und kognitive Leistungsschwächen wurden hierbei jedoch nicht gesehen.

2.5 MRS in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Multiplen Sklerose

Die Spektroskopie kann entscheidende Hilfestellung in der Differentialdiagnostik zerebraler Läsionen, zum Beispiel zwischen Tumoren, Abszessen und demyelinisierenden Prozessen wie bei der MS geben.

Neben der Differentialdiagnostik liegt der Nutzen der MRS für die MS-Patienten und ihrem Untersucher vor allem in der Verlaufsbeobachtung, dem besseren Verständnis pathologischer Prozesse und der Evaluierung eventueller Therapieerfolge.

Nativ bildmorphologisch zeigen akute MS-Herde ein perifokales Ödem und eine Demyelinisierung, chronische MS-Herde zeichnen sich durch Gliose und häufig durch neuronalen Verlust aus. Die MR-Spektroskopie kann Veränderungen des Hirnparenchyms nachweisen, die mit konventionellen Methoden wie zum Beispiel der Magnet-Resonanz-Tomographie nicht erkennbar sind und ermöglicht so eine genauere Beurteilungen der pathologischen Prozesse im Gehirn von Multiple-Sklerose-Patienten.

In durch MRT-spezifizierten akuten MS-Herden zeigt sich spektroskopisch eine Erhöhung des Cholins, des Laktats und freier Fettsäuren (Arnold et al. 2000, Henriksen et al. 1995). Laut Raab et al. (2002) kann die Cholinerhöhung als Freisetzung von Glyzerolphosphocholin während der aktiven Demyelinisierung interpretiert werden.

Durch die MRS können pathologische Veränderungen der Metabolitkonzentrationen nachgewiesen werden, die bildmorphologisch kein Korrelat finden. Die MRS kann also helfen, die kontroverse Diskussion um die fragliche Korrelation mittels MRT nachgewiesenen Läsionen und klinischer Symptome und das klinische Erscheinen von Symptomen ohne bildmorphologische Korrelate zu klären. Narayana (2005) sieht die Erklärung für dieses „klinisch-pathologische Paradox“ in der fehlenden Sensitivität und Spezifität der MRT-Bildgebung für die pathophysiologische Mechanismen die der Multiplen Sklerose zugrunde liegen. Grossmann et al. (1992) zeigten, dass gemessene NAA-Konzentrationen nicht mit den mittels MRT dargestellten KM-aufnehmenden Läsionen der untersuchten Patienten korrelieren und schließen aus ihren Ergebnissen, dass die MRS den Status der Demyelinisierung und der axonalen Schädigung besser wiedergeben kann als die MRT.

Die Ergebnisse spektroskopischer Gehirnmetabolitkonzentrations-Bestimmungen zeigten bei einigen Autoren einen Zusammenhang mit der klinischen Behinderung (als EDSS-Wert) (Sarchielli et al. 1999, Tourbah et al. 1999).

Die Ergebnisse von Studien, die spektroskopische Untersuchungen in Gehirnstrukturen von MS-Patienten mit MRT-gesicherten Läsionen beschreiben, zeigen, dass sich in diesen Parenchym-Bereichen das Verhältnis von NAA/Cr vermindert, das Verhältnis Cho/Cr in einigen Studien erhöht oder unverändert im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen darstellt (Richards 1991, Grossmann et al. 1992). Ein Beispiel für ein entsprechendes Frequenzspektrum gibt Abb. 3.

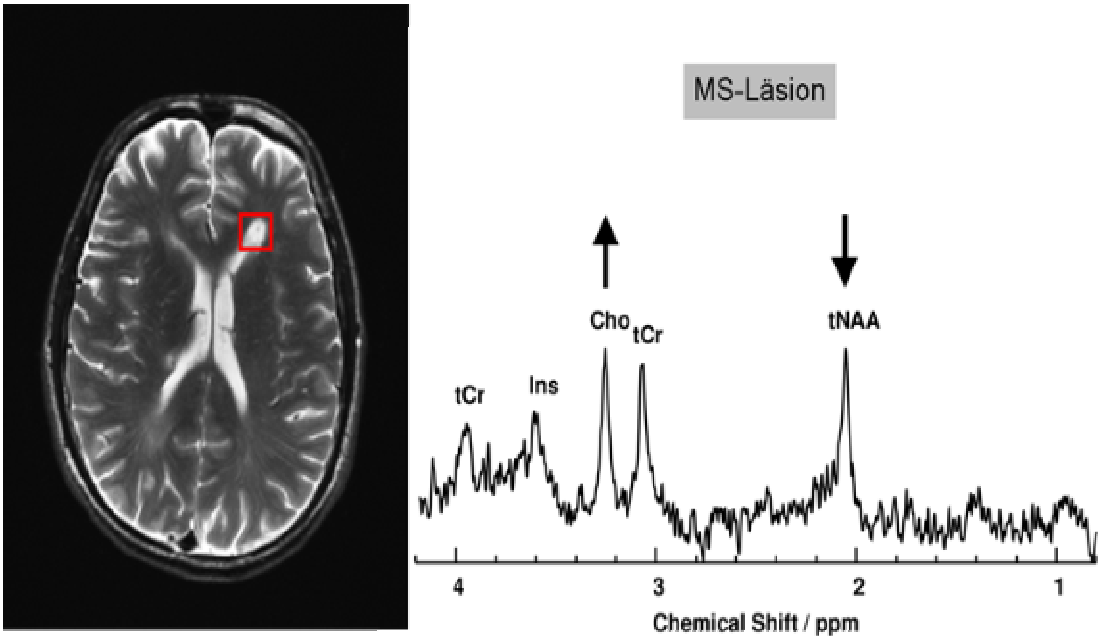


Abbildung 3: Beispiel für ein Frequenzspektrum mit erhöhtem Cholin und vermindertem tNAA-Peak bei Multipler Sklerose, übernommen aus Dechent (2007)

Matthews et al. (1991, 1996) bestätigen die Metabolitveränderungen bei chronischen Plaques im Vergleich zur normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) und zeigen Unterschiede in den Metabolitkonzentrationen in aktiven MS-Plaques einer Hemisphäre im Vergleich zur nicht betroffenen Gehirnhälfte.
Davies et al. (1995) zeigten am Gehirnparenchym postmortem untersuchter MS-Patienten, dass sich die NAA/Cr-Verhältnis-Verminderungen auch in die NAWM in unmittelbarer Umgebung der Läsionen fortsetzte.
Eine signifikante Verminderung des NAA/Cr-Verhältnisses in der im MRT normal erscheinenden weißen Substanz in frontalen und parietalen Gehirnarealen von MS-Patienten bestätigen Sarchielli et al. (1999) und Leary et al. (1999).

Laut Buddeberg et al. (2003) zeigt eine verminderte NAA-Konzentration im chronischen MS-Stadium die Anzahl der zugrunde gegangenen Axone und korreliert

direkt mit der irreversiblen funktionellen Schädigung. Im akuten Stadium setzt sich der verminderte Wert aus irreversiblen und reversiblen Axonschädigungen zusammen; mit der Rückbildung akuter Symptome kann auch der NAA-Spiegel wieder ansteigen. Da zunehmend die Prävention axonaler Schädigung bzw. die Rehabilitation axonaler Strukturen eine therapeutische Option darstellt, wird der Therapie-beurteilende Aspekt der MRS durch die NAA-Konzentrations-Bestimmung deutlich.

Neben dem Ausmaß der Axonschädigung wurde in mehreren Studien außerdem die Aussagekraft der Magnet-Resonanz-Spektroskopie bezüglich der verschiedenen Verlaufsformen der MS untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die mittels MRS in der NAWM ermittelten NAA/Cho- und NAA/Cr-Verhältnisse eine Unterscheidung zwischen einer RR- und einer SP-Verlaufsform ermöglichen (Tourbah et al. 1999). Auch die Differenzierung zwischen SP-MS und einer benignen Verlaufsform der MS ist mittels MRS möglich. Unterscheiden sich die Metabolitkonzentrationen in akuten Läsionen beider Verlaufsformen hier nicht, zeigt sich doch ein signifikanter Unterschied in den reduzierten NAA/Cr- und den NAA/Cho-Verhältnissen chronischer Läsionen bei Patienten mit sekundär-progressiver MS im Vergleich zu Patienten mit benigner Verlaufsform (Falini et al. 1998).

2.6 Magnet-Resonanz-Spektroskopie bei Patienten mit kognitiven Störungen

2.6.1 MRS bei kognitiven Störungen und verschiedenen Grunderkrankungen

Viele verschiedene Erkrankungen können mit kognitiven Störungen, ähnlich denen bei der MS, einhergehen. Auch bei Schizophrenie- und Alzheimer-Patienten, Hepatitis-C-Infizierten und Patienten mit dem Down-Syndrom wurden bereits einige spektroskopische Untersuchungen durchgeführt und deren Ergebnisse auf Korrelationen mit den kognitiven Einschränkungen der Patienten hin untersucht.

Forton et al. (2005) unterzogen Patienten mit Hepatitis-C-Virus-Infektion einer zerebralen MRS-Untersuchung und fanden erhöhte Cholin/Gesamt-Creatin in den Basal-Ganglien und der weißen Substanz der Frontalregion. Die NAA/Cr-Werte der frontalen-Gehirn-Region stellten sich im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe erniedrigt dar.

Die HCV-Patienten wurden neuropsychologischen Tests unterzogen. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Metabolitkonzentrationen und den Ergebnissen des Health-related-quality of life (HRQL) Fragebogen sowie den Ergebnissen zur Testung der Depression, der chronischen Fatique und anderen kognitiven Dysfunktionen gefunden werden.
Friedman et al. (2005) fanden eine positive Korrelation zwischen MR-spektroskopisch ermittelten NAA-Konzentrationen der präfrontalen weißen Substanz und sozialen und beruflichen Fähigkeiten bei Patienten mit Schizophrenie.

2.6.1.1 MRS im Hippocampus

Einige Studien konzentrierten sich bei den spektroskopischen Messungen auf die Hippocampus-Regionen der Patienten und fanden Korrelationen der hier gemessenen Metabolitkonzentrationen und kognitiven Störungen.
Eine verminderte NAA-Konzentration in beiden Hippocampi von Schizophrenie-Patienten zeigten u.a. Deicken et al. (1998) und sahen darin einen Hinweis auf eine neuronale Dysfunktion in diesen Gehirnbereichen der Probanden. Beacher et al. (2005) wiesen eine erhöhte Konzentration von Myo-Inositol in den Hippocampi bei Patienten mit Down-Syndrom nach. 2007 fanden Gilliam et al. (2007) eine Korrelation zwischen NAA/Cr-Verhältnissen im Hippocampus und dem Schweregrad von depressiven Symptomen bei Patienten, die an Temporallappenepilepsie litten. Franczak et al. (2007) zeigten Unterschiede der NAA und Myo-Inositol-Konzentrationen in Hippocampi von Patienten mit milden kognitiven Störungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

2.6.2 MRS bei kognitiven Störungen und Multipler Sklerose

Bislang beschäftigten sich nur wenige Studien mit der Bedeutung der Magnet-Resonanz-Spektroskopie für die Diagnostik und Beurteilung neuropsychologischer Defizite bei MS.
So konnten Pan et al. (2001) zeigen, dass sich Defizite im verbalen Gedächtnis bei MS-Patienten durch verminderte NAA-Levels links periventrikulär erklären lassen. Eine NAA-Verminderung rechts periventrikulär korrelierte mit Störungen der exekutiven Funktionen.

Einen Zusammenhang zwischen kognitiven Auffälligkeiten und NAA/Cr-Verhältnissen des Gehirns zeigten Christiodoulou et al (2003), wobei die Ergebnisse der Messungen in der rechten Hemisphäre signifikant mit den Ergebnissen der kognitiven Testung korrelierten. Auch Defizite in der Aufmerksamkeitsleistung spiegelten sich in Metabolitveränderungen wider. So konnten Gadea et al. (2004) bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefiziten deutlich verminderte NAA-Konzentrationen im rechten Locus coeruleus messen. Ein im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermindertes NAA/Cr-Verhältniss im frontalen Gyrus cinguli korrelierte signifikant mit Gedächtnisleistungsstörungen bei MS-Patienten (Staffen et al. 2005). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten Summers et al. (2008) zeigen, dass eine Erhöhung von Myo-Inositol-Konzentrationen in der NAWM des posterioren Parietallappens und dem Zentrum semiovale eine Entwicklung von kognitiven Störungen im Verlauf der MS-Erkrankung vorraussagte.

Magnet-Resonanz-Spektroskopien zeigten bei Patienten mit stark ausgeprägter Fatigue-Symptomatik deutlich herabgesetzte NAA/Creatin-Verhätnisse im Vergleich zu Patienten, bei denen Fatigue weniger ausgeprägt war (Tartaglia et al. 2004).

Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Metabolitkonzentrationen im Hippocampus und kognitiven Dysfunktionen bei MS-Patienten wurde bislang nicht veröffentlicht, so dass sich hieraus die Fragestellung dieser Studie ergibt.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Stichprobenbeschreibung

Die Patienten wurden in der Multiple-Sklerose-Sprechstunde des Universitäts-krankenhauses Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von PD Dr. C. Heesen ausgewählt.

Die von der HERTIE-Stiftung geförderte Studie untersuchte die „Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) bei Multipler Sklerose und ihre Bedeutung für Störungen der endokrinen Kontrolle des Immunsystems“. Die Studie bestand aus mehreren Armen, die Zusammenhänge zwischen kognitiven Störungen, HHNA-Hyperaktivität, Glukokortikoid-Resistenz, Zytokinproduktion und Hirnatrophie untersuchten. Als einen Teilbereich der Studie analysiert diese Arbeit den Zusammenhang zwischen MR-spektroskopisch ermittelten Metabolitkonzentrationen im medialen Temporallappen mit kognitiven Störungen der MS-Patienten. Die Zustimmung der Ethikkommission liegt vor. Allen Teilnehmern wurde die Durchführung und der Nutzen der Studie dargelegt und nach ausführlicher Aufklärung ein schriftliches Einverständnis der Teilnehmer eingeholt.

Teilnahmevoraussetzung war eine gesicherte MS-Diagnose nach den Poser-Kriterien (Poser et al. 1983) mit einer Krankheitsdauer von mindestens 5 Jahren und ein Lebensalter von mindestens 18 Jahren. Die teilnehmenden Patienten durften außerdem mindestens 3 Monate keine Steroidtherapie erhalten haben. Patienten, die gegenwärtig mit psychoaktiven Substanzen wie Benzodiazepinen, Neuroleptika oder Antidepressiva behandelt wurden, wurden ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen.

Zunächst wurde als Screening der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) durchgeführt. und anhand der Ergebnisse zwei Gruppen (Gruppe 1 = kognitiv beeinträchtigt; Gruppe 2 = kognitiv unbeeinträchtigt; Cut-off: 1,5 Standardabweichungen von der Altersnorm im SDMT) gebildet.

An der Gesamt-Studie partizipierten insgesamt 50 Patienten, aus Durchführbarkeitsgründen konnten jedoch nur von 30 Patienten vollständige Daten aus den neurologischen Untersuchungen, der neuropsychologischen Testbatterie und den spektroskopischen Messungen ausgewertet werden.

Das Untersuchungskollektiv der vorliegenden Arbeit setze sich also aus 30 Patienten zusammen, wovon 18 Probanden weiblichen (54%) und 12 männlichen (46%) Geschlechts waren. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs betrug 45,2(10) Jahre.

Die mittlere Krankheitsdauer seit dem ersten Symptom betrug 16,7(8) Jahre, die mittlere Krankheitsdauer seit der Erstdiagnose der Multiplen Sklerose betrug 10,7(6) Jahre. 24 der 30 untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen in Behandlung mit einer Interferon-Medikation wie Betaferon®, Avonex® oder Rebif®.

3.2 Magnet-Resonanz-Spektroskopie

Nach neurologischer Untersuchung und psychologischer Testung unterzogen sich die Patienten einer MR-spektroskopischen Untersuchung, wobei ein Siemens Magnetom Vision mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla benutzt wurde.

Zunächst erfolgte die Anfertigung einer Magnettomographie des Patienten. Das spektroskopisch zu untersuchende Gebiet (VOI) von 35×25×20 mm wurde im linken medialen Temporallappen lokalisiert und auf dem Hippocampus zentriert (s. Abb. 4, 5, 6), wobei die Einstellung des VOI manuell durchgeführt wurde, um mögliche interindividuelle Differenzen zu minimieren.

Wasserunterdrückte ^{1}H-MR-Spektren wurden mittels PRESS-Sequenzen mit einer Repititionszeit von 2000 ms, und einer kurzen Echozeit (TE) von 30ms oder einer langen Echozeit von 272ms gewonnen. Es wurden die Konzentrationen von N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Creatin (Cr) Myo-Inositol (Ins) und Gesamtglutamat (tGlx) bestimmt. Die Multicenter Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens konnten kürzlich Traeber et al. (2006) zeigen. Sedativa wurden zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung verabreicht. Die Untersuchenden hatten keinerlei Kenntnisse über die Ergebnisse aus vorangegangenen neurologischen und psychologische Untersuchungen der Patienten.

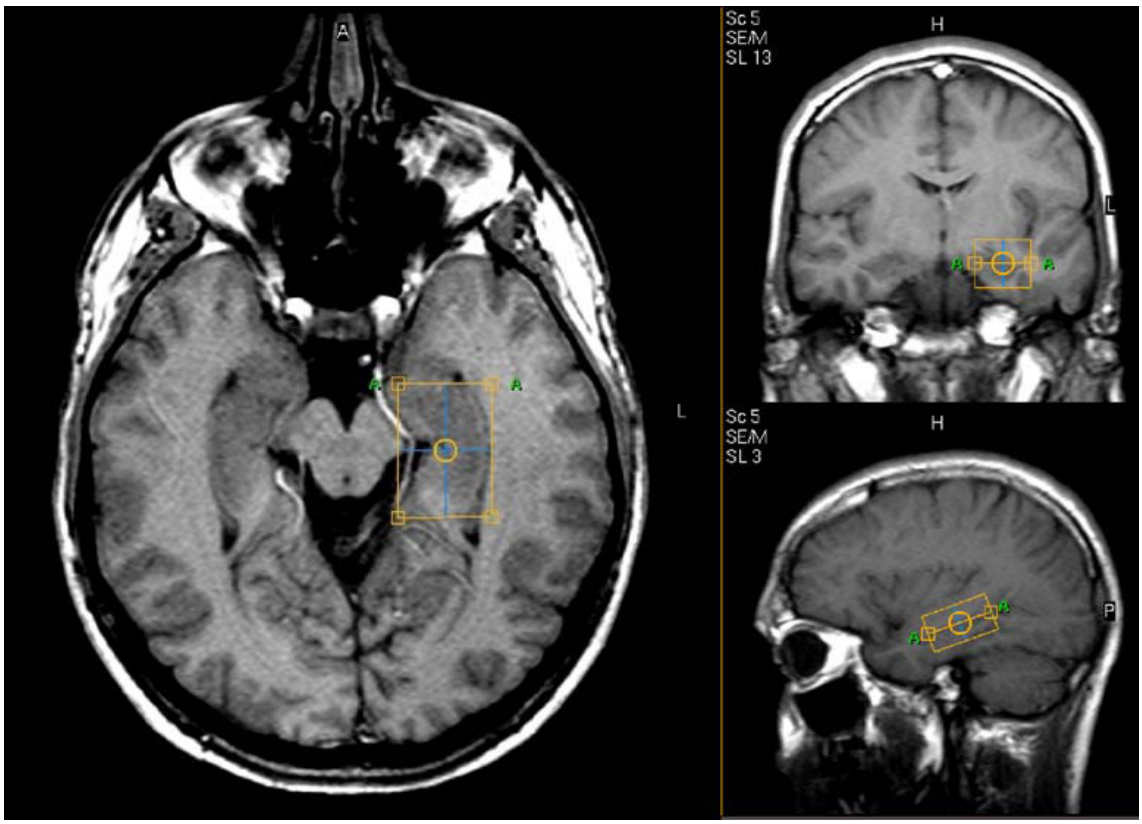


Abbildung 4: Positionierung des VOI , übernommen aus Traeber et al. (2006)

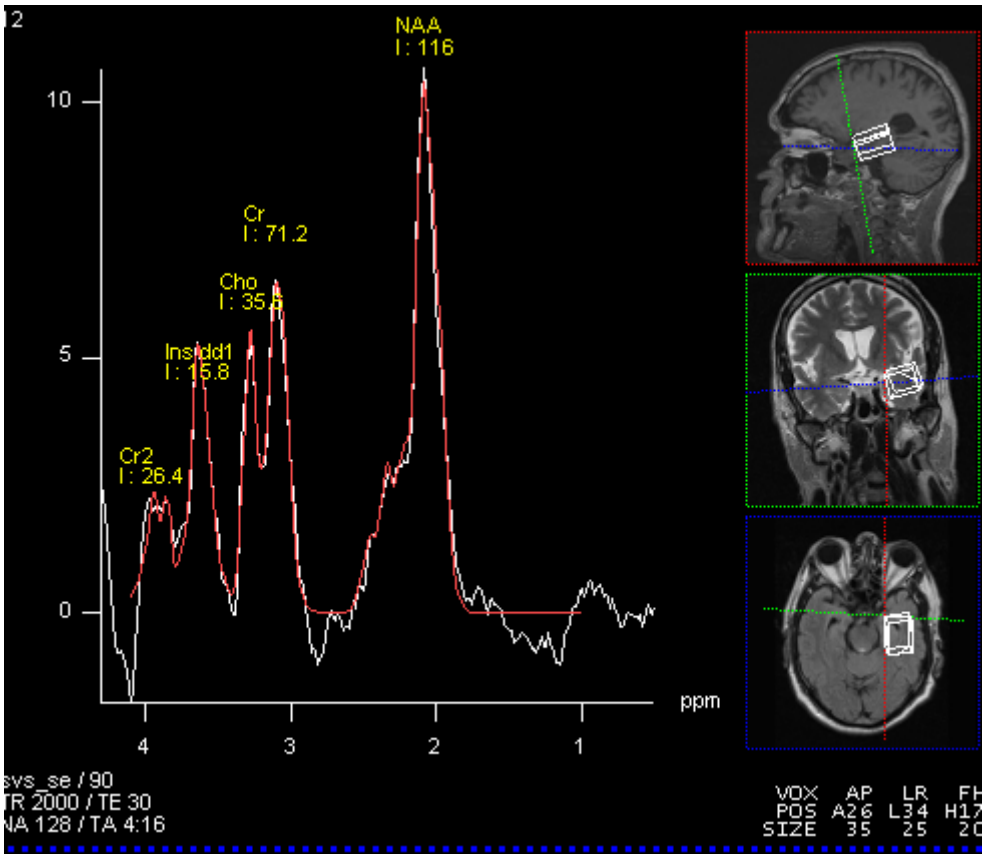


Abbildung 5: Spektroskopie des Hippocampus mit kurzer Echozeit

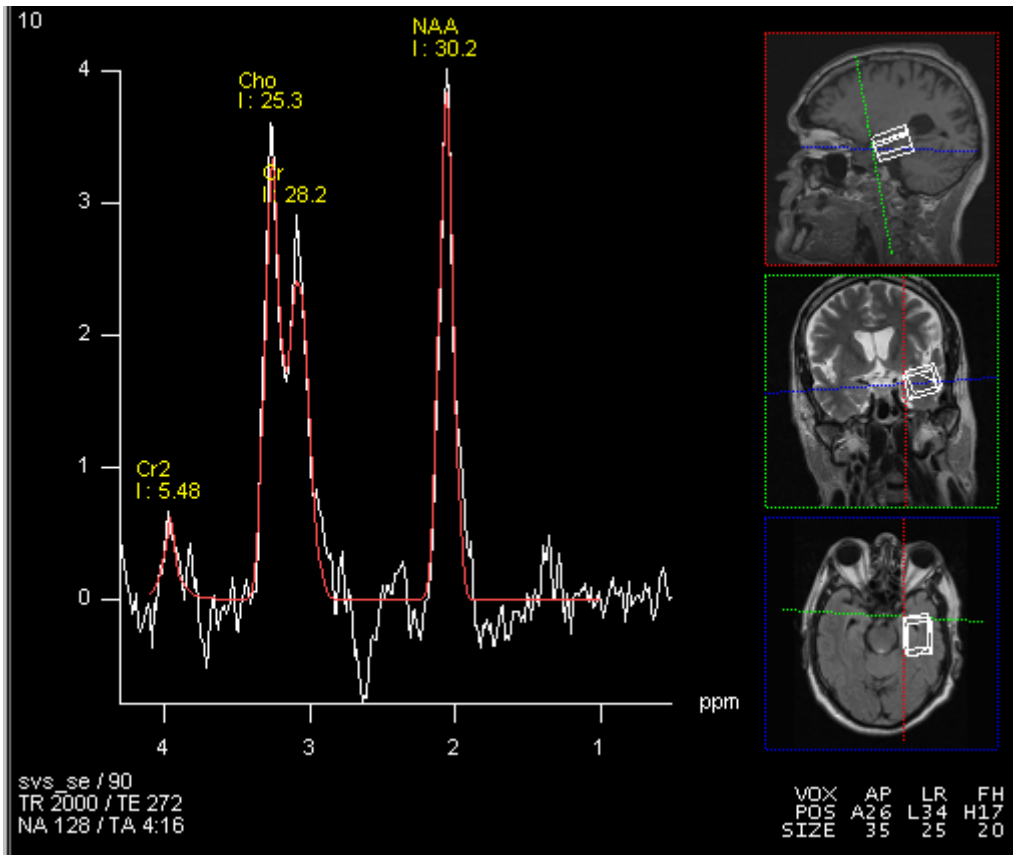


Abbildung 6: Spektroskopie des Hippocampus mit langer Echozeit

Zur Auswertung der Rohdaten wurde das Programm LCModel (Linear Combination of Model Spectra) benutzt (Provencher 1993, 1997, 2001). Bei der relativen Quantifizierung wurde die Konzentration von Creatin und Creatinphosphat (Cr) als interne Referenz verwendet, da dieser Wert als relativ konstant gilt und bei den meisten Pathologien unverändert zu bleiben scheint (Danielsen et Ross 1999, Provencher 1993), d.h. es wurden Metabolitenratios im Verhältniss zu Cr gebildet. Da die Daten der Untersuchung mit langer Echozeit (272ms) nicht mit den Basisdaten von LCModel vereinbar waren und sich deshalb Unstimmigkeiten in den Ergebnissen zeigten, wurden für die statistischen Auswertungen nur die Ergebnisse der Untersuchung mit kurzer Echozeit (30ms) herangezogen.

Die MRS zeigte sich in einigen bisher durchgeführten Studien bereits vom Alter und Geschlecht der Patienten abhängig (Christiansen et al. 1993, Chang et al. 1996, Wilkinson et al. 1997, Saunders et al. 1999), deshalb mussten diese beiden Variablen bei der Auswertung der Daten berücksichtigt werden.

3.3 Neurologische Untersuchung

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der neurologisch-klinischen Untersuchung, die zunächst bei jedem Probanden durchgeführt wurde, kam die Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke (1983) zur Anwendung, die das Ausmaß der Behinderung des Patienten durch die Symptome der MS wiedergibt.
Die EDSS beruht auf einem 10-Punkte-System, bei dem sieben funktionelle Systeme unterteilt und bewertet werden:

- Pyramidenbahn
- Kleinhirn
- Hirnstamm
- Sensorium
- Blasen- und Mastdarmfunktionen
- Sehfunktion
- Zerebelläre Funktionen

Ein Punktwert 1 ist gleichbedeutend mit einem normalen neurologischen Befund, 5 bedeutet eine erhöhte Einschränkung der Gehstrecke und 10 den Tod des Patienten.
Darüber hinaus wurde vom Neurologen der Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS, Mumford et Compston 1993) erhoben, bei dem vier Bereiche (disability and impairment, relapse, progression and handicap) jeweils mit einer Fünf-Punkte-Skala anhand der Ergebnisse einer Befragung des Patienten bewertet wurden. Der Verlaufstyp der Erkrankung wurde bestimmt und die Patienten wurden auf Handbehinderung mittels des Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity hin untersucht (Mathiowetz et al. 1985), um später eine Beeinträchtigung auf die Ergebnisse der manuell durchgeführten psychologischen Tests bewerten zu können.

3.4 Neuropsychologische Testbatterie

3.4.1 Neuropsychologische Tests

Nach der neurologisch-klinischen Beurteilung unterzogen sich die Patienten einer ca. 90 Minuten dauernden neuropsychologischen Testung, die sich aus folgenden Tests zusammen setzte:

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)
- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitsstest (VLMT)
- Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)
- Wortschatztest (WST)
- Testbatterie zur Aufmerksamkeits-Prüfung (Alertness, geteilte Aufmerksamkeit, Reaktionswechsel) (TAP)

3.4.1.1 SDMT

Zur Beurteilung kognitiver Defizite wird der Symbol Digit Modalities Test (Smith 1982) eingesetzt. Der SDMT ist ein sensitiver, schneller und einfach zu handhabender kognitiver Screeningtest, der wichtige Schlüsselfunktionen wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS mit Hilfe geometrischer Figuren und Zahlen testen kann. Die Antworten können schriftlich oder mündlich gegeben werden, so dass auch Patienten mit körperlichen oder sprachliche-motorischer Behinderungen gleichermaßen beurteilt werden können.

3.4.1.2 PASAT

Der Progressive Auditive Serielle Additions Test (Paced auditory serial-attention task) wurde 1977 von Gronwall ausgearbeitet und ist heute Teil des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Der Test umfasst die Beurteilung der Verarbeitungsgeschwindigkeit akustischer Reize und die Fähigkeiten zur geteilten Aufmerksamkeit und zur Konzentration. Er wird computergestützt durchgeführt und beinhaltet nach einer Instruktions- und Übungsphase eine Testphase von ca. 15 Minuten Dauer, in der Ziffern von 1 bis 9 mittels einer Tonquelle vorgelesen werden. Der Patient addiert die letzten beiden vorgelesenen Ziffern und nennt diese laut. Diese Zahl muss er sogleich wieder vergessen, sich zuvor gehörte Zahlen ins Gedächtnis rufen und neu vorgelesene Zahlen dazu addieren. Ausgewertet wird der Test anhand der Anzahl richtiger Antworten.

3.4.1.3 VLMT

Sprachliche Lern- und Gedächtnisfunktionen werden mittels des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) untersucht, der 1990 von Helmstaedter und Durwen aus dem Amerikanischen ins Deutsche übertragen wurde. Der VLMT ist ein Test zum seriellen Listenlernen mit anschließender Distraktion, dann einem Abruf nach

Distraktion und einer halbstündigen Verzögerung sowie einem Wiedererkennungsdurchgang. Es werden drei Wortlisten benutzt. Liste 1 enthält 15 Wörter, die dem Patienten im Abstand von einer Sekunde vorgelesen werden. Der Patient soll nun so viele Wörter wie möglich wiederholen. Dieses Procedere wird fünfmal wiederholt. Dann wird dem Patienten Liste 2 mit 15 weiteren Wörtern vorgelesen und abgefragt. Anschließend erfolgt eine erneute Abfrage der Liste 1. Somit werden die Reproduktions- und Lernleistung getestet. Liste 3 enthält die 30 Wörter der Listen 1 und 2 und 20 weitere phonetisch und semantisch ähnliche Wörter, die dem Patienten nach einer halben Stunde vorgelesen wird. Hiermit wird das Langzeitgedächtnis untersucht.

3.4.1.4 RWT

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al. 2000) ist ein Verfahren zur Erfassung der Wortflüssigkeit des Patienten. Der Test beinhaltet jeweils fünf Untertests zur formallexikalischen Wortflüssigkeit und zur semantischen Wortflüssigkeit. Jeweils zwei Untertests bestimmen außerdem die Fähigkeit zum Wechsel zwischen den beiden Kategorien.

3.4.1.5 WST

Der Wortschatztest (Schmidt et Metzler 1992) ermöglicht eine Beurteilung des verbalen Intelligenzniveaus und des Sprachverständnisses. Der WST besteht aus 40 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Eine Testzeile enthält ein Zielwort und 5 Distraktoren. Der Patient muss aus einer Zeile das jeweilige Zielwort erkennen. Zeilenweise steigt dabei der Schwierigkeitsgrad.

3.4.1.6 TAP

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann et Fimm 1993) testet computergestützt 12 verschiedene Teilbereiche der Aufmerksamkeit. Die Patienten unterziehen sich einer Testung der Alertness (TAP 1), der geteilten Aufmerksamkeit (TAP 2) und der Reaktionswechsel-Fähigkeit bzw. der Flexibilität (TAP 3). Alertness beschreibt dabei die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern, wenn ein Reiz hoher Priorität erwartet wird. Die geteilte Aufmerksamkeit wird mittels einer dualen Aufgabe getestet, die aus einer optischen und einer akustischen Komponente besteht. Tests zur Aufmerksamkeitsflexibilität prüfen die Fähigkeit zum Wechsel des

Aufmerksamkeitsfokus des Patienten, indem konkurrierende Reize dargeboten werden, die nicht beachtet werden dürfen.

3.4.2 Depression und Fatigue

Die neuropsychologischen Komponenten Depression und Fatigue wurden mittels folgender Skalen beurteilt:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Fatigue Severity Scale (FSS)
- Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

3.4.2.1 HADS

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (Deutsche Version) von Herrmann-Lingen et al. (1995) basiert auf einem Fragebogen, anhand dessen der Patient seine Angst und Depressivität selbst wiedergibt und dem Untersuchenden so eine Beurteilung erlaubt. Die Test basiert auf 14 Items, aus denen je eine Subskala für Angst und Depressivität gebildet wird.

3.4.2.2 FSS

Die von Krupp et al. (1989) entwickelte Fatigue Severity Scale basiert auf einem vom Patienten zu beantworteten Fragebogen, die den Einfluss der Fatigue auf verschiedene Situationen im Leben des Patienten wiedergibt. Es werden neun Aussagen getroffen, deren Grad der Zustimmung oder Ablehnung der Patient mit einer Punkteskala von 1 bis 7 bewerten muss. Der Punktwert 1 gibt dabei die vollständige Ablehnung der Aussage, 7 die vollständige Zustimmung zur Aussage an. Der gebildete Mittelwert der Punkte beschreibt dem Untersucher den subjektiven Einfluss der Fatigue auf den Patienten.

3.4.2.3 MFIS

Die Modified Fatigue Impact Scale (Multiple Sclerosis Council 1998) beruht auf einem Fragebogen mit 21 Items und drei Subskalen (physische, kognitive und psychosoziale Funktionen). Der Patient muss die verschiedenen Aussagen mit einem Punktwert von 0

bis 4 bewerten. 0 bedeutet, dass die Aussage nie auf den Patienten zutrifft, 4, dass die Aussage fast immer gilt. Die Auswertung des MFIS gibt dem Untersuchenden Auskunft darüber, in wie weit die Fatigue Einfluss auf alltägliche Dinge im Leben des Patienten hat.

4 ERGEBNISSE

4.1 Gruppeneinteilung

Anhand der Ergebnisse des Screening-SDMT während der Auswahlphase der an der Studie teilnehmenden Patienten wurden zunächst zwei Gruppen gebildet: eine Gruppe, die kognitive Beeinträchtigungen im SDMT zeigte (Gruppe 1) und eine ohne kognitive Defizite (Gruppe 2). Alle Patienten, die im SDMT mindestens 1,5 Standard-abweichungen (SD) schlechter als die Altersnorm abschnitten, wurden der Gruppe 1 zugeteilt. Die Patienten mit bis zu einer SD oder besseren Ergebnissen im Vergleich zur Altersnorm bildeten die Gruppe 2.

Für diese Arbeit wurde ein erneuter SDMT durchgeführt, wobei ein Patient deutlich bessere Leistungen zeigte, als im Screening SDMT, so dass dieser die Gruppe tauschte.

Ein Patient führte keinen erneuten SDMT in der Studie durch, so dass dieser in der ursprünglich zugeteilten Gruppe verblieb.

Da Einflüsse einer Behinderungen der Haupthand auf die SDMT-Ergebnisse nachgewiesen werden konnten ($r= -0,37$; $p= 0,05$), wurden diese herausgerechnet, wobei ein Patient der Gruppe 1 leicht bessere Ergebnisse zeigte, jedoch in der Gruppe 1 verblieb.

Die Patienten, die im SDMT mindestens 1,5 Standardabweichungen schlechter als die Altersnorm anschnitten, zeigten auch in anderen kognitiven Test (PASAT, VLMT, RWT, TAP 3) signifikant schlechtere Leistungen.

Anhand dieser Ergebnisse wurden 12 der 30 Patienten (46%) der Gruppe 1 zugeteilt (kognitiv beeinträchtigt). 18 der 30 Patienten (54%) bildeten die Gruppe 2 (kognitiv unbeeinträchtigt).

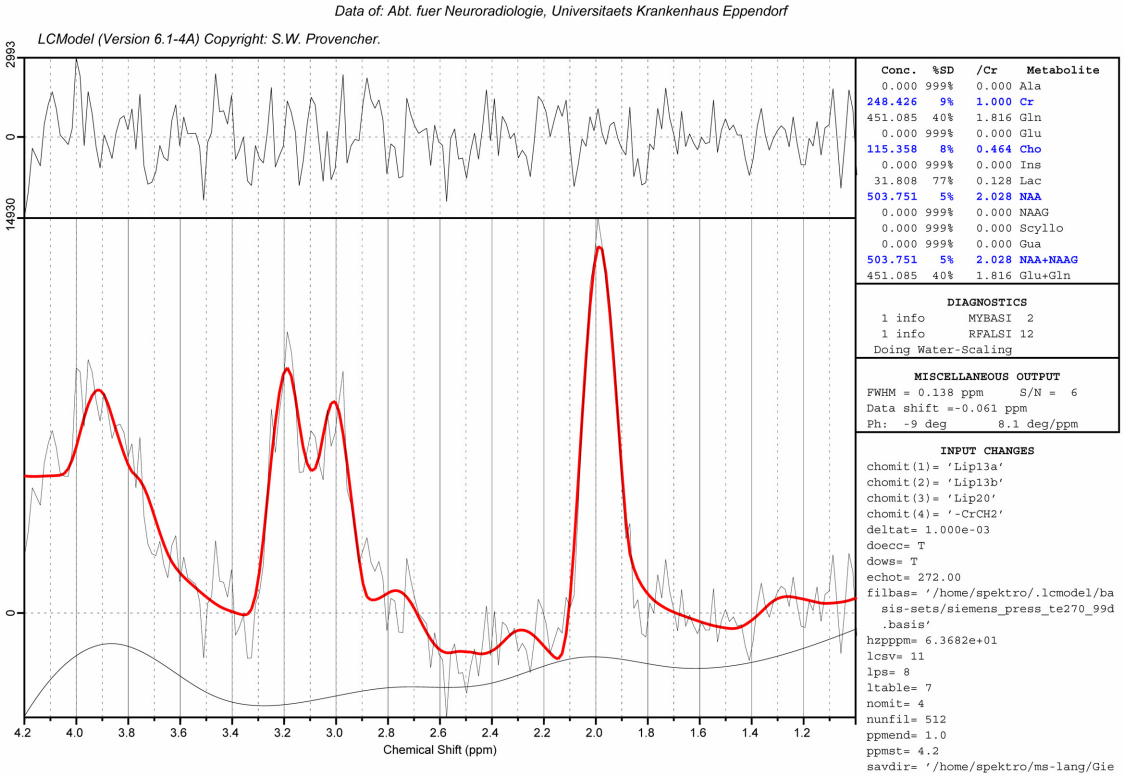
4.2 Deskriptive Datenanalyse

Aus allen durchgeführten neuropsychologischen Tests und den Magnet-Resonanz-spektroskopischen Untersuchungen wurden statistische Kennwerte gebildet, die im Folgenden dargelegt werden. Die Ergebnisse werden als Mittelwert (μ) mit der Standardabweichung in Klammern angegeben.

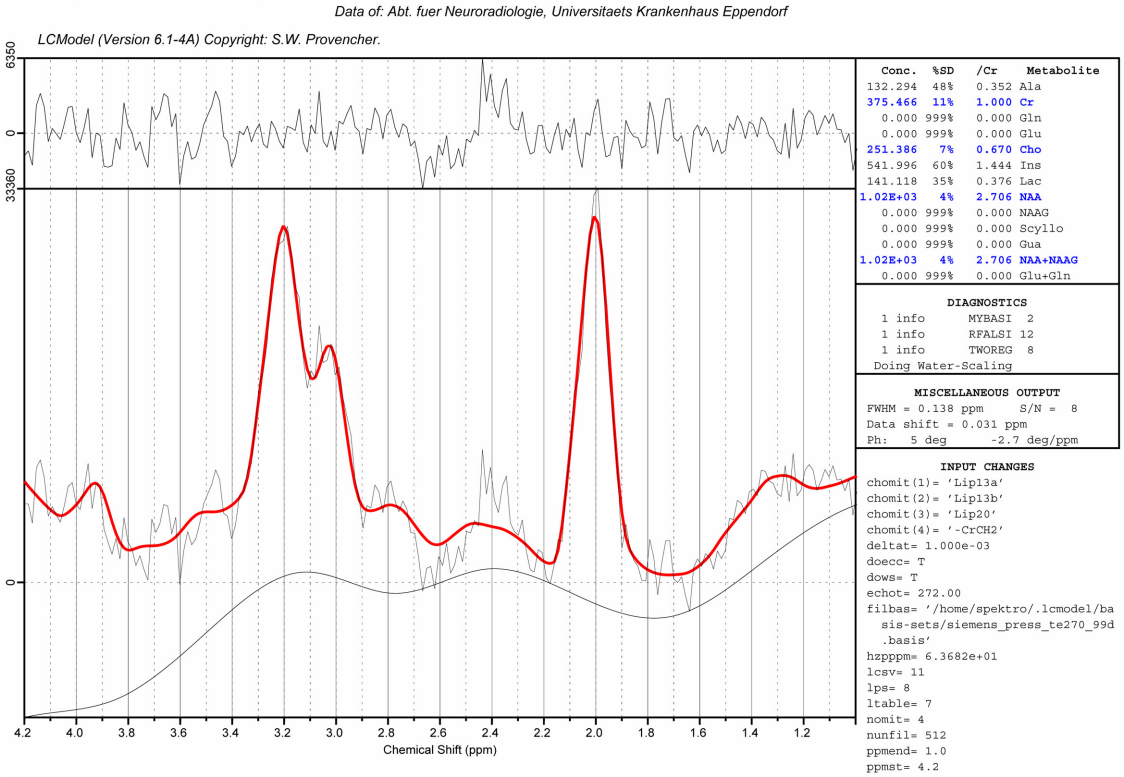
4.2.1 Ergebnisse der MR-spektroskopischen Untersuchung

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die ausgewerteten MR-Spektren von Patienten der Gruppe 1 (7 a und b, die Spektren, die mit einer TE von 272 ms gemessen wurden, 8 a und b die Spektren, die mittels kurzer TE von 30 ms gemessen wurden).

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen die ausgewerten MR-Spektren von Patienten der Gruppe 2 (9a und b, die Spektren, die mit einer TE von 272 ms gemessen wurden, 10 a und b die Spektren, die mittels kurzer TE von 30 ms gemessen wurden).

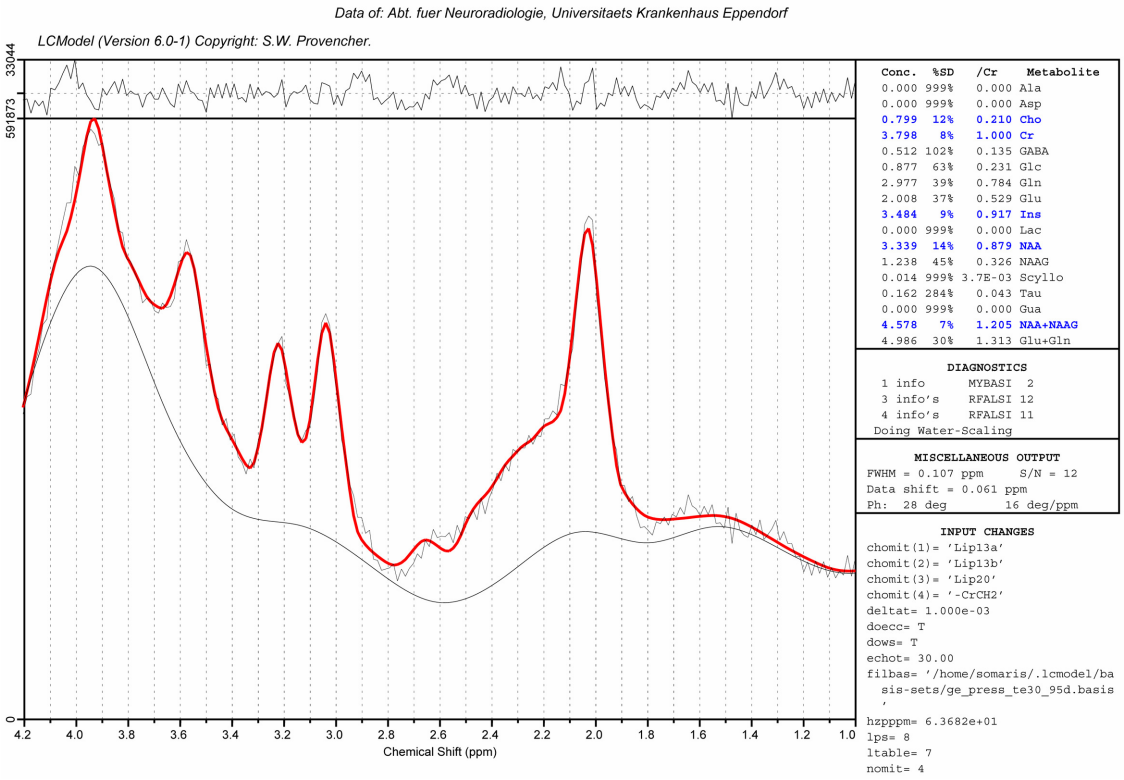


7a

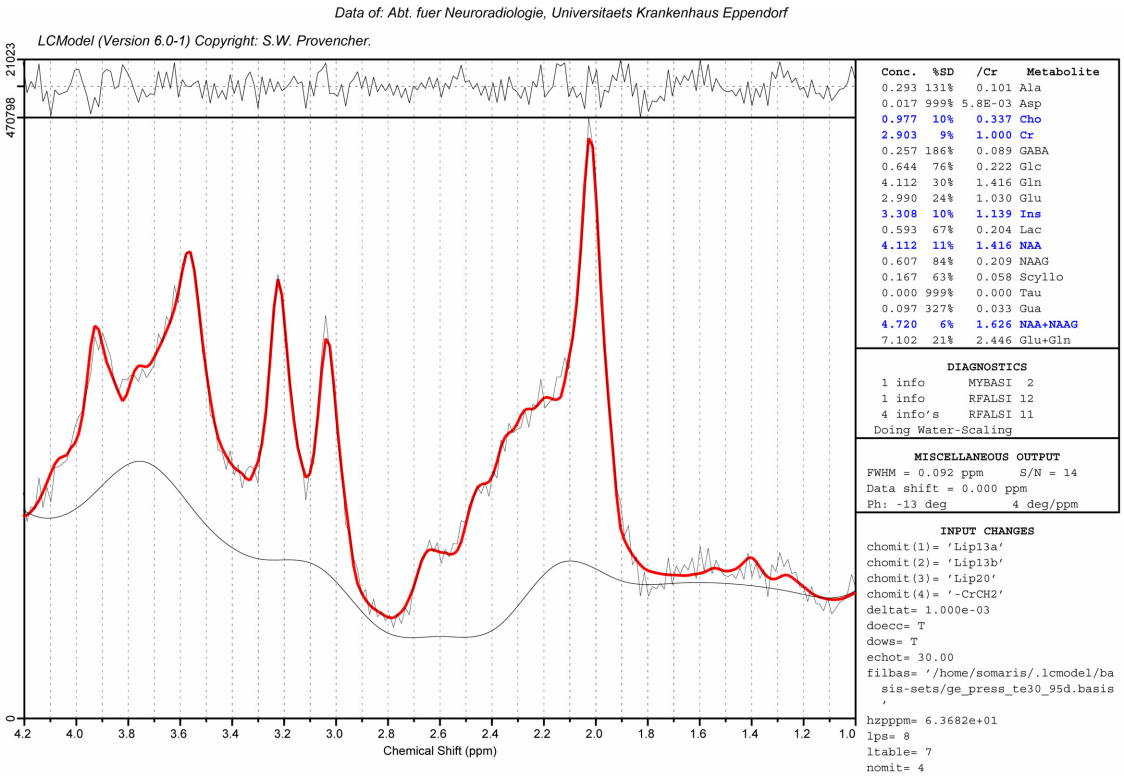


7b

<u>Abbildung 7 a, b:</u> Spektren von Patienten der Gruppe 1 (TE 272/TR 2000)

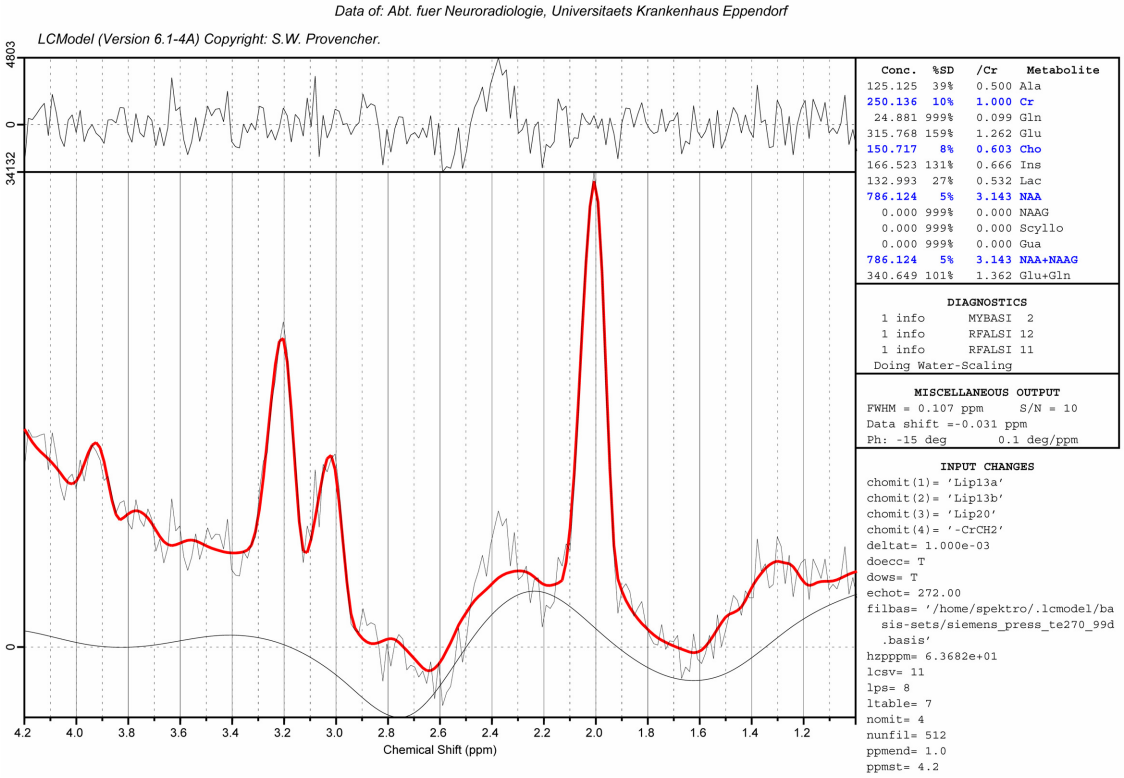


8a

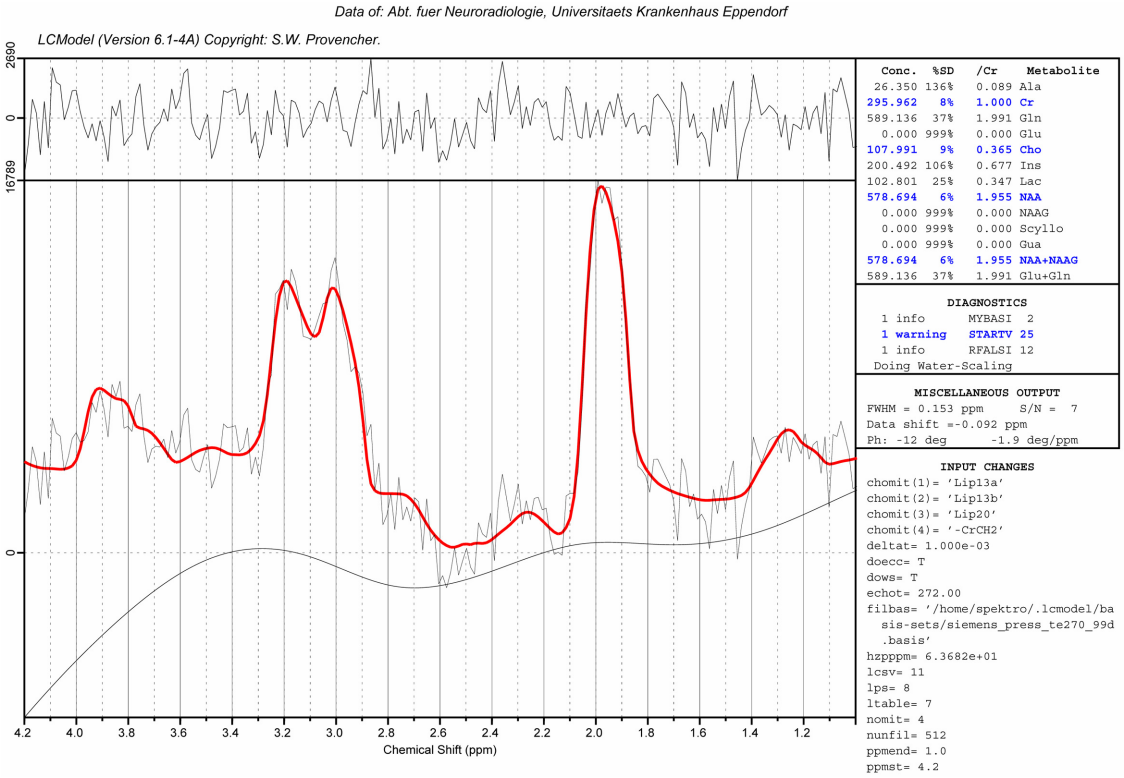


8b

<u>Abbildung 8 a, b:</u> Spektren von Patienten der Gruppe 1 (TE30/TR2000)

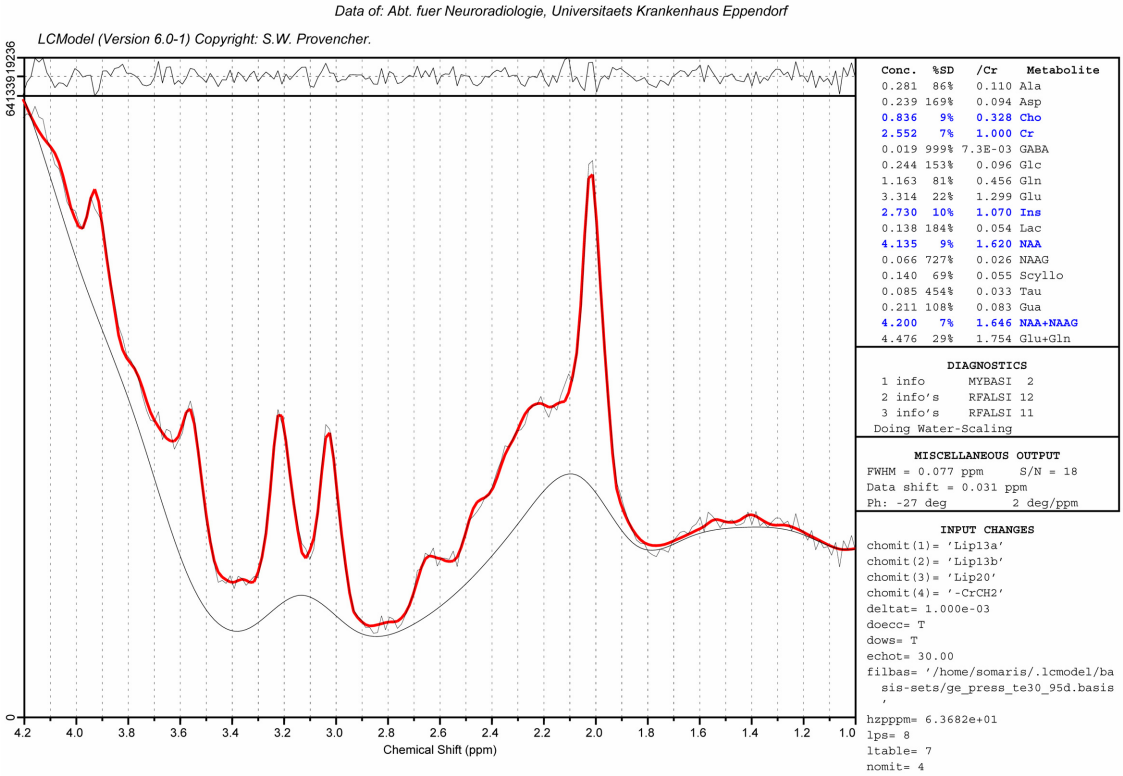


9a

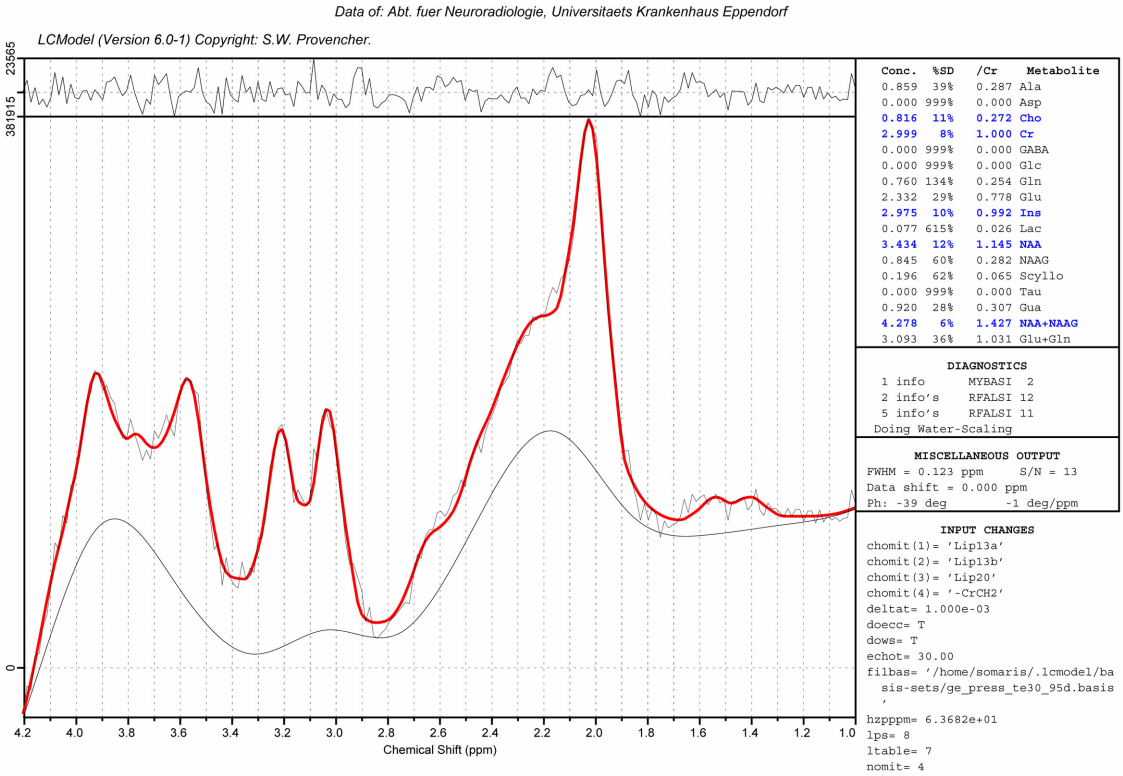


9b

<u>Abbildung 9 a, b:</u> Spektren von Patienten der Gruppe 2 (TE 272/TR 2000)



10a



10b

<u>Abbildung 10 a, b:</u> Spektren von Patienten der Gruppe 2 (TE30/TR2000)

Tab. 1a und b zeigen die Mittelwerte der gemessenen Metabolitkonzentrationen der beiden Gruppen.

Tabelle 1a: Metabolitkonzentrationen der Gruppe 1

Metabolite	**Mittelwerte**	**SD**
Cr	2,95	0,7
Cho/Cr	0,29	1,0
Ins/Cr	1,12	0,3
tNAA/Cr	1,43	0,9
Glx/Cr	1,55	1

Tabelle 1b: Metabolitkonzentrationen der Gruppe 2

Metabolite	**Mittelwerte**	**SD**
Cr	3,02	0,4
Cho/Cr	0,29	0,04
Ins/Cr	1,04	0,2
tNAA/Cr	1,47	0,2
Glx/Cr	1,45	0,6

4.2.2 Ergebnisse der neurologische Untersuchung

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Patienten durch den Neurologen wurden in Punktwerte der EDSS und des CAMBS zusammengefasst. Für die Gesamtwerte in der EDSS ergab sich ein Mittelwert von $\mu = 4{,}13(1{,}85)$ für die Gruppe 1 und $\mu = 3{,}17(1{,}85)$ für die Gruppe 2. Die Tab. 2 gibt eine Übersicht der Punktwerte.

Tabelle 2: EDSS-Punktwerte

EDSS-Punktwert	Patienten: Gruppe 1	Patienten: Gruppe 2	Patienten: Gesamt
1,0	0	2	2
1,5	1	1	2
2,0	0	1	1
2,5	1	2	3
3,0	2	4	6
3,5	4	4	8
4,0	0	1	1
5,0	0	1	1
5,5	1	1	2
6,0	2	1	3
8,0	1	0	1
Gesamt	12	18	30

Die Tab. 3 gibt die Werte der CAMBS wieder. Bei 2 der 30 Patienten wurde der CAMBS nicht erhoben.

Tabelle 3: CAMBS-Punktwerte

CAMBS	Patienten: Gruppe 1	Patienten Gruppe 2	Patienten Gesamt
1	5	11	16
2	3	5	8
3	2	0	2
4	0	2	2
Gesamt	10	18	28

4.2.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie

Tab. 4a und b fassen die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie zusammen. Für die Ermittlung der Mittelwerte von SDMT, RWT, PASAT und TAP wurden Rohwerte verwendet. Für WST und VLMT wurden die Mittelwerte aus den standardisierten Z-Werten gebildet, die die Abweichung vom Mittelwert einer Normstichprobe angeben.

Am PASAT und der TAP konnte ein Patient aus Durchführbarkeitsgründen nicht teilnehmen.

Tabelle 4a: Mittelwerte der Tests (Rohwerte)

	Rohwerte	SDMT	RWT	PASAT	TAP 1 (Sek.)	TAP 2 (Sek.)	TAP 3 (Sek.)
Gruppe 1	μ	30,6	15,0	29,6	336,6	755,7	1494,4
	SD	10,0	5,9	12,9	134,5	127,4	741,00
	n	12	12	11	11	11	11
Gruppe 2	μ	55,9	24,8	49,6	287,9	703,0	804,0
	SD	10,5	9,2	8,1	69,8	70,4	282,7
	n	18	18	18	18	18	18
Insgesamt	μ	45,8	20,8	42,0	306,4	723,0	1065,81
	SD	16,2	9,4	14,0	99,9	97,4	600,7
	n	30	30	29	29	29	29

Tabelle 4b: Mittelwerte der Tests (Z-Werte)

	Z-Werte	WST	VLMT-Gesamtlern-leistung	VLMT-Verlust nach Interferenz	VLMT-Verlust nach 30 min	VLMT-Wieder-erkennen
Gruppe 1	μ	-0,1	-1,1	0,6	0,4	-0,3
	SD	0,8	1,0	1,1	1,6	1,1
	n	12	12	12	12	12
Gruppe 2	μ	0,3	0,2	0,5	0,5	0,3
	SD	0,7	1,1	1,1	0,9	0,5
	n	18	18	18	18	18
Insgesamt	μ	0,2	-0,3	0,5	0,4	0,1
	SD	0,8	1,2	1,1	1,2	0,8
	n	30	30	30	30	30

4.3 Korrelationsanalyse

4.3.1 Vergleich der Metabolitkonzentrationen

Für die statistische Analyse der Daten wurde das Programm SPSS für Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) verwendet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) angegeben. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde der zweiseitige t-Test benutzt, wobei ein p-Wert $<0,05$ als signifikant betrachtet wurde. Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Pearson berechnet und Signifikanzen in den Tabellen farblich hinterlegt dargestellt.

Zunächst wurden die MR-spektroskopisch ermittelten Metabolitkonzentrationen der beiden Gruppen anhand der Mittelwerte miteinander verglichen. Die p-Werte sind in Tab. 5 dargestellt.

Tabelle 5: Vergleich der Metabolitkonzentrationen der Gruppen 1 und 2

	Cr	**Cho/Cr**	**Ins/Cr**	**tNAA/Cr**	**tGlu/Cr**
Signifikanz	0,73	0,96	0,33	0,89	1

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Metabolitkonzentrationen der beiden Gruppen, was auch Abb. 11 verdeutlicht.

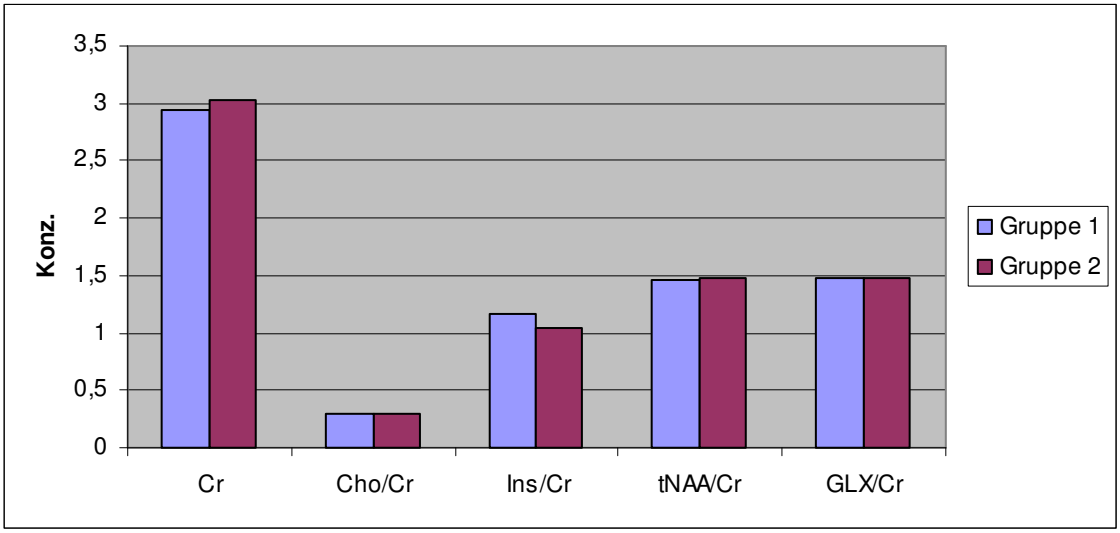


Abbildung 11: Vergleich der Metabolitkonzentrationen der Gruppen 1 und 2 (n=30)

Auch der Vergleich der Patienten, die im SDMT mehr als 2,5 SD zeigten (n=6) mit den Patienten, die mindestens 1 SD besser als die Altersnorm waren (n=5), ergab keinen signifikanten Unterschied in den Metabolitkonzentrationen.

4.3.2 Metabolitkonzentrationen und neuropsychologische Testergebnisse

Die Metabolitkonzentrationen, bezogen auf Creatin, wurden auf Korrelationen mit den Ergebnissen der einzelnen neuropsychologischen Tests hin untersucht. Eine Übersicht gibt Tab. 6. Hier sind zunächst die Ergebnisse ohne Betrachtung möglicher Störvariablen dargestellt.

Tabelle 6: Korrelationen zwischen Metabolitkonzentrationen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests

		Cr	Cho/ Cr	Ins/Cr	tNAA/ Cr	GLX/ Cr
SDMT	r	0,04	-0,12	-0,22	0,11	0,18
n = 30	p	0,84	0,53	0,26	0,58	0,35
PASAT	r	0,14	-0,12	-0,27	-0,11	0,02
n = 29	p	0,48	0,55	0,16	0,56	0,9
VLMT 1	r	-0,06	-0,08	-0,18	0,03	-0,08
n = 30	p	0,75	0,69	0,34	0,86	0,66
VLMT 2	r	-0,35	-0,21	-0,05	0,15	-0,04
n = 30	p	0,06	0,27	0,79	0,44	0,82
RWT	r	0,04	-0,04	-0,09	-0,01	-0,15
n = 30	p	0,84	0,84	0,65	0,94	0,44
WST	r	0,23	0,18	-0,36	-0,32	-0,04
n = 30	p	0,22	0,34	0,05	0,09	0,82
TAP 1	r	-0,48	0,3	0,39	0,32	-0,02
n = 29	p	0,009	0,12	0,04	0,1	0,91
TAP 2	r	-0,37	-0,15	-0,1	0,18	0,07
n = 29	p	0,05	0,44	0,62	0,36	0,72
TAP 3	r	-0,07	-0,19	-0,15	-0,06	-0,17
n = 29	p	0,73	0,31	0,45	0,78	0,39

VLMT 1:	Kurzzeitgedächtnis
VLMT 2:	Wiedererkennen
TAP 1:	Alertness
TAP 2:	Geteilte Aufmerksamkeit
TAP 3:	Flexibilität

Nach Prüfung möglicher Störvariablen zeigte sich, dass Depression, Fatigue und Handbehinderungen die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests beeinflussten. Diese mussten aus der Korrelationsanalyse zwischen den Metabolitkonzentrationen und den neuropsychologischen Testergebnisse herausgerechnet werden. Die so korrigierten Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Zwischen den Konzentrationen von Cho/Cr und GLX/Cr und den neuropsychologischen Testergebnissen wurden weiterhin keine Korrelationen gefunden.

Die Ergebnisse des TAP-Teilbereichs „Geteilte Aufmerksamkeit“ (TAP 2) zeigten signifikante Korrelationen mit den Metabolitkonzentrationen von tNAA/Cr (r= 0,7; p< 0,00), Ins/Cr (r=-0,6; p<0,00) und weiterhin mit Creatin (r= -1,0; p< 0,00).
Die Korrelation der Creatin-Konzentration und Ins/Cr mit dem TAP-Teilbereich „Alertness“ war nach Kontrolle der Störvariablen nicht mehr nachweisbar.
Die Konzentration von Ins/Cr korrelierte signifikant mit den Ergebnissen des PASAT (r= -0,4; p= 0,05), jedoch nicht mit den Ergebnissen des WST.

4.3.3 Ergebnisse der Untersuchungen von Depression und Fatigue

Die Depression korrelierte mit den Testergebnissen des VLMT-Untertest Wiedererkennen und den Ergebnissen des TAP, was Tab. 7 zeigt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Depression und den Metabolitkonzentrationen gefunden werden (Tab. 8).

Tabelle 7: Korrelation zwischen Depression und den neuropsychologischen Testergebnissen

		PASAT	**VLMT 1**	**VLMT 2**	**RWT**	**WST**	**TAP 1**	**TAP 2**	**TAP 3**	**SDMT**
Depression	r	-0,134	-0,187	-0,468	-0,134	0,296	-0,453	-0,415	-0,379	-0,338
(HADS)	p	0,49	0,322	0,009	0,48	0,112	0,014	0,025	0,043	0,068
	n	29	30	30	30	30	29	29	29	30

VLMT 1:	Kurzzeitgedächtnis
VLMT 2:	Wiedererkennen
TAP 1:	Alertness
TAP 2:	Geteilte Aufmerksamkeit
TAP 3:	Flexibilität

Tabelle 8: Vergleich der Metabolitkonzentrationen mit den Ergebnisses der HADS

	Creatin	**Cho/Cr**	**Ins/Cr**	**tNAA/Cr**	**GLX/Cr**
Korrelation	0,27	0,34	0,00	-0,07	0,15
Signifikanz	0,14	0,07	0,99	0,70	0,43

Fatigue korrelierte mit den Testergebnissen des SDMT und des TAP, wie Tab. 9 zeigt. Fatigue korrelierte nicht mit den Metabolitkonzentrationen (Tab. 10).

Tabelle 9: Korrelation zwischen Fatigue und den neuropsychologischen Testergebnissen

		PASAT	VLMT 1	VLMT 2	RWT	WST	TAP 1	TAP 2	TAP 3	SDMT
Fatigue (MFIS)	r	-0,238	-0,329	-0,349	-0,24	0,221	-0,506	-0,476	-0,404	-0,364
	p	0,215	0,076	0,059	0,201	0,241	0,005	0,009	0,03	0,048
	n	29	30	30	30	30	29	29	29	30

VLMT 1:	Kurzzeitgedächtnis
VLMT 2:	Wiedererkennen
TAP 1:	Alertness
TAP 2:	Geteilte Aufmerksamkeit
TAP 3:	Flexibilität

Tabelle 10: Vergleich der Metabolitkonzentrationen mit den Ergebnissen der MFIS

	Creatin	Cho/Cr	Ins/Cr	tNAA/Cr	GLX/Cr
Korrelation	0,25	0,35	0,00	-0,06	0,07
Signifikanz	0,18	0,06	0,98	0,76	0,72

4.3.4 Ergebnisse der Untersuchungen möglicher Störvariablen

Neben Depression und Fatigue wurden weitere Parameter auf ihre Korrelation mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests und den MR-spektroskopischen Messungen untersucht. Für folgende Parameter konnte ein Einfluss auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungen ausgeschlossen werden:

- Alter
- Geschlecht
- Bildung
- Dauermedikation
- Krankheitsdauer seit dem ersten Symptom und seit Erstdiagnose
- Verlaufsform der MS
- EDSS-Punktwert
- CAMBS-Ergebniss

In der gesamten Studiengruppe (n=50) korreliert der EDSS-Punktwert signifikant mit den Ergebnissen des SDMT. In der Teilgruppen der spektroskopischen Untersuchung (n= 30) entfällt dieser Zusammenhang. Der EDSS-Punktwert der Gruppe 1 ist mit μ = 4,13(1,85) schlechter als in der Gruppe 2 mit μ = 3,17(1,85), der Unterschied ist nicht signifikant.

Zwischen der Behinderung der Haupthand und den Ergebnissen des SDMT, des TAP Untertests der „Alertness“ (TAP 1) und der „Geteilten Aufmerksamkeit“ (TAP 2) konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Eine Behinderung beider Hände korrelierte mit den Ergebnissen des TAP Untertest „Flexibilität“ (TAP 3).

5 DISKUSSION

5.1 Einleitung

Bisherige etablierte neuropsychologische Testverfahren und Fragebögen erlauben es dem Arzt, den Status der kognitiven Fähigkeiten und Behinderung des Patienten durch Depression und Fatigue gut zu beurteilen. Jedoch sind die Ergebnisse dieser Tests stets Momentanalysen, die ausschließlich eine Beurteilung über das Vorhandensein kognitiver Beeinträchtigungen zu dem Zeitpunkt der Untersuchung erlauben, ohne Aussagen über die Entstehungsmechanismen oder eine mögliche zukünftige Entwicklung geben zu können. Da sich außerhalb eines Schubes diagnostizierte kognitive Defizite im Allgemeinen nicht mehr zurückbilden (Engel et al. 2005), bleibt als Therapieoption oft nur eine Strategieentwicklung zur Kompensation bereits vorhandener Defizite (MSTKG 2004). Dies macht die Notwendigkeit deutlich, Verfahren zu entwickeln, die die Entstehung neuropsychologischer Dysfunktionen bereits im Anfangsstadium erkennen, möglichst sogar vor klinischer Manifestation der Symptome. Eine mögliche Untersuchung, die diese Kriterien erfüllt, könnte die Magnet-Resonanz-Spektroskopie sein. So zeigten Summers et al. (2008) in einer kürzlich veröffentlichten Studie, dass eine Erhöhung von Myo-Inositol innerhalb von drei Jahren nach einem neurologischen Einzelsymptom zu der Ausbildung kognitiver Dysfunktionen führte. Sieben Jahre nach Erstmanifestation des neurologischen Symptoms erfolgte eine neuropsychologische Testung, in der die Patienten, die einen Anstieg der Myo-Inositol-Konzentration gezeigt hatten, eine schlechter kognitive Funktion im SDMT, PASAT und anderen neuropsychologischen Testungen aufwiesen.
In der vorliegenden Arbeit wurde der Hypothese nachgegangen, dass spektroskopisch ermittelte Metabolitkonzentrationen im Hippocampus von MS-Patienten mit kognitiven Störungen der Patienten korrelieren.

5.2 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Patientengruppen in kognitiv gestört (Gruppe 1) und kognitiv unbeeinträchtigt (Gruppe 2) mittels eines SDMT-Screenings konnte anhand weiterer psychologischer Tests erhärtet werden, da die Ergebnisse des SDMT signifikant mit denen des PASAT, des VLMT, des RWT, und der TAP-Teilbereiche „Geteilte

Aufmerksamkeit“ und „Flexibilität“ korrelierten. Lediglich die WST-Ergebnisse und der TAP-Teilbereich „Alertness“ zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des SDMT. Bei der Gruppeneinteilung wurden mögliche Störvariablen evaluiert. Die Ergebnisse des SDMT zeigten sich durch Handbehinderungen der Patienten beeinflusst, die Gruppeneinteilung der Patienten musste aufgrunddessen jedoch nicht geändert werden.
Zusammenfassend zeigt sich, dass der SDMT ein gutes Maß für kognitive Beeinträchtigungen bei MS-Patienten ist, vor allem nach Kontrolle einer möglichen Handbehinderung der untersuchten Patienten. Die in dieser Arbeit durchgeführte Gruppeneinteilung anhand der Ergebnisse des durchgeführten SDMT kann demnach als valide gelten.

5.3 Metabolitkonzentrationen und kognitive Defizite

Zunächst wurden die spektroskopisch gemessenen Metabolitkonzentrationen im Hippocampus (im Verhältnis zu Creatin) der Patienten mit kognitiven Störungen (Gruppe 1) mit denen der Patienten ohne kognitive Störungen (Gruppe 2) verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es besteht also keine Korrelation zwischen MR-spektroskopisch ermittelten Metabolit-konzentrationen des Hippocampus und kognitiven Störungen bei den in dieser Studie untersuchten MS-Patienten, und die Arbeitshypothese muss angezweifelt werden.

Viele bisherige Studien zeigten eine Korrelation der NAA/Cr-Konzentration des gesamten Gehirns bzw. größerer Bereiche mit kognitiven Defiziten bei MS-Patienten (Pan et al. 2001, Christiodoulou et al. 2003, Gadea et al. 2004, Staffen et al. 2005).
Bei Patienten mit kognitiven Störungen, die an anderen Grunderkrankungen als Multiple Sklerose litten, wurden bereits Korrelationen zwischen den kognitiven Störungen und Metabolitkonzentrationen auch in den Hippocampi der Patienten gefunden. So konnten z.B. Deicken et al. (1998) bei Schizophrenie-Patienten geringere NAA-Konzentrationen in beiden Hippocampi nachweisen.
Franczak et al. (2007) führten an 5 Patienten mit milden kognitiven Störungen bei beginnender Demenz spektroskopische Messungen in beiden Hippocampi durch und verglichen die Ergebnisse mit 5 gesunden Kontrollpersonen. Hier konnte gezeigt werden, dass die erkrankte Patientengruppe eine verminderte NAA-Konzentration im

rechten Hippocampus und eine erhöhte Myo-Inositol-Konzentration im linken Hippocampus aufwies. Das Verhältnis von Myo-Inositol zu NAA war in beiden Hippocampi erhöht.
Nach oben genannten Studien wäre also eine Korrelation zwischen den tNAA/Cr-Konzentrationen im Hippocampus, der in dieser Arbeit untersuchten MS-Patienten, und den Ergebnissen mehrerer oder aller durchgeführten neuropsychologischen Tests zu erwarten gewesen. Außerdem wäre ein signifikanter Unterschied in den tNAA-Messergebnissen der beiden untersuchten Gruppen wahrscheinlich gewesen.
Der Vergleich der beiden in dieser Arbeit untersuchten Gruppen zeigte dies, wie bereits beschrieben, zunächst jedoch nicht. Deshalb wurden die Metabolitkonzentrationen der Patienten, die im SDMT die größte Beeinträchtigung zeigten (SD $\leq$ -2,5 der Altersnorm, n = 6), mit denen der Patienten verglichen, die kognitiv am weitesten oberhalb der Altersnorm lagen (SD$\geq$1 der Altersnorm, n = 5). In diesen beiden Extremgruppen unterschieden sich weder die tNAA/Cr-Konzentrationen noch die anderen Metabolitkonzentrationen signifikant voneinander.

Bei der Korrelationsanalyse der Metabolitkonzentrationen (im Verhältnis zu Creatin) mit den Ergebnissen der einzelnen psychologischen Tests zeigten sich einige signifikante Zusammenhänge. Für die Konzentrationen von tNAA/Cr, Creatin und Ins/Cr konnten signifikante Zusammenhänge mit den Ergebnissen des TAP-Teilbereichs „Geteilte Aufmerksamkeit“ (TAP 2) gezeigt werden. Außerdem fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den Konzentration von Ins/Cr und den Ergebnissen des PASAT.
Im Einklang hierzu konnten Beacher et al. (2005) mit der Cambrigde Cognitive Examination (CAMCOG) kognitive Dysfunktionen bei mental retardierten Patienten mit Down-Syndrom nachweisen und zeigten bei diesen Patienten spektroskopisch erhöhte Konzentrationen von Myo-Inositol, gemessen in den Hippocampi. Diese korrelierten negativ mit der kognitiven Leistungsfähigkeit der Down-Syndrom Patienten. Franczak et al. (2007) zeigten eine Erhöhung der Myo-Inositol-Konzentrationen im linken Hippocampus bei Patienten mit milden kognitiven Störungen bei beginnender Demenz.
Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Korrelationen müssen hingegen als zufällig gewertet werden, da die Metabolitkonzentrationen nur mit einem Teilbereich der TAP und dem PASAT signifikante Zusammenhänge zeigten, nicht aber mit den Ergebnissen der anderen psychologischen Tests (vor allem nicht mit dem zur

Gruppeneinteilung herangezogenen SDMT). Da die einzelnen durchgeführten psychologischen Tests untereinander teils signifikant korrelieren, müssten auch hier Zusammenhänge mit den Metabolitkonzentrationen gefunden werden. Die Ergebnisse der psychologischen Tests korrelierten nicht mit den Cho/Cr- und Glx/Cr-Konzentrationen. Im Einklang hierzu zeigten auch Franczak et al. (2007) eine fehlende Korrelation mit den Glutamin und Glutamat-Konzentrationen in den Hippocampi von Patienten mit milden kognitiven Störungen und beginnender Demenz.

Zusammenfassend konnte durch andere Autoren gezeigt werden, dass die Ursache für kognitive Dysfunktionen bei unterschiedlichen Grunderkrankungen im Hippocampus liegen kann und hier auch Veränderungen der Metabolitkonzentrationen MR-spektroskopisch zu messen sind. Für die in dieser Studie untersuchten MS-Patienten traf dies jedoch nicht zu. Die aufgestellte Hypothese, dass MR-spektroskopisch gemessene Metabolitkonzentrationen auch bei MS-Patienten mit kognitiven Störungen korrelieren, muss anhand der vorliegenden Ergebnisse verworfen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Ursache für die Ausbildung kognitiver Störungen bei Multipler Sklerose nicht im Hippocampus selbst, sondern vielmehr in den Vernetzungen der Hippocampus-Region mit anderen Gehirnregionen der Patienten liegt. Die Pathogenese der kognitiven Störungen bei MS ist bislang nicht hinreichend geklärt. Im Einklang zu der oben genannten These erklären einige Autoren die Entstehung kognitiver Störungen bei MS-Patienten durch multiple Unterbrechungen kortikokortikaler Verbindungen aufgrund von disseminierte Entmarkungsherde, so dass der Informationsverarbeitungsfluss des kognitiven Funktionssystems gestört ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Läsionslast mit dem Ausmaß kognitiver Störungen von MS-Patienten korreliert (Rao et al. 1989, Deloire et al. 2005, Calabrese 2002, 2003, 2006, Hoffmann et al. 2007).

5.4 Depression und Fatigue

Im Einklang mit verschiedenen Studien (Mohr et al. 1997, Krupp et Elkins 2000, Müller 2004) wurden Einflüsse von Depression und Fatigue auf die Ergebnisse einiger neuropsychologischer Tests nachgewiesen.
Die Ergebnisse des VLMT, die Reproduktions- und Lernleistungen des Patienten wiedergeben, zeigten sich in dieser Untersuchung durch Depression beeinflusst, was

durch eine Verzögerung der Gedankegänge und die Verlegung des Aufmerksamkeitsfokus auf depressive Gedanken erklärt werden könnte. Ebenso zu deuten sind die Einflüsse der Depression auf die Ergebnisse der TAP-Teilbereiche.
Die Fatigue der Patienten korrelierte mit den Ergebnissen des SDMT und mit der Testung der Aufmerksamkeit mittels der TAP. Einflüsse der raschen Erschöpfbarkeit sind hier durch Einschränkungen der Informationsverarbeitung und Konzentrationsunfähigkeit gut denkbar, zumal der TAP zeitlich einige neuropsychologische Tests voran gingen.
Zwischen den spektroskopischen Messergebnissen im Hippocampus und Depression sowie Fatigue der Patienten zeigten sich in den Ergebnissen dieser Arbeit keine Korrelationen.
Dagegen fanden jedoch Tartaglia et al. (2004) deutlich herabgesetzte tNAA/Creatin-Verhältnisse in Magnet-Resonanz-Spektroskopien des Corpus callosum und der periventrikulären weißen Substanz bei Patienten mit stark ausgeprägter Fatigue-Symptomatik im Vergleich zu Patienten mit weniger ausgeprägter Fatigue.
2007 konnten Gilliam et al. eine Korrelation zwischen tNAA/Cr-Verhältnissen im Hippocampus und dem Schweregrad von depressiven Symptomen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie nachweisen.

5.5 Störvariablen und Einschränkungen der Untersuchung

Um mögliche Störvariablen, die die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflussten, zu erkennen, wurden einzelne Paramter auf Korrelationen mit den Messergebnissen hin untersucht. Zunächst wurden Einflüsse einer Handbehinderung, die mit der Erkrankung an Multipler Sklerose einhergehen kann, evaluiert. Es zeigte sich hier, dass eine Handbehinderung der Patienten die Ergebnisse des SDMT und der TAP verfälschte, da diese Tests mit der Haupthand (SDMT, TAP-Teilbereich „Alertness“, TAP-Teilbereich „Geteilte Aufmerksamkeit“) bzw. beiden Händen (TAP-Teilbereich „Flexibilität“) durchgeführt werden mussten. Diese Einflüsse wurden bei der Gruppeneinteilung mittels SDMT und der späteren Korrelationsanalyse zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen und den Metabolitkonzentrationen im Hippocampus herausgerechnet.

Neben der Handbehinderung wurden die Einflüsse verschiedenster Variablen auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie und der MR-spektroskopischen Messungen hin untersucht.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests korrelieren dabei innerhalb der Teilgruppe von n = 30 nicht signifikant mit dem physischen Behinderungsgrad (EDSS), obwohl die Gruppe der kognitiv beeinträchtigten Patienten einen schlechteren EDSS-Punkt-Mittelwert zeigte, als die Gruppe der kognitiv unbeeinträchtigten MS-Patienten. In der Gesamtstudie mit n = 50 hingegen wird die Korrelation zwischen neuropsychologischen Parametern und körperlicher Behinderung signifikant.

Auch andere Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen dem Grad der körperlichen Behinderung und kognitiven Defiziten nachweisen. Lynch et al. (2005) fanden diesen Zusammenhang in einer Untersuchung an 253 Patienten. Messungen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit korrelierten hier mit dem Status der körperlichen Behinderung. Dieser Zusammenhang scheint auch im Verlauf der Erkrankung konstant zu bleiben. Das Ausmaß der kognitiven Defizite korrelierte mit dem errechneten Progressions-Index.

Nicht alle höhergradig körperlich behinderten Patienten zeigten in dieser Untersuchung kognitive Beeinträchtigungen. Einige bisher durchgeführte Studien zeigten, dass kognitive Störungen bei MS-Patienten auch bei physisch nicht oder nur leicht beeinträchtigten Patienten vorkommen können (Schulz et al. 2006, Tinnefeld et al. 2005). Zu vermuten ist, dass körperliche und neuropsychologische Störungen nicht immer miteinander einhergehen müssen und sich die Korrelation zwischen beiden Parametern intraindividuell äußerst verschieden darstellen kann. Ein signifikanter Zusammenhang mag deshalb vor allem in kleinen Stichproben nicht mehr nachweisbar sein.

Mit den im Hippocampus gemessenen Metabolitkonzentrationen korreliert der Behinderungsgrad nicht. Da der Hippocampus-Region kognitive und nicht motorische Fähigkeiten zugeschrieben werden, ist eine fehlende Korrelation der Parameter hierdurch erklärt.

Einige bisher durchgeführte Studien zeigten Zusammenhänge zwischen MR-spektroskopisch ermittelten Metabolitkonzentrationen im Gehirn und dem Lebensalter der untersuchten Probanden. So wurde ein Anstieg des Gesamt-Creatins in der parietalen weißen Substanz von über 60jährigen Patienten gefunden (Saunders et al. 1999). Zuvor hatten Christiansen et al. (1993) eine höhere NAA-Konzentration in

occipitalen Gehirnarealen bei jüngeren Patienten im Vergleich zu einer älteren Kontrollgruppe gezeigt. Chang et al. (1996) fanden erhöhte Creatin, Cholin und Myo-Inositol in der grauen Substanz des Frontalhirns im Alter, wo hingegen die weiße Substanz keine Veränderungen der Metabolitkonzentrationen zeigte.
Durch diese kontroverse Diskussion der Auswirkungen des Alters auf die Metabolitkonzentrationen im Gehirn wird deutlich, dass das Alter der Patienten in dieser Untersuchung als mögliche Störvariable evaluiert und gegebenenfalls herausgerechnet werden musste. Es zeigte sich jedoch kein Einfluss der Messergebnisse durch das Alter der Patienten.

Auch das Geschlecht der Patienten wurde in der Literatur bereits als abhängige Variable der Metabolitkonzentrationen im Gehirn beschrieben. Wilkinson et al. (1997) fanden signifikante Unterschiede der Metabolitkonzentrationen von NAA/Cholin und Cholin/Creatin bei Männern und Frauen. Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.
Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen anderen Faktoren wie dem Bildungsstand, der Dauermedikation und den Ergebnissen der Testungen der kognitiven Fähigkeiten sowie der spektroskopischen Messungen gefunden werden.

Die Angabe der Metabolitkonzentrationen im Verhältnis zu Creatin, also die Verwendung des Creatins als interne Referenzsubstanz, kann als gemeinhin gültig gelten, da angenommen wird, dass sich Creatin-Konzentrationen im Gehirn kranker Patienten nicht von denen gesunder Kontrollpersonen unterscheiden (Frahm et al. 1989, Danielsen et Ross 1999, Raab et al. 2002) und so eine Fehlerquelle durch mögliche MR-System-abhängige Faktoren eliminiert werden kann. Deshalb wurden in dieser Arbeit die Metabolitkonzentrationen immer auf Creatin bezogen, anstatt absolute Metabolitkonzentrationen zu bewerten.

Maton et al. (2001) und Geurts et al. (2004) konnten zeigen, dass Metabolitkonzentrationen im Hippocampus großen individuellen Schwankungen unterliegen, was verdeutlicht, dass die Aussagekraft dieser nur zu einem Zeitpunkt durchgeführten Messung an einem äußerst kleinen Untersuchungskollektiv von 30 Patienten als eingeschränkt zu bewerten ist.
Franczak et al. (2007) fanden wie oben beschrieben unterschiedliche Metabolitkonzentrationen in den beiden Hippocampi, was eine Notwendigkeit der

spektroskopischen Messung in beiden Gehirnhälften verdeutlicht. In dieser Untersuchung erfolgte jedoch die Zentrierung auf den linken medialen Temporallappen und Hippocampus der Patienten.

Subjektivität seitens des Untersuchers wurde durch Anonymisierung und Computer-gestützte Auswertung der Daten vermieden. Auf die Gabe von Sedativa während der MR-spektroskopischen Untersuchung wurde verzichtet.

Nicht ausgeschlossen werden konnte hingegen, dass das visuelle Gedächtnis und das visuelle Erkennen von Gegenständen, Zahlen und Worten innerhalb der neuropsychologischen Testungen durch Visusverlust infolge von Läsionen im Bereich des N.opticus, wie sie bei der MS häufig sind, gestört war. Dies stellt eine mögliche Fehlerquelle der vorliegenden Untersuchungsergebnisse dar.

5.6 Schlußfolgerung und Ausblick

Die aufgestellte Hypothese, dass Metabolitkonzentrationen im Hippocampusbereich mit neuropsychologischen Dysfunktionen bei Multiple-Sklerose-Patienten korrelieren, wird auf Basis der in dieser Untersuchung ermittelten Daten verworfen.
Aufgrund der hier nur zu einem Zeitpunkt durchgeführten Messung an einem kleinen Untersuchungskollektiv, ist die Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt.
Weitere Studien mit verlaufskontrollierten Parametern und deutlich größerer Probandenzahl müssen über längere Beobachtungszeiträume folgen, um einen Zusammenhang zwischen neurophysiologischen Defiziten und Metabolitveränderungen einzelner Gehirnregionen auszuschließen oder zu belegen und die Diagnostik kognitiver Störungen bei Multipler Sklerose mittels MRS weiter voranzubringen und zu standardisieren.
Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die Therapien der MS auch die Metabolitkonzentrationen beeinflussen und Normalisierungen klinisch als Besserungen der Symptome manifest werden, die MRS also als Monitor für Behandlungserfolge herangezogen werden kann.

Neuropsychologische Dysfunktionen stellen für viele an Multipler Sklerose erkrankte Patienten ein ebenso großes Problem dar, wie die physischen Behinderungen, die die Erkrankung häufig mit sich bringt.

Kognitiv beeinträchtigt zu sein, bedeutet für die Patienten große Einschnitte im alltäglichen Arbeits- und Sozialleben. Kognitive Dysfunktionen haben, vor allem im Zusammenhang mit Fatigue und Depression, einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Sprach-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen können alltägliche Aufgaben und Situationen zu unüberwindbaren Hindernissen werden lassen, die zusammen mit physischen Behinderungen die Patienten sozial stigmatisieren und ausgrenzen und ihnen ein normales Leben nahezu unmöglich machen.

Im Hinblick auf den hohen Stellenwert neuropsychologischer Symptome für MS-Patienten gilt es, ein detailliertes Verständnis über die Pathomechanismen der Entstehung dieser Symptome zu erlangen und weitere Aufklärung der behandelnden Ärzte und der Patienten über die Therapiemöglichkeiten zu gewährleisten, um den Versorgungsstatus von MS-Patienten mit kognitiven Störungen in Deutschland zu verbessern.

Weiterhin sollten es die Ziele der Forschung sein, eine genaue Diagnostik zu etablieren, Präventionsstrategien zu entwickeln und eine nebenwirkungsarme aber hocheffektive Therapie zu entwickeln, um den betroffenen Patienten ein beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Neuropsychologische Defizite stellen für viele Multiple-Sklerose-Patienten ein großes Problem im Berufs-, Sozial- und Alltagsleben dar. Einige bislang durchgeführte Untersuchungen mittels ^{1}H-Magnet-Resonanz-Spektroskopie zeigten Zusammenhänge zwischen Metabolitkonzentrationen im gesamten Gehirn oder einzelner Gehirnbereiche mit kognitiven Defiziten bei MS-Patienten. Die Hippocampusregion wurde hierbei bislang nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Metabolitkonzentrationen im Hippocampus von 30 MS-Patienten auf Zusammenhänge mit Ergebnissen verschiedener neuropsychologischer Tests (SDMT, PASAT, VLMT, RWT, WST, RWT, TAP). Es wurden außerdem Korrelationen zwischen Depression und Fatigue mit den Metabolitkonzentrationen und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests geprüft.

Die Metabolikonzentrationen der Patienten mit kognitiven Störungen unterschieden sich nicht signifikant von denen, der kognitiv gesunden Patienten Die Konzentrationen von Creatin, Ins/Cr und tNAA/Cr korrelierten signifikant mit den Ergebnissen des TAP-Teilbereichs „Geteilte Aufmerksamkeit“. Die Ins/Cr-Konzentration hing außerdem signifikant mit den Ergebnissen des PASAT zusammen. Für die Konzentrationen von Cho/Cr und Glx/Cr wurde keine Korrelation mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests gefunden. Es zeigten sich Einflüsse von Depression (VLMT, TAP), Fatigue (TAP, SDMT) und einer Handbehinderung (SDMT, TAP) auf die Ergebnisse verschiedener neuropsychologischer Tests.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests zeigten größtenteils einen signifikanten Zusammenhang untereinander. Da die Metabolitkonzentrationen nur mit wenigen Tests oder einzelnen Testteilbereichen korrelierten, wurden die ermittelten Signifikanzen als zufällig gewertet.

Studien mit größeren Probandengruppen müssen über längere Beobachtungszeiträume folgen, um einen Zusammenhang von neurophysiologischen Defiziten und Metabolitveränderungen einzelner Gehirnregionen auszuschließen bzw. zu belegen und die Diagnostik kognitiver Störungen bei Multipler Sklerose mittels MRS weiter voranzubringen und zu standardisieren.

LITERATURVERZEICHNIS

Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V et al. (2004) *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment.* Neurology 63: 89-93

Archelos JJ, Hartung HP (2000) *Pathogenetic role of autoantibodies in neurological diseases.* Trend Neurosci 23: 317-327

Arnold DL, De Stefano N, Narayanan S et al. (2000) *Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis*. Neuroimaging Clin N Am 10: 789-798

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) *Regensburger Wortflüssigkeitstest – Handbuch.* Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen

Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al.(1997) *Comparison of MR imaging criteria at first presentation to pedict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* Brain 120: 2059-2069

Beacher F, Simmons A, Daly E et al. (2005) *Hippocampal myo-inositol and cognitive ability in adults with Down syndrome: an in vivo proton magnetic resonance spectroskopy study*. Arch Gen Psychiatry 62(12): 1360-1365

Benedict RHB, Zivadinov R, Carone DA et al.(2005) *Regional Lobar Atrophy Predicts Memory Impairment in Multiple Sclerosis.* Am J Neuroradiol 26: 1824-1831

Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV et al. (2000) *Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS.* Neurology 54(3): 558-564

Bluml S, Zuckermann E, Tan J et al. (1998) *Proton-decoupled 31P magnetic resonance spectroscopy reveals osmotic and metabolic disturbances in human hepatic encephalopathy.* J Neurochem 29: 1564-1576

Buddeberg B, Kerschensteiner M, Schwab M (2003) *Die Bedeutung der axonalen Schädigung bei Multipler Sklerose*. Forum Med Suisse Nr. 38

Calabrese P (2002) *Neuropsychology of multiple sclerosis.* Akt Neurol 29: 253-257

Calabrese P (2003) *Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose.* Psychoneuro 29: 344-348

Calabrese P (2006) *Neuropsychology of multiple sclerosis - An overview*. J Neurol 253: 10-15

Chang L, Ernst T, Poland RE et al. (1996) *In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the normal aging human brain.* Life Sci 58: 2049-2056

Christiansen P, Toft P, Larsson HB et al. (1993) *The concentration of N-acetyl aspartate, creatine + phosphocreatine, and choline in different parts of the brain in adulthood and senium.* Magn Reson Imaging 11: 799-806

Christodoulou C, Krupp LB, Ziang Z et al. (2003) *Cognitive performance and MR markers of cerebral injuy in cognitively impaired MS patients*. Neurology 60: 1793-1798

Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA et al. (2008) *Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option?* CNS Drugs 22(2): 87-97

Danielsen E, Ross B. (1999) *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases*. Marcel Dekker Inc., New York Basel

Davies AEC, Newcombe J, Williams SR et al. (1995) *High Resolution Proton NMR Spectroscopy of Multiple clerosis Lesions.* J Neurochem 64: 742-748

Deicken RF, Zhou L, Schuff N et al. (1998) *Hippocampal Neuronal Dyfunction in Schizophrenia as Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy.* Soceity of Biological Psychiatry 43(7): 483-488

Deloire MSA, Salort E, Bonnet M (2005) *Cognitive impairment as marker of diffuse brin abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 519-526

Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG (2005) *Cognitive impairement in three subtypes of multiple sclerosis.* Arch Clin Neurol 20(8): 967-981

Engel C, Greim B, Zettl UK (2005) *Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis patients* Nervenarzt 76(8): 943-953

Falini A, Calabrese G, Filippi M et al. (1998) *Benign versus Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: The potential Role of Proton MR Spectroscopy in Defining the Nature of Disability.* Am J Neuroradiol 19: 223-229

Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A et al. (2000) *Autologuos Stem Cell Transplantation in Progressive Multiple Sklerosis – An Interim Analysis of Efficacy.* J Clin Immunol 20(1): 24-30

Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A et al. (2002) *Hematopoetic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study*. J Neurol 249: 1088-1097

Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. (2008) *Multiple-Sklerose-Register in Deutschland*. Dtsch Arztebl 105(7): 113-119

Forton DM, Allsop JM, Cox IJ et al. (2005) *A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection*. AIDS 3: 53-63

Frahm J, Bruhn H, Gynell ML et al. (1989*) Localized high.resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo.* Magn Reson Med 9:79-93

Frahm J, Bruhn H, Gynell ML et al. (1989) *Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Realxation times and concentrations of cerebral metabolites.* MagnReson Med 11: 47-63

Franczak M, Prost RW, Antuono PG et al. (2007) *Proton magnetic resonance spectroscopy of the Hippocampus in patients with mild cognitive impairment: a pilot study.* J Comput Assist Tomogr. 31(5): 666-670

Frederickson S, Cheng Q, Jiang GX et al. (2003) *Elevated Suicide Risk among Patients with Multiple Sclerosis in Sweden.* Neuroepidemiology 22: 146-152

Frick H, Leonhardt H, Starck D (1992) *Spezielle Anatomie II, Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie.* 4. Auflage, Seiten: 315 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Friedman JI, Chang L, Tsopelas N (2005) *The relationship between white matter cerebral metabolites and clinical manifestation in geriatric patients with schizophrenia: A 4 Tesla Proton Magnetic Resonance Spectroscopy study*. Biol Psychiatry (ahead of print)

Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati L et al. (2004) *Spectroscopic axonal damage of the right locus couruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis.* Brain 127: 89-98

Gale CR, Martyn CN (1995) *Migrant studies in multiple sclerosis*. Prog Neurobiol 47: 425-448

Gass A, Davie CA, Barker GJ et al. (1997) *Demostration der Plaqueentwicklung bei multipler Sklerose mittels Magnetisation–Transfer–Ratio-Bildern und Protonenspektroskopie mit kurzer Echozeit*. Nervenarzt 68: 996-1001

Genain CP, Cannella B, Hauser SL et al. (1999) *Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis*. Nat Med 5: 170-175

Geurts JJ, Barkhof F, Castelijns JA et al. (2004) *Quantitative ^{1}H-MRS of Healthy Human Cortex, Hippocampus, and Thalamus : Metabolite Concentration, Quantification Precision, and Reprodicibility.* J MRI 20: 366-371

Gilliam FG, Maton BM, Martin RC et al. (2007) *Hippocampal 1H-MRSI correlates with the severity of depression symptoms in temporal lobe epileypsy*. Neurology 68(5): 364-368

Gold R, Jawal A, Miller DH et al. (2007) *Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treates with immunomodulationg therapies*. J Neuroimmunol. 187: 156-158

Gronwall DM (1977) *Paced auditory serial-attention task: a measure of recovery from concussion.* Percept Mot Skills 44(2) : 367-373

Grossmann RI, Lenkinski RE, Ramer KN et al. (1992) *MR proton spectroscopy in multiple sclerosis.* Am J Neurad 13(6): 1535-1543

Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M et al. (2003) *Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis.* Behav Neurol 14(1-2): 39-45

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS et al. (1985) *Neurophsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive mutiple sclerosis*. J Consult Clin Psychol 53: 103-110

Helmstaedter C, Durwen HF.(1990) *The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluationg verbal memory performance*. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 141: 21-30

Henriksen O (1995) *In vivo quantitation of metabolite concentrations in the brain by means of proton MRS.* NMR Biomed 8: 139-148

Herminghaus S (2007) *Bedeutung der 1H-MR-Spectroscopy für die Differentialdiagnostik zerebraler Läsionen*. http://www.kgu.de/neurad/cases/y02-24/index.htm

Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP (1995) *Hospital Anxiety and Depression Score – Deutsche Version.* Hans Huber-Verlag, Bern

Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramer DY et al. (2007) *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* Curr Opin Neurol 20(3): 275-280

Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ et al.(2004) *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS.* Neurology 63: 335-339

Jiru F, Dezortova M, Burian M et al. (2003) *The role of relaxation time corrections for the evaluation of long and short time 1H MR spectra of the Hippocampus by numaris and LCModel techniques.* MAGMA 16(3): 135-143

Kappos L, Antel J, Comi G et al. (2006) FTY720 D2201 Study Group.*Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med 355(11): 1124-40

Krämer G (Hrsg.), Netter F (Bearb.) et al. (1989) *The Ciba collection of medical illustrations: Band VI: Nervensystem II Klinische Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Krupp LB, Larocca NG, Muir-Nash J et al. (1998) *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol 46: 1121-1123

Krupp LB et Elkis LE (2000) Fatigue and decline in cognitive functioning in multiple sclerosis. Neurology 55: 934-939

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P et al. (2004) *Donezepil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial.* Neurology 63: 1579-1585

Kurztke JF *(1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* Neurology 33: 1444-1452

Lanfermann H, Herminghaus S, Pilatus U et al.(2002) *Grundlagen der 1H-MR-Spektroskopie intrakranieller Tumoren.* Klin Neuroradiol 12: 1-17

Leary SM, Davie CA, Parker GJM et al. (1999) *1H-resonance spectroscopy of normal appearing white matter in promary progressive multiple sclerosis*. J Neurol 246: 1023-1026

Lensch E, Matzke M, Petereit HF et al. (2006) *Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis- A consensus approach*. J Neurol 253(1): 29-31

Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. (2005) *The association between cgnitive impairment and physical disability in multiple sclerosis*. Mult Scler 11: 469-476

Manna I, Valentina P, La Russa A et al. (2005) *Genetic variation in the myeloperoxidase gene and cognitive impairment in multiple sclerosis*. AIDS 10: 53-63

Mathiowetz V, Volland G, Kashman N et al. (1992) *Nine hole peg test*. IN: Wade DT. *Measurement of neurological rehabilitation*. Seite 171, Oxford University Press, New York

Maton B, Londono A, Sawrie S et al. (2001) *Reproducibility of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging Measurements of Normal Human Hippocampus at 1.5 T: Clinical Implications.* J Neuroimag 11(2): 194-201

Matthews PM, Francis G, Antel J et al. (1991) *Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaque in multiple sclerosis*. Neurol 41(8): 1251-1256

Matthews PM, Pioro E, Narayanan S et al. (1996) *Assesment of lesion pathology in multiple sclerosis usind quantitative MRI photometry and magnetic resonance spectroscopy.* Brain 119: 715-722

McDonald WI, Compstom A, Gilles E et al. (2001) *Recommended disgnotic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.* Ann Neurol 50: 121-127

Merkelbach S, Kölmel C, Schimrigk K. (2000) *Encephalomyelitis disseminata: Klinik, Pathogenese und aktuelle Therapiekonzepte.* Radiologie 40: 1036-1044

Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al. (2003) *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med 348: 15-23

Moffett JR, Ross B, Arun P et al. (2001) *N-Acetylaspartat in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology.* Prog Neurobiol 81: 89-131

Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N et al. (1997) *Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis*. Mult Scler 3-4: 254-258

Morgen K, Sammer G, Courtney SM (2005) *Evidence for a direct assosiation between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS*. J Neuroimage 10

MSTKG (1997) *Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose*. Nervenarzt 70: 371-386

MSTKG (2004) *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose.* Nervenarzt 75: 2-39

Müller E (2004) *Kognitive und emotionale Störungen in Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit Multipler Sklerose*. Med. Dissertation, Ruhr-Universität Bochum

Muller MJ, Greverus D, Dellani PR et al.(2005) *Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment.* Neuroimage 28(4): 1033-1042

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998) *Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis Council

Mumford CJ, Compston A(1993) *Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach – the CAMBS score.* J Neurol 240(4): 209-215

Murray TJ (2006) *Clinical review – Diagnosis and treatment of multiple sclerosis.* BMJ 332: 525-527

Narayana PA (2005) *Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis.* J Neuroimaging 15: 46-57

Niepel G, Tench CR, Morgan PS et al. (2005) Deep gray matter and fatigue in MS- A T1 relaxation time study. J Neurol 253(7): 896-902

Oken BS, Kichiyama S, Zajdel D et al.(2004) *Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis.* Neurology 62: 2058-2064

Pan JW, Krupp LB, Elkins LE et al. (2001) *Cognitive dysfunctions lateralizes with NAA in multiple sclerosis.* Appl Neuropsychol 8(3): 155-160

Pan JW, Hetherington HP, Vaughan T et al. (1996) *Evaluation of multiple sclerosis by 1-H spectroscopic imaging at 4.1* . Magn Reson Med 36: 72-77

Perini P, Tagliaferri C, Belloni M et al. (2001) *The HLA-DR 13 haplotype is associated with benign multiple sclerosis in northeast Italy*. Neurology 57: 158-159

Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F et al. (2005) *Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life.* J Neurol Scie 243(1-2): 39-45

Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M et al (2005) *Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS.* Neurology 64: 987-991

Polman CH, O´Connor PW, Havdrova E et al. (2006) *A radomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multipla sclerosis*. N Engl J Med 354: 899-910

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. (1983) New criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 13: 227-231

Provencher SW (1993) *Estimation of metabolite concentration from localized in vivo proton NMR spectra.* Magn Reson Med 30: 672-679

Provencher SW (1997) *LCModel User´s Manual (for Version 5.1-7,)* Göttingen

Provencher SW (2001) *Automatic quantitation of localized in vivo ^{1}H spectra with LCModel.* NMR Biomed 14: 260-264

Pujol J, Bello J, Deus J et al. (1997) *Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis.* Neurology 49: 1105-1110

Raab P, Pilatus U, Lanfermann H et al. (2002) *Grundlagen und klinische Anwendung der MR-Spektroskopie des Gehirns.* Akt Neurol 29: 53-62

Rao SM, Leo GJ, Haughton VM et al. (1989) *Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis*. Neurology 39: 161-166

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L et al. (1991)*Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction.* Neurology 41: 685-691

Richars TL (1991) *Proton MR Spectroscopy in Multiple Sclerosis: Value in Establishing Diagnosis, Monitoring Progression, and Evaluation Therapy*. AJR 157: 1073-1078

Rosche B, Kieseier B, Hartung H.P. et al. (2003) *Neue Einblicke in die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose.* Nervenarzt 74: 654-663

Ross BD (1990) *Biochemical considerations on 1H Spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites*. NMR in Biomedicine 4: 59-63

Rovaris M, Comi G, Filippi M (2006) *MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction*. J Neurol Sci. 245(1-2): 111-116

Rudick R, Antel J, Confavreux C et al. (1997) *Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force.* Ann Neurol 42, 379-82

Saunders DE, Howe FA, van den Boogaart A et al. (1999) *Aging of the Adult Human Brain: In Vivo Quantification of Metabolite Content With Proton Magnetic Resonance Spectroscopy.* J Magn Reson Imaging 9: 711-716

Sanfilipo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B et al. (2006) *Gray and white matter brain atrophy and neurophsychological impairment in multiple sclerosis*. Neurology 66: 685-692

Sarchielli P, Presciutti O, Pelliccioli GP et al. (1999) *Absolut quantification of brain metabolites by proton magnetic spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients.* Brain 122: 513-521

Sauter R, Schneider M, Wicklow K et al. (1992) *Klinisch einsetzbare Verfahren der Magnetresonanz-Spektroskopie – heutiger Stand.* Electromedia 60(2): 32-54

Schmidt KH, Metzler P (1992) *Wortschatztest – Handbuch.* Beltz Test, Göttingen

Schulz D, Kopp B, Kunkel A et al. (2006) Cognition in the early stage of multiple sclerosis. J Neurol (ahead of print)

Siegert RJ, Abernethy DA (2005) *Depression in multiple sclerosis: a review.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 469-475

Smith A (1982) *SDMT – manual revised*. Western Psychological Services, Los Angeles

Sorensen PS, Jonsson A, Mathiesen HK et al. (2006) *The relationship between MRI and PET changes and cognitive disturbances in MS.* J Neurol Sci 245(1-2): 99-102

Sriram S, Ljungreen-Rose A, Yao SY et al. (2005) Detection of chlamydial antibodies ans antigens in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. J Infect Dis 192 (7): 1219-1228

Staffen W, Mair A, Zauner H (2002) *Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task*. Brain 125: 1275-1282

Staffen W, Zauner H, Mair A et al. (2005) *Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal barin region in early multiple sclerosis*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17 (3): 357-363

Steinmann L (1999) *Assesment of animal models for MS and demyelinating disease in the design of rational therapy*. Neuron 24: 511-514

Summers M, Swaton J, Fernando K et al. (2008) *Cognitive impairment in Multiple Sclerosis can be predicted by imaging early in the disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (ahead of print)

Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ et al. (2004) *The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis.* Arch Neurol 61 (2): 167-177

Tesar N, Bandion K, Baumhackl U et al. (2005) *Efficiancy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis- a randomised controlled trial*. Wien

Tinnefeld M, Treitz FH, Haase CG et al. (2005) *Attention and memory dysfunstion in mild multiple sclerosis.* Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscie. 255(5): 319-326

Tourbah A, Stievenart JL, Gout O et al. (1999) *Localized proton magnetic spectroscopy in relapsing remitting versus secondary progressive multiple sclerosis.* Neurology 53: 1091

Traeber F, Block W, Freymann N et al. (2006) *A multicenter reproducibility study of single-voxel ^{1}H-MRS of the medial temporal lobe*. Eur Radiol 16: 1096-1103

Welter FL, Reinhold R, Büttner T (1999) *Multiple Sklerose und Psychopathologie – Plädoyer für multidemensionale Diagnostik und Therapie.* Psychotherapeut 44: 153-158

Werner A, Kahn T (2002) *Grundlagen und klinische Anwendung der Protonenspektroskopie (1H-MRS).* Refresher Kurse; RoeFo, Klinik für Diagnostische Radiologie, MR-Physik Leipzig

Wiendl H, Lehmann HC, Hohlfeld R et al. (2004) *Multiple Sklerose: potenzielle Therapieansätze und Update laufender Studien.* Nervenarzt 75: 536-552

Wilkinson ID, Paley MN, Miszkiel KA et al. (1997) *Cerebral volumes and spectroscopic proton metabolites on MR: is sex important?* Magn Reson Imaging 15:243-248

Zettl UK, Mix E, Hartung HP (2004) *Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose – Aktuelle Aspekte.* Psychoneuro 30: 370-374

Zimmermann P, Fimm B (1993) *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung.* Psychologische Testsysteme, Wuerselen

Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D et al.*(2001) A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 70: 773-780

Zorzon M, de Masi R, Nasuelli et al. (2001) *Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects.* J Neurol 248: 416-421

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:

Typisches Frequenzspektrum einer MRS, entnommen von der Homepage des Universitätsklinikums Aachen (2007).....4

Abbildung 2a-c:

Immunpathogenese der MS, übernommen aus Rosche B, Kieseier B, Hartung H.P. et al. (2003) *Neue Einblicke in die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose.* Nervenarzt 74: 654-663……..13

Abbildung 3:

Beispiel für ein Frequenzspektrum mit erhöhtem Cholin und vermindertem tNAA-Peak bei Multipler Sklerose, *übernommen aus Dechent* P. (*2007*) MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie, Georg-August-Universität Göttingen, http://www.mrforschung.med.uni-goettingen.de/mrs.htm.....26

Abbildung 4:

Positionierung des VOI, übernommen von Traeber F, Block W, Freymann N et al. *A multicenter reproducibility study of single-voxel ^{1}H-MRS of the medial temporal lobe*. Eur Radiol 2006; 16: 1096-1103…….32

Abbildung 5:

Spektroskopie des Hippocampus mit kurzer Echozeit…….32

Abbildung 6:

Spektroskopie des Hippocampus mit langer Echozeit…….33

Abbildung 7a, b:

Spektren von Patienten der Gruppe 1 (TE 272/TR2000)....……41

Abbildung 8a, b:

Spektren von Patienten der Gruppe 1 (TE30/TR2000)……...42

Abbildung 9a, b:

Spektren von Patienten der Gruppe 2 (TE272/TR2000)…….43

Abbildung 10a, b:

Spektren von Patienten der Gruppe 2 (TE30/TR2000)……...44

Abbildung 11:

Vergleich der Metabolitkonzentrationen der Gruppen 1 und 2 (n=30)……..48

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1a:
Metabolitkonzentrationen der Gruppe 1…….45

Tabelle 1b:
Metabolitkonzentration der Gruppe 2…….45

Tabelle 2:
EDSS-Punktwerte……46

Tabelle 3:
CAMBS-Punktwerte…….46

Tabelle 4a:
Mittelwerte der Tests (Rohwerte)……47

Tabelle 4b:
Mittelwerte der Tests (Z-Werte)…….....47

Tabelle 5:
Vergleich der Metabolitkonzentrationen der Gruppen 1 und 2 (n=30)……..48

Tabelle 6:
Korrelationen der Metabolitkonzentrationen mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests……49

Tabelle 7:
Korrelation der Depression mit den neuropsychologischen Testergebnissen (n=29/30)…….*50*

Tabelle 8:
Vergleich der Metabolitkonzentrationen mit den Ergebnisses der HADS (n=30)……..50

Tabelle 9:

Korrelation der Fatigue mit den neuropsychologischen Testergebnissen *(n=29/30)*…….……51

Tabelle 10:

Vergleich der Metabolitkonzentrationen mit den Ergebnissen der MFIS (n=30)……...51

APPENDIX

CURRICULUM VITAE

INA GRIMME

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtstag:	25.10.1980
Geburtstort:	Göttingen
Familienstand:	ledig

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1987-1991	Heinrich-Gruppe-Grundschule, Rosdorf
1991-1993	Orientierungsstufe Jahnschule, Göttingen
1993-1997	Felix-Klein-Gymnasium, Göttingen
1997-2000	Georg-Christoph-Lichtenberg-Gesamtschule, Göttingen
2000	Allg. Hochschulreife

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

2000-2003	Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität, Göttingen
08/2002	Ärztliche Vorprüfung
09/2003	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003-2006	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
09/2005	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2006	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

2000	Praktikum der Krankenpflege, Abteilung für Orthopädie des Krankenhauses Neu-Mariahilf, Göttingen
2003	Famulatur in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Göttingen, Direktor: Herr Prof. W. Steiner

2004	Famulatur in der Poliklinik der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheil-kunde des Universitätsklinikums Göttingen, Direktor: Herr Prof. W. Steiner
2005	Famulatur bei Dr. med. Volker Arndt, Neurologe und Psychiater, Trier
10/2005- 02/2006	1. Tertial des Praktischen Jahres: Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Direktor: Herr Prof. J. Rueger Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Direktor: Herr Prof. J.R.Itzbicki
02/2006- 05/2006	2. Tertial des Praktischen Jahres: Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf, Direktor: Herr Prof. C. Bokemeyer Medizinische Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf, Leitung: Herr Prof. R. Stahl Medizinische Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf, Leitung: Herr Prof. G. Kreymann
05/2006- 09/2006	3. Tertial des Praktischen Jahres: Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Direktorin: Frau Prof. I. Moll
seit 02/2007	Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirugie des Universitären Herzzentrums Hamburg , Leitung: Herr Prof. Dr. Dr. H. Reichenspurner

WEITERE TÄTIGKEITEN

2000-2003	Studentische Hilfskraft für Studienprojekte der Abteilung für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Göttingen, Direktor: Herr Prof. M. Kochen
2001-2003	Organisation und Leitung des „Spritzenkurses“ der Universität Göttingen
2003-2006	Aushilfe bei „Feldenkirchen“ Hamburg, Bekleidungsgeschäft

KENNTNISSE

Sprachen:	Deutsch und Englisch (in Wort und Schrift) Französisch und Latein (Grundkenntnisse)
EDV:	Gute Kenntnisse in Microsoft Office, Adobe Photoshop, SPSS, Internetanwendungen

Hamburg im April 2008

DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. Zeumer und Frau Dr. rer. nat. Dr. med. Xioaqi Ding, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Herrn PD Dr. C. Heesen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Cand. psych. Jana Linke und cand. psych. Christine Reich für Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Herrn Dirk Kilian, Medizintechniker, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf.

Meinen Eltern Dr. rer. nat. Klaus und Iris Grimme für die weitreichende Unterstützung und die finanzielle Ermöglichung des Medizin-Studiums. Meinem Vater gilt außerdem mein Dank für wissenschaftliche Unterstützung. Meinem Bruder Fabian Grimme für technische Belange.

Herrn Dr. Stefan Kemp für wissenschaftliche und technische Unterstützung, für viel Motivation, Hilfe und Kritik.

Dr. med. Lena Harms, Theresa Krätzig und Nadine Pannicke für langjährige Freundschaft und regen wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Austausch.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegeben Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

_____