

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.B. Ringelstein -

**Quantitative und objektive Methoden zur Erfassung
sensomotorischer Defizite bei Patienten mit Multipler Sklerose in
Korrelation zur diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**Vorgelegt von Florian Holtbernd
aus Warendorf**

2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.B. Ringelstein -

**Quantitative und objektive Methoden zur Erfassung
sensomotorischer Defizite bei Patienten mit Multipler Sklerose in
Korrelation zur diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**Vorgelegt von Florian Holtbernd
aus Warendorf**

2010

**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers
Zweiter Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
- Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. E.B. Ringelstein -
Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers
Koreferent: Univ. Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Zusammenfassung

Quantitative und objektive Methoden zur Erfassung sensomotorischer Defizite bei Patienten mit Multipler Sklerose in Korrelation zur diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie

Florian Holtbernd

Die Multiple Sklerose ist die häufigste autoimmun-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Das pathoanatomische Korrelat der Multiplen Sklerose sind multifokale Demyelinisierungen der weißen Substanz des Gehirns und des Rückenmarks. Hierdurch können eine Vielzahl fokal neurologischer Defizite verursacht werden. Häufige Symptome sind Lähmungen, Gefühlsstörungen und Störungen der Standstabilität und Gehfähigkeit. Die Erfassung des klinischen Schweregrads der Erkrankung erfolgt im klinischen Alltag mittels kategorischer Bewertungsskalen wie dem „Expanded Disability Status Scale“.

Die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung ist in der Lage, die mikrostrukturelle Integrität der weißen Hirnsubstanz zu erfassen. Bisherige Versuche der Korrelation funktioneller Defizite der Patienten mit dem Grad der Destruktion der weißen Substanz in der MRT waren uneinheitlich. In dieser Arbeit wurden computergestützte Methoden zur quantitativen Erfassung von Defiziten der Hand- und Zungenmotorik sowie der Standstabilität von Patienten mit Multipler Sklerose angewandt. Mit den verwendeten Messinstrumenten konnten die Störungen der Sensomotorik und posturalen Kontrolle der Patienten im Vergleich zu Gesunden quantitativ erfasst werden. Es bestanden signifikante Korrelationen zwischen funktionellen Defiziten und der strukturellen Integrität der weißen Hirnsubstanz. Aufgrund ihrer einfachen klinischen Anwendbarkeit und Kosteneffizienz könnten die hier verwendeten Methoden eine sinnvolle Ergänzung zu kategorischen Skalen in der Erfassung funktioneller Defizite bei Patienten mit Multipler Sklerose darstellen. Weiterhin wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit die Bedeutung mikrostruktureller Hirnschädigungen als Marker für die klinische Behinderung von Patienten mit Multipler Sklerose und somit die Rolle der diffusionsgewichteten MRT weiter gestärkt.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|--------------|
| Abkürzungsverzeichnis | S. 4 |
| 1. Einleitung | S. 6 |
| 1.1 Das Krankheitsbild Multiple Sklerose | S. 6 |
| <i>1.1.1 Epidemiologie</i> | S. 6 |
| <i>1.1.2 Pathogenese</i> | S. 6 |
| <i>1.1.3 Klinik und Verlauf</i> | S. 8 |
| <i>1.1.4 Diagnostik</i> | S. 10 |
| <i>1.1.5 Therapie</i> | S. 12 |
| 1.2 Diffusion Tensor Imaging (DTI) bei Multipler Sklerose | S. 15 |
| 1.3 Herleitung der Fragestellung | S. 18 |
| 2. Material und Methoden | S. 22 |
| 2.1 Die Studienteilnehmer | S. 22 |
| 2.2 Untersuchung des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs | S. 23 |
| 2.3 Untersuchung der Zungenmotorik | S. 24 |
| 2.4 Statische Posturografie | S. 26 |
| 2.5 Dynamische Posturografie | S. 28 |
| 2.6 Datenverarbeitung und Auswertung | S. 29 |
| <i>2.6.1 Statische Phase des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs</i> | S. 29 |
| <i>2.6.2 Messung der Zungenkraft und Koordination</i> | S. 30 |
| <i>2.6.3 Statische Posturografie</i> | S. 31 |
| <i>2.6.4 Dynamische Posturografie</i> | S. 33 |
| 2.7 Durchführung des MRT und Datenverarbeitung | S. 33 |
| 2.8 Statistik | S. 34 |
| 3. Ergebnisse | S. 35 |
| 3.1 Untersuchung des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs | S. 35 |
| <i>3.1.1 Zwei-Finger-Präzisionsgriff der rechten Hand von Patienten und Kontrollprobanden (250g schweres Greifobjekt)</i> | S. 35 |
| <i>3.1.2 Zwei-Finger-Präzisionsgriff der rechten Hand in Korrelation mit dem EDSS (250g schweres Greifobjekt)</i> | S. 36 |

| | |
|---|-------|
| 3.1.3 <i>Zwei-Finger-Präzisionsgriff der rechten Hand von Patienten und Kontrollprobanden (500g schweres Greifobjekt)</i> | S. 37 |
| 3.1.4 <i>Zwei-Finger-Präzisionsgriff der rechten Hand in Korrelation mit dem EDSS (500g schweres Greifobjekt)</i> | S. 38 |
| 3.1.5 <i>Zwei-Finger-Präzisionsgriff der linken Hand von Patienten und Kontrollprobanden (250g schweres Greifobjekt)</i> | S. 39 |
| 3.1.6 <i>Zwei-Finger-Präzisionsgriff der linken Hand in Korrelation mit dem EDSS (250g schweres Greifobjekt)</i> | S. 40 |
| 3.1.7 <i>Zwei-Finger-Präzisionsgriff der linken Hand von Patienten und Kontrollprobanden (500g schweres Greifobjekt)</i> | S. 41 |
| 3.1.8 <i>Zwei-Finger-Präzisionsgriff der linken Hand in Korrelation mit dem EDSS (500g schweres Greifobjekt)</i> | S. 42 |
| 3.2 Auswertung der Zungenmotorik von Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden | S. 43 |
| 3.3 Korrelation der Zungenmotorik mit dem EDSS | S. 45 |
| 3.4 Auswertung der statischen Posturografie | S. 46 |
| 3.4.1 <i>Auswertung der statischen Posturografie mit visueller Kontrolle bei Patienten und Kontrollprobanden</i> | S. 46 |
| 3.4.2 <i>Korrelation der statischen Posturografie mit visueller Kontrolle mit dem EDSS</i> | S. 47 |
| 3.4.3 <i>Auswertung der statischen Posturografie ohne visuelle Kontrolle bei Patienten und Kontrollprobanden</i> | S. 47 |
| 3.4.4 <i>Korrelation der statischen Posturografie ohne visuelle Kontrolle mit dem EDSS</i> | S. 48 |
| 3.5 Auswertung der dynamischen Posturografie | S. 49 |
| 3.6 Korrelation der dynamischen Posturografie mit dem EDSS | S. 50 |
| 3.7 Korrelation zur FA in der DTI-MRT | S. 51 |
| 3.7.1 <i>Korrelation des EDSS zur FA</i> | S. 51 |
| 3.7.2 <i>Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der rechten Hand mit der FA (250g schweres Greifobjekt)</i> | S. 52 |
| 3.7.3 <i>Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der rechten Hand mit der FA (500g schweres Greifobjekt)</i> | S. 54 |
| 3.7.4 <i>Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der linken Hand mit der FA (250g schweres Greifobjekt)</i> | S. 56 |

| | | |
|------------|---|--------------|
| 3.7.5 | <i>Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der linken Hand mit der FA (500g schweres Greifobjekt)</i> | S. 58 |
| 3.7.6 | <i>Korrelation der Zungenmotorik mit der FA</i> | S. 59 |
| 3.7.7 | <i>Korrelation der statischen Posturografie mit der FA</i> | S. 65 |
| 3.7.8 | <i>Korrelation der dynamischen Posturografie mit der FA</i> | S. 66 |
| 4. | Diskussion | S. 67 |
| 4.1 | Beantwortung der Fragestellung | S. 67 |
| 4.1.1 | <i>Quantitativ motorische Defizite von MS-Patienten</i> | S. 67 |
| 4.1.2 | <i>Korrelation zwischen quantitativ motorischen Defiziten und dem EDSS</i> | S. 71 |
| 4.1.3 | <i>Korrelation zwischen den quantitativ motorischen Defiziten und der FA in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung – eine Verbindung zwischen Struktur und Funktion</i> | S. 73 |
| 4.2 | Zusammenfassende Diskussion und Ausblick | S. 77 |
| | Literaturverzeichnis | S. 79 |
| | Anhang | I-X |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| ADC | Apparent Diffusion Coefficient |
| AEP | Akustisch Evozierte Potentiale |
| APC | Antigene-Presenting-Cells (Antigen präsentierende Zellen) |
| BDNF | Brain Derived Neurotrophic Factor |
| BMP | Basisches Myeloprotein |
| CAM-1 | Cellular Adhesion Molecule 1 |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CoP | Center of Pressure |
| DTI | Diffusion Tensor Imaging |
| DTPA | Diethylene-Triamine-Pentaacetic Acid |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| FA | Fraktionale Anisotropie |
| FLAIR | Fluid Attenuated Inversion Recovery |
| GA | Glatiramer Acetat |
| HHV6 | Humanes Herpes-Virus 6 |
| Hz | Hertz |
| i.m. | Intramuskulär |
| i.v. | Intravenös |
| IgG | Immunglobulin vom Typ G |
| INF- β | Interferon beta |
| INF- γ | Interferon gamma |
| MD | Mean Diffusivity |
| MEP | Motorisch Evozierte Potentiale |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MS | Multiple Sklerose |
| [N] | Newton |
| NAGM | Normal Appearing Grey Matter |

| | |
|---------------|--|
| NAWM | Normal Appearing White Matter |
| NSAR | Nicht Steroidale Antirheumatika |
| PCR | Polymerase-Chain-Reaction |
| PML | Progressive Multifokale Leukenzephalopathie |
| PPMS | Primary Progressive Multiple Sclerosis |
| RRMS | Relapsing Remitting Multiple Sclerosis |
| s.c. | Subkutan |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| Sek. | Sekunden |
| SEM | Standard Error of Mean |
| SEP | Somatosensibel Evozierte Potentiale |
| SKAT | Schwellkörper-Auto-Injektions-Therapie |
| SPMS | Secondary Progressive Multiple Sclerosis |
| Th1 | T-helper-cell type 1 (T-Helferzelle vom Typ 1) |
| Th2 | T-helper-cell type 2 (T-Helferzelle vom Typ 2) |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor alpha |
| UHDRS | Unified Huntington´s Disease Rating Scale |
| VCAM-1 | Vascular Cell Adhesion Molecule 1 |
| VEP | Visuell Evozierte Potentiale |
| vs. | versus |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild Multiple Sklerose

1.1.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste demyelinisierende entzündlich-degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Pro Jahr erkranken in Deutschland 3000-5000 Menschen neu an Multipler Sklerose, die Prävalenz beträgt etwa 80-100 pro 100.000. Frauen erkranken etwa 2 mal häufiger als Männer. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Weiterhin besteht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle in der geographischen Verteilung. So nimmt die Prävalenz von den Polen zum Äquator hin ab, in Afrika beträgt sie nur etwa 10 pro 100.000. Allerdings tritt die Erkrankung in einigen Gebieten wie z.B. Sardinien deutlich häufiger auf als in unmittelbar angrenzenden Regionen mit praktisch identischen äußeren Bedingungen (Pugliatti et al. 2001). Diese Beobachtungen sprechen neben Umweltfaktoren auch für eine genetische Disposition in der Pathogenese der MS (Rosati 2001).

1.1.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Erkrankung ist bis heute nicht vollständig erklärt. Als gesichert gilt ein multimodales Konzept der Krankheitsentstehung. Autoimmunologische Vorgänge spielen eine herausragende Rolle. Weitere Komponenten, die an der Entstehung beteiligt zu sein scheinen, sind genetische Prädisposition und Einflüsse der Umwelt (Rosati 2001). Möglicherweise spielen auch Infektionen mit Erregern wie dem humanen Herpesvirus 6 (HHV6) (Soldan et al. 1997), Chlamydia Pneumoniae (Sriram et al. 1999), oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (Ascherio et al. 2001) eine Rolle.

Als wichtiger Faktor für die Entstehung der MS typischen Läsionen wird das Eindringen autoreaktiver CD4⁺-T-Zellen vom Th1-Typ aus der Peripherie in das ZNS angesehen. Als gängige Hypothese gilt, dass in der frühen Kindheit aufgrund unbekannter Trigger autoreaktive T-Zellen generiert werden. Diese T-Zellen sind in der Lage bestimmte Epitope ZNS eigener Proteine zu erkennen. V.a. T-Zellen, die gegen das Basische-Myelin-Protein (BMP) gerichtet sind, kommen häufig bei MS-Patienten vor, können aber auch bei Gesunden

im peripheren Blut nachgewiesen werden. Dennoch scheint das BMP als Autoantigen relevant für die Pathogenese der MS zu sein (Meinl und Hohlfeld 2002). Die autoreaktiven T-Zellen verbleiben über lange Zeit inaktiv in der Peripherie. Sie werden erst nach Jahren durch unbekannte äußere Einflüsse aktiviert und sind dann in der Lage durch komplexe Mechanismen die Blut-Hirnschranke zu überwinden (Hartung et al. 2004). Im ZNS triggern die T-Zellen dann, nach weiterer Stimulation durch die Antigenpräsentation, Entzündungsprozesse durch Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IFN- γ , IL-2 und TNF- α . Als morphologisches Korrelat der Entzündung entstehen so die MS typischen Läsionen.

Die entzündlichen Läsionen, auch als Plaques bezeichnet, betreffen v.a. die weiße Substanz. Häufigste Prädilektionsstellen sind die periventriculäre Region, besonders im Bereich der Vorder- und Hinterhörner, der Balken, der Nervus opticus, der Hirnstamm und das zervikale Rückenmark.

Wie bereits erwähnt, finden sich im Bereich der Läsionen häufig Störungen der Bluthirnschranke, so dass die Plaques initial ihren Ursprung überwiegend im perivenolären Bereich nehmen. Makroskopisch erscheinen frische Plaques weißlich-gelb, sind von weicher Konsistenz und unscharf begrenzt. Ältere, inaktive Läsionen sind durch eine ausgeprägte Gliose gekennzeichnet, von gräulicher Farbe und härter in ihrer Konsistenz.

Histologisch sind die Plaques durch eine Demyelinisierung der Axone, den Verlust von Axonen, Aktivierung von Mikroglia, sowie immunzelluläre Infiltrate gekennzeichnet. Die Infiltrate bestehen überwiegend aus aktivierten T-Zellen und Makrophagen. B-Zellen und Antikörper sezernierende Plasmazellen können ebenfalls nachgewiesen werden. Bei einigen Patienten treten in den Läsionen Ablagerungen von Antikörpern und Komplementfaktoren auf (Rosche et al. 2003). Das histologische Bild weist demnach eine hohe Heterogenität auf.

FrISCHE Läsionen sind insbesondere durch Demyelinisierung der Axone und den Untergang von Oligodendrozyten gekennzeichnet. Diese Schädigungen können durch verschiedene Mechanismen verursacht sein. Zum einen direkt durch zytotoxische CD8⁺-T-Zellen, durch antikörpervermittelte Aktivierung von Makrophagen und Mikroglia oder durch Zytokin vermittelte Zytotoxizität. Besonders TNF- α scheint als wichtiges Zytokin bei der Vermittlung der autoaggressiven Prozesse zu fungieren (Bitsch et al. 2000).

Schon in den Erstbeschreibungen der MS konnten zudem axonale Degenerationen nachgewiesen werden (Kornek und Lassmann 1999). In jüngerer Zeit gewinnt diese Schädigung von Axonen mehr und mehr an Bedeutung und wird als Hauptursache für die fortschreitende irreversible Zunahme der Behinderung bei MS-Patienten angenommen. Der

genaue Mechanismus der Axondegeneration ist noch nicht geklärt. Einerseits konnte eine Korrelation von Axonverlust zur Entzündungsaktivität dargestellt werden (Trapp et al. 1998), was für eine vorbestehende Demyelinisierung als Voraussetzung für die Degeneration sprechen könnte. Andererseits findet der Axonverlust auch in inaktiven nicht demyelinisierten Läsionen statt (Bitsch et al. 2000), so dass weitere Mechanismen ursächlich beteiligt zu sein scheinen.

1.1.3 Klinik und Verlauf

Die klinischen Symptome der MS umfassen aufgrund der pathologisch-anatomischen Dissemination der Läsionen ein weites Spektrum. Prinzipiell kann jedes Symptom, das durch eine Schädigung im ZNS hervorgerufen wird, durch eine MS verursacht werden.

Da die Läsionen häufig initial die weiße Substanz betreffen und zudem anatomisch-topographische Prädilektionsstellen aufweisen, können dennoch eine Reihe typischer Erstsymptome beschrieben werden.

Häufige Primärsymptome sind Paresen, Störungen der Hirnnerven, v.a. des N. opticus (Retrobulbärneuritis), N. facialis und des N. trigeminus, Kleinhirnsymptome wie Dysarthrie und Ataxie, Tremor, Sensibilitätsstörungen wie „Ameisenlaufen“ und autonome Störungen der Blasenfunktion und des Mastdarms. Sehr seltene Erstsymptome sind epileptische Anfälle und Psychosen.

Mit dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung entwickeln beinahe alle Patienten progrediente Einschränkungen in den motorischen, sensorischen oder visuellen Systemen. Auch Störungen in vegetativen Bereichen wie erektile Dysfunktion und Anorgasmie sind häufig. Zudem kommt es bei etwa 40% der Patienten zu einem Abbau der kognitiven Leistungen. Die Prävalenz von Depressionen beträgt 15%, das Lebenszeitrisiko von MS-Patienten an einer Depression zu erkranken sogar 40% (Sadovnick et al. 1996). Die Suizidalität ist gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht (Bronnum-Hansen et al. 2005). Ein weiteres, oft vernachlässigtes, Problem vieler MS Patienten ist die vorzeitige Ermüdbarkeit, die so genannte Fatigue, deren genaue Ätiologie bisher noch ungeklärt ist (Leocani, Colombo et al. 2008). Einen Überblick über häufige Initialsymptome und Symptome im späteren Krankheitsverlauf gibt **Tab.1.1**.

| Symptomatik | Initial (%) | Im Verlauf (%) |
|---------------------|-------------|----------------|
| Paresen | 43 | 82 |
| Hirnstamm/Kleinhirn | 24 | 76 |
| Sensibilität | 43 | 84 |
| Blase/Mastdarm | 9 | 58 |
| Visus (N. opticus) | 33 | 62 |
| Kognitive Störungen | 4 | 36 |
| Augenmotilität | 14 | 35 |

Tab.1.1 Häufige Initialsymptome und Symptome im späteren Verlauf der MS (Poser et al. 1982)

Bei etwa 60% der Betroffenen manifestiert sich die Erkrankung initial monosymptomatisch und beginnt schubförmig (Rosche et al. 2003). Ein Schub ist definiert als das Neuauftreten neurologischer Ausfälle oder die Verschlechterung vorbestehender neurologischer Defizite, die über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden anhalten.

Charakterisiert durch ihren unterschiedlichen Verlauf lassen sich drei Hauptverlaufsformen der Multiplen Sklerose unterscheiden. Mit 80 % die weitaus häufigste Form ist die schubförmig-remittierende MS („relapsing remitting ms“ – RRMS). Typischerweise kommt es in variablen Abständen zu schubartigen Verschlechterungen der Erkrankung, die sich teilweise oder vollständig zurückbilden. Die Frequenz der Schübe ist individuell sehr unterschiedlich, in der Regel nimmt die Zahl der Schübe mit längerer Erkrankungsdauer ab. Im Verlaufe von Jahren geht diese Form der Erkrankung bei einem Großteil der Patienten in eine sekundär chronisch-progressive Variante der MS über („secondary-progressive ms“ – SPMS). Kennzeichnend ist hierbei die nunmehr schleichende Verschlechterung der Symptome. Schubförmige Verschlechterung der Erkrankungen kommen jedoch weiterhin vor. Bei etwa 10-15% der Patienten verläuft die Erkrankung von Beginn an schleichend. Sie wird dann als primär chronisch-progrediente MS („primary-progressive ms“ – PPMS) bezeichnet und hat eine schlechtere Prognose als die anderen Formen.

Über die Lebenserwartung von an MS erkrankten Menschen liegen unterschiedliche Meinungen vor, insgesamt ist sie gegenüber derer Gesunder wohl nur geringfügig eingeschränkt (Poser et al. 1989; Bronnum-Hansen et al. 1994). Bei unbehandeltem Verlauf beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 30-40 Jahre (Poser et al. 1989). Dennoch ist die Lebensqualität vieler MS Patienten stark beeinträchtigt.

1.1.4 Diagnostik

Die Symptomvielfalt kann gerade zu Beginn der Erkrankungen die Diagnosestellung erschweren. Deswegen wurden Kriterien festgelegt, welche die Einordnung in klinisch gesicherte und wahrscheinliche MS, sowie in labortechnisch unterstützte sichere bzw. wahrscheinliche MS ermöglichen, die sogenannten Poser Kriterien (Poser et al. 1983). Neuere Richtlinien (McDonald et al. 2001) geben der MRT-Bildgebung eine größere Bedeutung bei der Diagnosefindung. Entscheidend für die Diagnosestellung ist die Dissemination in Zeit und Raum. Dies bedeutet das Auftreten MS-typischer klinischer Symptome in einem gewissen zeitlichen Abstand bzw. den Nachweis MS-typischer Läsionen an mehreren Stellen im ZNS in der Bildgebung.

Neben der genauen Anamneseerhebung und neurologischen Untersuchung, stehen eine Reihe paraklinischer Methoden zur Verfügung um die Diagnose weiter zu sichern.

Seit Einführung der Kernspintomografie (MRT) in den 80er Jahren hat die bildgebende Diagnostik der MS stark an Bedeutung gewonnen. Die MRT kann mit hoher Sensitivität die MS typischen Läsionen im Gehirn nachweisen (Paty et al. 1988). In T2 gewichteten Sequenzen erscheinen sowohl frische als auch ältere, bereits gliotische Läsionen hyperintens. In T1 gewichteten Sequenzen können, allerdings mit geringerer Sensitivität (nur etwa 10% der in der T2-Wichtung erkennbaren Plaques sind in T1 gewichteten Plaques sichtbar), frische Läsionen als hypodense Areale dargestellt werden. Besser eignen sich die T1-Sequenzen zum Nachweis alter Läsionen. Die hier erkennbaren sogenannten „black holes“ sind hypodense Areale und entsprechen einer Hirnparenchymschädigung (Reiche et al. 2000). FLAIR-Sequenzen eignen sich durch Unterdrückung des Liquorsignals v.a. zum Nachweis kleiner Läsionen in enger topographischer Beziehung zu den Liquorräumen. Für den Nachweis einer Bluthirnschrankenstörung ist der Einsatz von Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel sinnvoll. Ein Großteil der frischen Plaques reichert Kontrastmittel an. Die Aufnahme persistiert i.d.R. nach etwa einem Monat. Auch die Gabe von Kortikosteroiden führt zu einer verminderten Kontrastmittelaufnahme. Neuere MRT-Techniken wie die volumetrische Bestimmung der Läsionen („lesion load“), und Durchführung diffusionsgewichteter Aufnahmen (Diffusion-Tensor-Imaging – DTI) wurden und werden zur Zeit in klinischen Studien erprobt (Filippi et al. 2001; Rovaris et al. 2005). Die DTI-Technik ist auch Bestandteil dieser Studie und wird später eingehend erläutert.

Neurophysiologische Untersuchungen in Form von evozierten Potentialen sind eine weitere Option in der Diagnostik der MS, dienen aber vor allem dem Monitoring des klinischen

Verlaufs der Erkrankung (Fuhr und Kappos 2001). Die Ableitung sensorisch evozierter Potentiale (SEP), motorisch evozierter Potentiale (MEP) und visuell evozierter Potentiale (VEP) sind bei MS-Patienten häufig pathologisch, sind aber nicht spezifisch für die MS. Auch akustisch evozierte Potentiale des Hirnstamms (AEP) können abgeleitet werden, weisen jedoch seltener pathologische Befunde auf.

Weiterhin kann die Liquordiagnostik bei MS-Patienten aufschlussreiche Hinweise liefern. Das Auftreten oligoklonaler Banden in der isoelektrischen Fokussierung dient als qualitativer Nachweis intrathekalen IgG-Synthese (Freedman et al. 2005) und ist bei bis zu 95% der Patienten mit gesicherter MS positiv, aber nicht spezifisch für die MS. So können oligoklonale Banden auch bei Meningitis (Forsberg et al. 1986), Neuroborreliose (Heller et al. 1990) und anderen Autoimmun- oder Infektionskrankheiten nachgewiesen werden. Das Verhältnis von im Liquor nachweisbarem IgG und Albumin zu dem im Serum, der so genannte Delpechquotient, ist oft erhöht. Ebenso können oftmals eine leicht erhöhte Zellzahl, besonders eine Erhöhung der Lymphozyten, sowie eine leichte Gesamteiweißhöhung im Liquor vorgefunden werden. Starke Zellzahlerhöhungen größer als $50/\mu\text{l}$ mit Vorherrschen eines granulozytären Zellbildes bzw. eine Gesamteiweißhöhung größer als $0,7\text{g/l}$ sprechen eher gegen eine MS und weisen auf eine bakterielle Genese hin. Schließlich gelingt nicht selten der Nachweis Erreger spezifischer Antikörper, z.B. gegen Borrelien, Chlamydien, Masern oder Röteln, was die These einer infektiologischen Komponente bei der Genese der MS bestärken könnte, jedoch auch als polyspezifische Immunantwort bei chronisch autoimmunologischen Prozessen aufgefasst werden kann. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei vielen MS-Patienten zwar eine erhöhte intrathekale Synthese von Antikörpern gegen *C. pneumonia* vorzufinden war. Jedoch zeigten diese Antikörper keine Reaktion mit Strukturbestandteilen von *C. pneumonia*. Zudem gelang bei keinem der untersuchten Patienten ein direkter Nachweis des Erregers mittels PCR (Derfuss et al. 2001).

Um den Schweregrad und Veränderungen der Behinderung von MS-Patienten im Verlauf beurteilen zu können, sind verschiedene Beurteilungsskalen getestet worden (Fog 1965; Sipe et al. 1984; Goodkin et al. 1988), von denen die meisten auf einer Quantifizierung neurologischer Defizite basieren. In der klinischen Praxis hat sich der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) nach Kurtzke durchgesetzt (Kurtzke 1983). In diesem wird der Grad der Behinderung in einer linearen Skala von 0 für keine Behinderung bis 10 für Tod durch MS angegeben (s. **Tab.1.2**).

| EDSS | Grad der Behinderung |
|------|--|
| 0 | Keine Behinderung, objektiv Normalbefund |
| 1 | Keine Behinderung, minimale abnorme Untersuchungsbefunde |
| 2 | Minimale Behinderung in einem Funktionssystem |
| 3 | Ohne Hilfe gehfähig, aber deutliche Behinderung in einem Funktionssystem |
| 4 | Ohne Hilfe mind. 500 m gehfähig, aber schwere Behinderung in einem Funktionssystem |
| 5 | Ohne Hilfe mind. 200 m gehfähig, aber durch Behinderung nicht voll arbeitsfähig |
| 6 | Gehstock, Unterarmgehstütze oder Schiene nötig, um 100 m gehen zu können |
| 7 | Gehfähig mit Hilfe höchstens 5 m, aktiver Rollstuhlfahrer, selbständiger Transfer |
| 8 | An Rollstuhl gebunden, Transfer nur mit Hilfe, Arme aber einsetzbar |
| 9 | Hilflos, weitgehend an Bett gebunden, Arme nicht funktionell einsetzbar |
| 10 | Tod infolge MS |

Tab.1.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke, vereinfachte Darstellung. Die Originalskala beinhaltet 0,5er- Schritte.

Der erreichte Punktwert ergibt sich aus den, in der neurologischen Untersuchung des Pyramidenbahnsystems, der Kleinhirnfunktion, des visuellen Systems, des Sensoriums, der Hirnstammfunktionen, des Vegetativums und der kognitiven Leistungen, festgestellten Defiziten. Trotz seiner Etabliertheit in der klinischen Routine weist auch der EDSS einige Schwachpunkte auf, die später näher erläutert werden.

1.1.5 Therapie

Als Goldstandard in der Therapie des akuten Schubes gilt die hochdosierte intravenöse Cortisonstoßtherapie. Hierbei werden über 3-5 Tage 1g Methylprednisolon verabreicht. Bei schlechtem Ansprechen kann die Gabe um einige Tage verlängert werden. Ein Ausschleichen der Dosis ist meist nicht erforderlich.

Ob und wann eine prophylaktische Therapie eingesetzt wird, muss von Patient zu Patient individuell entschieden werden. In der Regel wird eine Schubprophylaxe begonnen, wenn innerhalb von 2 Jahren zwei relevante Schübe aufgetreten sind, oder nach Auftreten eines schweren Schubes mit schlechter Remissionstendenz.

Regelmäßig werden β -Interferone (INF- β) in der Schubprophylaxe eingesetzt. INF- β führt u.a. zu einer vermindert Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, einer verminderten Antigenpräsentation und Erniedrigung der Lebensdauer von T-Zellen (Yong 2002). Seine Hauptwirkung entfaltet es jedoch an der Bluthirnschranke, an der es zu einer verminderten

Permeabilität führt und die Migration von T-Zellen in das ZNS reduziert (Stone et al. 1997). Zwei Formen der β -INF stehen zur Verfügung (β -INF-1b und β -INF-1a), die sich hauptsächlich in ihrer Art der Applikation unterscheiden (s.c. oder i.m.). Als unerwünschte Nebenwirkungen treten u.a. Irritationen an der Einstichstelle, grippeähnliche Symptome und depressive Verstimmtheit auf, welche aber i.d.R. gut beherrschbar sind (Langer-Gould et al. 2004). Weiterhin kann es zu Blutbildveränderungen wie einer Leukopenie kommen, weshalb Blutbildkontrollen in regelmäßigen Abständen erfolgen sollten. Aufgrund seiner ausgeprägten antiinflammatorischen Wirkung eignet sich β -INF zur Prophylaxe bei RRMS und SPMS, bei der PPMS besteht keine ausreichende Wirksamkeit (Jeffery und Herndon 2004).

Glatiramer Acetat (GA) ist ein aus wenigen Aminosäuren bestehendes Peptid mit struktureller Ähnlichkeit zum BMP, welches von Antigen präsentierenden Zellen (APC) in der Peripherie prozessiert wird und nachfolgend zur Bildung GA spezifischer T-Zellen vom Th2 Typ führt. Weshalb überwiegend Th2 Zellen gebildet werden, ist unklar. Die Th2 Zellen sind in der Lage die Bluthirnschranke zu überwinden. Im ZNS können die Th2 Zellen durch Stimulation dort vorhandener APC reaktiviert werden. Bei den im ZNS durch die APC präsentierten Antigenen handelt es sich nicht um Fragmente des GA, sondern um andere Proteinbestandteile, z.B. des BMP. Die GA spezifischen T-Zellen sind also in der Lage auch andere Antigene zu erkennen. Nach Aktivierung kommt es zu Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine und einer Expansion der Th2-Zellen. Dieses führt zu einer Verdrängung der proinflammatorischen Th1-Zellen und somit zu einer Verschiebung hin zu einem antiinflammatorischen Milieu. Dieser Vorgang wird auch als „bystander suppression“ bezeichnet (Yong 2002). Im Gegensatz zu den β -Interferonen hat GA keinen direkten Einfluss auf die Bluthirnschranke. Das Kontrastmittelenhancement aktiver Läsionen im MRT nimmt somit wesentlich langsamer ab als unter Interferontherapie (Comi et al. 2001). Als weiterer Effekt wird dem GA eine gewisse neuroprotektive Wirkung zugeschrieben. So konnte gezeigt werden, dass die GA spezifischen T-Zellen den brain derived neurotrophic factor (BDNF) bilden können, welcher eine positive Wirkung auf geschädigtes Hirngewebe entfaltet (Ziemssen et al. 2002). Die Indikation für den Einsatz von GA ähnelt denen für die β -Interferone. GA wird insgesamt besser vertragen als β -INF. Als unerwünschte Nebenwirkungen können Irritationen an der Einstichstelle, Thoraxschmerzen und eine Lymphadenopathie auftreten. Bei etwa 10% der Patienten kommt es kurze Zeit nach Injektion zu ausgeprägten systemischen Reaktionen mit Dyspnoe, Palpitationen, Flush etc., welche meist aber nicht bedrohlich sind und selbständig sistieren (Langer-Gould et al. 2004).

Mitoxantron ist ein Anthracenderivat und ein Abkömmling des Zytostatikums Doxorubicin. Es entfaltet seine Wirkung über eine Suppression der B- und T-Zellaktivität und der Makrophagenfunktion. Es inhibiert die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und stimuliert entzündungssupprimierende T-Zellen. Weiterhin inhibiert es die Makrophagen vermittelte Demyelinisierung der Axone und verringert so den Verlust von Axonen (Fox 2004). Es wird vorwiegend bei RRMS und SPMS eingesetzt. Mitoxantron kann in seltenen Fällen einige gravierende Nebenwirkungen hervorrufen. Besonders wegen seiner möglichen Kardiotoxizität sollte es unter strenger Indikation und engmaschigem Monitoring der kardialen Funktionen eingesetzt werden.

Ein weiteres Medikament aus neuerer Zeit ist Natalizumab (Tysabri®). Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der an Integrinbestandteile bindet, die u.a. an der Oberfläche aktivierter T-Zellen exprimiert werden. Dadurch wird die Bindung der T-Zellen an Oberflächenproteine des Gefäßendothels (VCAM-1 und CAM-1) und somit die Migration in das Gewebe erschwert. Natalizumab wird bisher praktisch ausschließlich bei Patienten mit RRMS eingesetzt. Die Wirksamkeit bei der SPMS ist bisher nicht in kontrollierten Studien nachgewiesen. Die Applikation erfolgt intravenös. Das Medikament ist insgesamt gut verträglich, gelegentlich treten allergische Reaktionen auf. Als sehr seltene aber äußerst schwerwiegende Komplikation kann es zur Ausbildung einer progressiven multifokalen Leukencephalopathie (PML) kommen. Bisher sind mehrere Fälle beschrieben worden. Es scheint einen Zusammenhang mit der Dauer der Anwendung zu bestehen. Die Ursache für die PML konnte bisher nicht geklärt werden. Möglicherweise spielen virale Infektionen aufgrund der immunsuppressiven Wirkung des Natalizumab eine Rolle. Ob eine Kombinationstherapie beispielsweise mit Interferonen das Risiko erhöht ist bisher ebenfalls nicht geklärt. Insgesamt sollte Natalizumab nur unter engem klinischen Monitoring appliziert werden.

Weitere immunsuppressiv wirkende Medikamente, welche in der Therapie der MS eingesetzt werden, sind Cyclophosphamid, Azathioprin und Methotrexat. Auch die i.v. Gabe von Immunglobulinen stellt eine Option dar. In den nächsten Jahren ist zudem mit einer größeren Anzahl neuer Medikamente zu rechnen, die sich zur Zeit noch in der Entwicklung befinden.

Die genannten Therapien zielen auf eine Reduktion der Schubhäufigkeit und eine allgemeine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz ab. Neben diesen existiert eine Reihe symptomatischer Therapien, die den Alltag von MS-Patienten erheblich erleichtern können. Symptome wie Spastik, Tremor, Blasenentleerungsstörungen und Depressionen führen zu großen Problemen im täglichen Leben der MS-Patienten. Im Detail soll an dieser Stelle nicht auf diese Therapien eingegangen werden, betont werden soll jedoch der große Stellenwert der

neurophysiologischen Physiotherapie. Einen Überblick über die wichtigsten medikamentösen symptomatischen Therapien gibt **Tab.1.3**.

| Symptom | Therapie |
|---------------------------------|---|
| Fatigue | Amantadin, Modafinil, Methylphenidat, Pimodin, Fluoxetin |
| Depression | z.B. Imipramin, Fluoxetin, Citalopram, Amitriptylin |
| Spastik | Baclofen, Diazepam, Tizanidin, Gabapentin, Dantrolen, Clonidin |
| Tremor | Clonazepam |
| Detrusorhyperreflexie der Blase | z.B. Oxybutin, Tolterodin |
| Erektile Dysfunktion | z.B. SKAT-Therapie, Sildenafil, Yohimbin |
| Schmerzen | |
| - Trigeminalneuralgie | Carbamazepin |
| - durch Spastik bedingt | Baclofen |
| - radikuläre Schmerzen | NSAR, Amitriptylin, Opioide |

Tab.1.3 Überblick über wichtige symptomatische Therapien bei MS (Krupp und Rizvi 2002)

1.2 Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) bei Multipler Sklerose

Die konventionelle MRT-Bildgebung stellt einen wichtigen Pfeiler in der Diagnostik der MS dar. Mit hoher Sensitivität kann sie MS typische Läsionen im ZNS sichtbar machen. An ihre Grenzen stößt die konventionelle MRT jedoch bei der Darstellung der Mikrostruktur innerhalb der Läsionen und Veränderungen im Bereich der sogenannten „Normal Appearing White Matter (NAWM)“ und der „Normal Appearing Grey Matter (NAGM)“, also in der, außerhalb der Läsionen liegenden, weißen bzw. grauen Substanz (Rovaris et al. 2005). Neuere MRT-Techniken nutzen die Diffusion von Wassermolekülen zur Darstellung der Mikrostruktur des ZNS.

Wenn Wassermoleküle sich frei bewegen können, ist die Richtung ihrer Bewegung gemäß dem Brown'schen Gesetz rein zufällig und folgt einer Gaus'schen Normalverteilung. Die Diffusion von Wassermolekülen, die sich völlig frei bewegen können, bezeichnet man als isotrop.

In biologischem Gewebe unterliegt die Bewegungsfreiheit der Wassermoleküle bestimmten Restriktionen, beispielsweise durch Zellmembranen, Zellorganellen, Axone etc.. Die

Diffusionsfähigkeit in biologischem Gewebe ist also niedriger als in reinem Wasser, sie ist anisotrop. Dieses wird durch den „scheinbaren Diffusionskoeffizienten“ (Apparent Diffusion Coefficient (ADC)) ausgedrückt. Ein Gewebeverlust oder eine Erhöhung der Gewebepermeabilität führt zu einem Anstieg des ADC, zu einer Annäherung an reines Wasser, also einer Erhöhung der Diffusionsfähigkeit der Wassermoleküle.

Eine von der Orientierung der Bewegung unabhängige Messung der mittleren Diffusionsfähigkeit (Mean Diffusivity (MD)) lässt sich aus der Addition der ADC verschiedener Messungen durchführen. Dieses ist aber nur in Geweben, wie z.B. der grauen Substanz, möglich, die eine dem freien Wasser sehr ähnliche Diffusionsfähigkeit aufweisen (Sundgren et al. 2004). In der weißen Substanz führt die Vielzahl der „Barrieren“ zu einer gerichteten Diffusion der Wassermoleküle. Es besteht eine Anisotropie. Die Bewegung der Wassermoleküle erfolgt parallel zur Anordnung der Axone, bzw. der Myelinscheiden (Bammer et al. 2003). In die Berechnung der mittleren Diffusionsfähigkeit muss also zusätzlich die Diffusionsrichtung einbezogen werden. Dieses wird möglich durch das Verwenden von Tensoren. Tensoren sind komplexe mathematische Konstrukte, die die Ermittlung der Hauptvektoren, also der Hauptbewegungsrichtung der Wassermoleküle, für jeden einzelnen Pixel des MRT Bildes ermöglichen. Diese Errechnung und Darstellung der gerichteten Diffusion von Wassermolekülen in anisotropen Geweben bezeichnet man als „Diffusion Tensor Imaging (DTI)“ (Bammer 2003; Sundgren et al. 2004; Rovaris et al. 2005). Der Anteil der Anisotropie innerhalb eines Diffusionstensors wird als fraktionale Anisotropie (fractional anisotropy (FA)) bezeichnet. Wenn die Mikrostruktur innerhalb des Tensors intakt ist, so ist die Anisotropie hoch, die Diffusion der Wassermoleküle erfolgt gerichtet entlang der Myelinscheiden. Bei Störungen der Mikrostruktur, z.B. durch Demyelinisierung, Ödembildung etc., nimmt die Ordnung der Diffusion, und somit auch die Anisotropie ab. Durch Annäherung an ein dem freien Wasser ähnlichen Zustand, nimmt gleichzeitig die mittlere Diffusionsfähigkeit (MD) zu.

Diese genannten Störungen der Mikrostruktur des Gewebes treten auch bei der MS auf. So konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass innerhalb von MS-Läsionen und auch in der NAWM von MS-Patienten die mittlere Diffusionsfähigkeit zu, die fraktionale Anisotropie hingegen abnimmt (Cercignani et al. 2000; Filippi et al. 2001; Ciccarelli et al. 2003; Cassol et al. 2004; Gallo et al. 2005).

Auch in der NAGM von MS-Patienten konnten Veränderungen der MD nachgewiesen werden (Cercignani et al. 2001; Bozzali et al. 2002; Rovaris et al. 2005). Für die erhöhte MD in der NAGM werden zwei Hauptfaktoren verantwortlich gemacht.

Zum einen kommt es auch in der grauen Substanz zu entzündlichen Prozessen mit Demyelinisierung und Axonverlust, wie in post mortem Studien von Gehirnen an MS erkrankter Patienten gezeigt werden konnte (Kidd et al. 1999; Peterson et al. 2001). Diese Läsionen lassen sich aufgrund der ähnlichen Kontrastverhältnisse von gesunder und demyelinisierter grauer Hirnsubstanz jedoch nur schlecht in konventionellen T2-gewichteten MRT-Aufnahmen darstellen (Rovaris, Gallo et al. 2005). Die in der konventionellen Bildgebung nachweisbare Zahl der kortikalen Läsionen ist dadurch deutlich kleiner als die tatsächliche Anzahl der vorhandenen Läsionen.

Zum anderen kommt es im Kortex zu einer retrograden Degeneration (Waller'sche Degeneration) von Neuronen, deren Axone durch Läsionen innerhalb der weißen Substanz ziehen. Beides führt zu einer Störung der Mikrostruktur und damit zu einer erhöhten MD der, in der konventionellen MRT, „normal“ erscheinenden grauen Substanz.

Die Vorteile der DTI-Methode gegenüber den konventionellen Verfahren liegen demnach in der Fähigkeit die Mikrostruktur von, in konventionellen Aufnahmen sichtbaren, Läsionen und deren Heterogenität darzustellen, v.a. aber in der Möglichkeit, Veränderungen in „normal“ erscheinendem Hirngewebe aufzuzeigen, die mit den herkömmlichen Methoden schlecht oder gar nicht erfassbar sind.

Den subtilen Veränderungen in der NAGM und insbesondere in der NAWM von MS-Patienten wird aktuell große Aufmerksamkeit zuteil, da sie als ein wichtiger Einflussfaktor auf den klinischen Status von MS-Patienten vermutet werden (Miller et al. 2003). In vielen Studien wurde versucht eine Korrelation zwischen konventioneller MRT-Bildgebung und dem Grad der Behinderung von MS-Patienten bzw. dem klinischen Fortschreiten der Erkrankung herzustellen. Die hierbei erzielten Ergebnisse ergaben jedoch überwiegend nur schwache Korrelationen zum EDSS bzw. dem Grad der Behinderung. So konnte beispielsweise meist eine nur schwache Korrelation zwischen der lesion load und dem EDSS hergestellt werden (Brex et al. 2002). Eine Korrelation von, in der T2-Wichtung, sichtbaren Läsionen zum EDSS erbrachte keine (Filippi et al. 1995; Mainero et al. 2001) oder eine nur schwache Korrelation (Filippi et al. 1995). In einigen Studien konnten hingegen stärkere Korrelationen zwischen konventionellen MRT-Methoden und dem EDSS hergestellt werden (Tedeschi et al. 2005). Diese z.T. widersprüchlichen Ergebnisse sind sicherlich auch auf die bekannten Unzulänglichkeiten des EDSS (Noseworthy et al. 1990; Goodkin et al. 1992), unterschiedlich große Patientenkollektive und differente Behinderungsgrade der Patienten zurückzuführen. Dennoch sind die Läsionen des Hirngewebes an MS erkrankter Patienten wohl nicht alleinig für die fortschreitende Behinderung von MS-Patienten verantwortlich.

Diese These wird auch durch die folgenden Aspekte bestärkt. So zeigten sich in DTI-Untersuchungen der NAWM und NAGM von MS-Patienten, dass pathologische Veränderungen innerhalb der NAWM der Entstehung von Läsionen an gleicher Stelle Monate bis Jahre vorausgehen können (Goodkin et al. 1998; Rocca et al. 2000; Werring et al. 2000). Andererseits deutet eine nur schwache Korrelationen zwischen lesion load und, in der diffusions-gewichteten MRT sichtbaren, Veränderungen innerhalb der NAWM auf einen, zumindest in Teilen, von der Läsionsentstehung unabhängigen Pathomechanismus der NAWM-Veränderungen hin (Miller et al. 2003).

Weiterhin zeigten sich in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen Veränderung der NAGM und NAWM und dem EDSS, bzw. neurologischen Defiziten, sowie kognitiven Dysfunktionen (Tourbah et al. 2001; Rovaris et al. 2002; Lin et al. 2005). Zwar waren auch diese Korrelationen meist schwach, dennoch liefern sie weitere Hinweise auf die Bedeutung mikrostruktureller Schädigungen auf den klinischen Status von MS-Patienten.

Durch die Möglichkeit der Darstellung mikrostruktureller Schäden in Hirngewebe von MS-Patienten stellt die DTI-MRT einen Schritt nach vorne zum weiteren Verständnis der pathomorphologischen Korrelate der klinischen Symptome von MS-Patienten dar. Mit weiteren technischen Verbesserungen, wie beispielsweise dem Einsatz von Scannern mit Feldstärken von 3 Tesla oder höher, wird die DTI-MRT in Zukunft vielleicht eine noch größere Rolle in der bildgebenden Diagnostik der MS spielen.

1.3 Herleitung der Fragestellung

Die klinischen Symptome bei der Multiplen Sklerose sind sehr vielfältig und in ihrer Ausprägung variabel. Neben eingeschränktem Visus, vegetativen Beeinträchtigungen und sensorischen Störungen leiden die Patienten häufig unter motorischen Defiziten und Problemen in der Gleichgewichtskoordination und Standsicherheit, die sie in der Ausübung ihrer täglichen Tätigkeiten z.T. stark behindern.

Aufgrund der Symptomvielfalt bei der MS ist es schwierig, den Schweregrad der Erkrankung, den klinischen Status der Patienten sowie Veränderungen der Beschwerden im Krankheitsverlauf quantitativ und objektiv darzustellen. Um die Wirksamkeit von Medikamenten in Therapiestudien, aber auch in der Individualtherapie von MS-Patienten ausreichend beurteilen zu können, ist es unabdingbar, quantitative und objektive Messmethoden für die Beurteilung des klinischen Status der Patienten einsetzen zu können. Im klinischen Alltag hat sich zu diesem Zweck der EDSS nach Kurtzke (Kurtzke 1983) durchgesetzt. Dieser beurteilt, wie bereits beschrieben, die neurologischen Defizite in den

wichtigsten funktionellen Systemen, aus denen sich dann ein Punktwert auf einer linearen Skala errechnen lässt. Vorteile des EDSS sind seine leichte Durchführbarkeit und die Erfassung aller, bei der Multiplen Sklerose betroffenen, Funktionssysteme. Er weist jedoch auch einige Unzulänglichkeiten auf. So konnte in Studien gezeigt werden, dass die EDSS-Werte eines Patienten, insbesondere bei EDSS-Werten unter 3,5, um bis zu 1,5 Punkte voneinander abweichen, wenn er von zwei verschiedenen Neurologen untersucht wird (Amato et al. 1988; Verdier-Taillefer et al. 1991; Goodkin et al. 1992). Auch die intraindividuelle Variabilität bei der Untersuchung eines Patienten mit unveränderten Symptomen zu verschiedenen Zeitpunkten durch denselben Neurologen war z.T. erheblich (Hobart et al. 2000). Ein weiterer Nachteil des EDSS zeigt sich bei Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (EDSS-Werte ≥ 5), da bei hohen EDSS-Werten die Gehfähigkeit des Patienten übermäßig an Bedeutung gewinnt, wohingegen beispielsweise motorische Defizite der oberen Extremität vernachlässigt werden. Somit stellt der EDSS ein nur bedingt objektives Messinstrument zur Bewertung der Symptome von MS-Patienten dar.

Auch eine differenzierte quantifizierte Beurteilung motorischer Defizite ist mit ihm kaum möglich.

Ziel dieser Studie war es, neurophysiologische Messmethoden zu etablieren, die es ermöglichen, sensomotorische Defizite sowie Defizite in der Bewegungs- und Gleichgewichtskoordination bei MS-Patienten Computer gestützt und damit quantitativ sowie objektiv zu ermitteln.

Dabei wurde zum einen ein Instrument zur Erfassung der Handmotorik und Bewegungskoordination der oberen Extremität eingesetzt (s. Material und Methoden). In vorangehenden Studien konnte mit dem gleichen Messinstrument und einem ähnlichen Versuchsaufbau bereits gezeigt werden, dass bei Patienten, die an der Huntington'schen Krankheit leiden, signifikante Veränderungen in der Variabilität der aufgebrauchten Griffkräfte und der Koordination der Bewegungsabläufe beim Greifen eines Objekts gegenüber einem Kollektiv von Normalprobanden sowie eine Korrelation zum Schweregrad der klinischen Symptome bestanden (Gordon et al. 2000; Reilmann et al. 2001). Auch bei anderen mit Bewegungsstörungen einhergehenden neurologischen Erkrankungen, wie dem Morbus Parkinson und dem Schlaganfall, konnten in ähnlichen Studien Veränderungen der Greifkräfte und Greifkoordination festgestellt werden (Fellows et al. 1998; Hermsdorfer et al. 2003; Wenzelburger et al. 2005). Bedingt durch spastische Paresen, Ataxie und Sensibilitätsstörungen ist auch bei der MS mit Veränderungen der Greifkraft und Bewegungskoordination der Hand zu rechnen.

In einem weiteren Versuchsblock wurde die Kraftkontrolle der Zunge gemessen (s. Material und Methoden). Dysarthrie und seltener auch Dysphagie sind Symptome, die bei Patienten mit MS vorzufinden sind. Die Koordination der Zungenbewegung ist komplex und überwiegend durch den Hirnstamm gesteuert. Durch die quantitative Erfassung von sensomotorischen Defiziten in der Zungenfunktion können Hinweise auf die Integrität bestimmter Hirnstammfunktionen und der bulbären Hirnnerven gewonnen werden. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Funktion der Lippe und v.a. der Zunge bei MS-Patienten eingeschränkt ist. So konnte, auch mit dem Einsatz von Kraftsensoren, dargestellt werden, dass die Maximalkraft, die Kraftausdauer und Bewegungskoordination der Zunge bei MS-Patienten gegenüber der von Gesunden eingeschränkt ist und z.T. auch mit dem Schweregrad der Behinderung und der Krankheitsdauer korreliert (Murdoch et al. 1998; Hartelius und Lillvik 2003). Das in dieser Studie eingesetzte Messinstrument ermöglicht die exakte Erfassung der Kraftvariabilität des Zungenmuskels innerhalb verschiedener Kraftniveaus. Äquivalente Untersuchungen der Kraft und der Bewegungskoordination der Zunge gab es bei MS-Patienten bisher nicht.

Standunsicherheit und Ataxie sind weitere Symptome unter denen MS-Patienten häufig leiden. Zur Erfassung der Standstabilität verwendeten wir eine Forceplate (s. Methodenteil). Die so in den drei Versuchsteilen erhobenen Parameter wurden mit den Daten eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen. So sollte sichergestellt werden, dass die von uns verwendeten Methoden geeignet sind, Unterschiede zwischen an MS erkrankten Menschen gegenüber Gesunden darzustellen.

Ein weiteres Ziel der Studie war es, die von uns erhobenen Daten mit den, mittels DTI-MRT-Bildgebung dargestellten, Veränderungen des ZNS bei MS-Patienten als objektiven Marker für strukturelle Schädigung des zentralen Nervensystems zu korrelieren.

In vielen Studien wurde versucht eine Korrelation zwischen DTI-MRT Bildgebung und dem klinischen Status vom MS-Patienten darzustellen. Als Marker für den klinischen Befund der Patienten wurde hierbei meist der EDSS nach Kurtzke verwendet. Die erzielten Ergebnisse variierten, insgesamt waren die Korrelationen zum EDSS aber schwach (s. Kap.1.3).

Die Durchführung und auch die Auswertung von DTI-MRT Aufnahmen erfolgt weitgehend computergestützt und kann somit als objektive Messmethode angesehen werden. Die Erhebung des EDSS ist hingegen nicht 100% objektiv. In unserem Studiendesign wurde eine multimodal angelegte, Computer basierte Messbatterie eingesetzt, um objektive neurophysiologische Daten der untersuchten Patienten zu erheben und diese in Korrelation zu den im DTI-MRT erhobenen Daten und zum EDSS der Patienten zu setzen.

Konkret sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Können mit den von uns eingesetzten Verfahren signifikante Unterschiede der Sensomotorik und der Gleichgewichtskoordination von MS-Patienten gegenüber gesunden Probanden aufgezeigt werden?
- 2.) Besteht eine signifikante Korrelation zwischen den von uns erhobenen neurophysiologischen Parametern und dem EDSS als etabliertem, aber nicht vollständig objektivem und nicht quantitativem Instrument zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Erkrankung?
- 3.) Kann eine signifikante Korrelation zwischen der, anhand der FA in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung dargestellten Veränderung im Gehirn der MS-Patienten als objektivem Marker für die strukturelle Schädigung von Hirngewebe, und den von uns erhobenen neurophysiologischen Parametern dargestellt werden?
- 4.) Besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem EDSS und der mikrostrukturellen Schädigung des Gehirns von MS-Patienten erfasst über die FA in der DTI-MRT?

2 Material und Methoden

2.1 Die Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 33 Patienten mit nach den McDonald-Kriterien gesicherter MS teil. Die Teilnehmer wurden in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster rekrutiert. Die Patienten wurden über die Zielsetzung der Studie aufgeklärt und nahmen freiwillig teil. Von jedem Patienten wurde ein EDSS durch einen erfahrenen Neurologen erhoben. Bei jedem Patienten wurde eine MRT-Bildgebung des Schädels durchgeführt, welche maximal 14 Tage vor bzw. nach der neurophysiologischen Untersuchung stattfand. Aufgrund von mangelnder Qualität einiger Datensätze (Bewegungsartefakte, vorzeitiger Abbruch aufgrund von Klaustrophobie etc.) konnten nur von 28 Patienten die MRT-Ergebnisse für die Auswertung berücksichtigt werden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 38,8 Jahre (SD +/- 10,5 Jahre). 23 waren weiblich, 10 männlich. Der EDSS reichte von 1 bis 7,5 (Median 3,9, SD +/- 1,9). Neunzehn Patienten litten an einer MS vom schubförmig remittierenden oder teilremittierenden Typ, 10 an der sekundär chronischen Form und 4 an einer primär chronischen MS.

An der Studie nahmen bewusst sowohl Patienten teil, die aktuell eine schubförmige Verschlechterung der Erkrankung aufwiesen, als auch Patienten, die sich in einer stabilen Phase der Erkrankung befanden. Die meisten Patienten nahmen zum Untersuchungszeitpunkt Medikamente ein. Eine Übersicht der Patienten gibt **Tab. 9** des Anhangs. Ausschlusskriterien waren:

- 1.) Vorliegen anderer relevanter neurologischer Erkrankungen
- 2.) Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems mit relevanter Beeinträchtigung
- 3.) Stark beeinträchtigter Visus
- 4.) Ausgeprägte kognitive Defizite, welche ein Befolgen der Anweisungen unmöglich gemacht hätten.

Als Vergleichsgruppe wurden 23 Kontrollprobanden ohne neurologische Erkrankungen und regelmäßige Medikamenteneinnahme untersucht. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 38,4 Jahre (SD +/- 9,3 Jahre), 16 waren weiblich, 7 männlich. Eine Übersicht gibt **Tab. 10** des Anhangs.

2.2 Untersuchung des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs

Dieser Versuch wurde mit dem in der **Abb.2.1** dargestellten Gerät durchgeführt. Die zur Messung der Griff- und Hebekräfte eingesetzten Kraftsensoren (Nano-17 F/T Transducer, ATI Industrial Automation, North Carolina, USA) besaßen einen Durchmesser von 30 mm und waren in einem Abstand von 45 mm vertikal zueinander angeordnet. Die Sensoren waren mit 200-Korn Sandpapier abgedeckt, um ein sicheres Greifen zu ermöglichen. Die Abtastfrequenz betrug 400 Hz, die Auflösung 0.025 N. Ein oben auf dem Greifinstrument befestigter elektromagnetischer Sensor (Polhemus Fastrack, Vermont, USA) erfasste die Bewegungen in der X-,Y- und Z-Achse mit einer Auflösung von 0.75 mm. Die Orientierung des Greifinstruments (Neigung, Rotation, Drehung) wurde mit einer Auflösung von 0.025° detektiert. Die Abtastfrequenz betrug 120 Hz. Das Gesamtgewicht des Greifobjekts konnte durch Einsetzen verschiedener Module auf 250g oder 500g angepasst werden.

Die Probanden wuschen sich vor Beginn der Untersuchung gründlich mit Seife die Hände um eine Entfettung der Haut für einen optimalen Griff zu ermöglichen. Die Probanden saßen auf einem Stuhl mit etwa 10 cm Abstand zum Untersuchungstisch. Der Winkel im flektierten Ellbogengelenk beim Greifen des Geräts betrug ca. 90° . Die Probanden wurden aufgefordert, nach Ertönen des Startsignals das Gerät mit Daumen und Zeigefinger zu greifen und senkrecht bis auf eine Höhe von etwa 10 cm anzuheben. Eine auf dieser Höhe angebrachte Markierung diente den Probanden als Richtwert. Das Greifobjekt wurde folgend so ruhig wie möglich gehalten. Nach 30 Sekunden ertönte ein weiteres Signal, nach dem die Probanden das Gerät auf seiner ursprünglichen Position absetzten.

Insgesamt wurden vier Versuchsblöcke mit je 10 Versuchen, mit dem 250g und 500g schweren Objekt mit rechter und linker Hand, durchgeführt. Dabei war die Versuchsabfolge für alle Probanden gleich. Begonnen wurde mit dem leichteren Gewicht und der rechten Hand. Darauf folgten die Versuche mit dem 250g schweren Gewicht und der linken Hand. Dieselbe Versuchssequenz wurde danach mit dem 500g schweren Instrument durchgeführt. Vor Beginn der Messung demonstrierte der Experimentator die korrekte Durchführung der Versuche. Den Probanden war es erlaubt, Probeversuche durchzuführen.

Während des Versuchs achtete der Experimentator darauf, dass der Greifarm des Probanden nicht abgestützt wurde und die Probanden ausschließlich mit Daumen und Zeigefinger Kontakt mit dem Greifobjekt hatten.

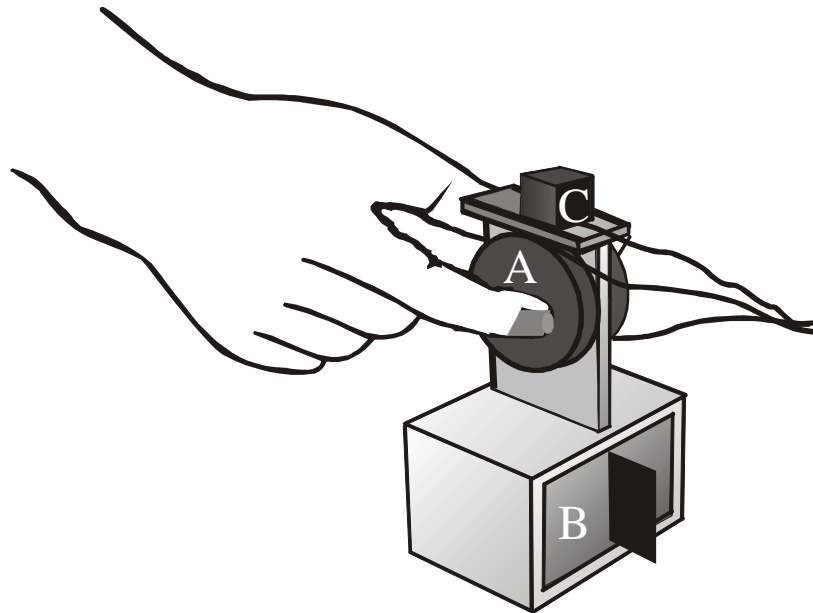


Abb.2.1 Greifgerät zur Erfassung der Greif- und Hebekräfte im 2-Finger-Präzisionsgriff; A: Kraftsensor, B: austauschbares Gewicht, C: Sensor zur Erfassung der Bewegung im Raum (Polhemus Fastrack, Vermont, USA)

2.3 Untersuchung der Zungenmotorik

Die Messung wurde mit dem in **Abb.2.3** dargestellten Instrument durchgeführt. Die Probanden saßen in einem Abstand von ca. 10 cm zum Untersuchungstisch. Das Messinstrument wurde so in seiner Höhe adaptiert, dass die Probanden bequem ihr Kinn auf einer entsprechenden Auflage ablegen konnten. Der Abstand von Kinnauflage zum Drucksensor betrug ca. 2 cm. Der Drucksensor hatte einen Durchmesser von 30 mm und war aus hygienischen Gründen mit einer dünnen Plastikkappe abgedeckt, die bei jedem Probanden ausgetauscht wurde. Die Probanden wurden so positioniert, dass sie freien Blick auf den Bildschirm hatten, der sich in einer Entfernung von etwa 60-70 cm zum Messinstrument befand. Auf der Stirn des Probanden und auf dem Messinstrument wurde jeweils ein elektromagnetischer Sensor (Polhemus Fastrak, Vermont, USA) befestigt. Dieser Sensor erfasste Bewegungen im Raum in der X-, Y- und Z-Achse mit einer Auflösung von 0,75 mm. Die Orientierung (Neigung, Rotation, Drehung) wurde mit einer Auflösung von $0,0025^\circ$ gemessen. Die Abtastfrequenz betrug 120 Hz. Sinn der Sensoren war es, bei der Auswertung der Daten eine Mitbewegung des Kopfes des Probanden und oder ein Verschieben des Messinstrumentes während der Messung detektieren bzw. ausschließen zu können.

Auf dem Bildschirm wurden dem Probanden vier Linien in horizontaler Ausrichtung präsentiert (s. **Abb.2.2**). Die unterste Linie konnte durch Druck mit der Zunge auf den Drucksensor angehoben werden. Aufgabe des Probanden war es, die „Drucksensorlinie“ auf

das Niveau der sich darüber befindenden statischen Linien anzuheben und möglichst konstant zu halten. Um die unterste der drei Linien zu erreichen, musste ein Druck von 0,25 N aufgebracht werden. Zum Erreichen der mittleren Linie wurde ein Druck von 0,5 N benötigt, zum Erreichen der obersten Linie ein Druck von 1,0 N.

Es wurden drei Versuchsblöcke mit jeweils 5 Versuchen durchgeführt. Begonnen wurde mit der Druckstärke 0,25 N. Darauf folgten die Versuchsblöcke mit 0,5 N und 1,0 N. Über ein akustisches Signal wurden die Versuche gestartet, ein weiteres Signal nach 30 Sekunden beendete den Versuch. Zwischen den Versuchen konnten die Probanden Pausen von maximal 30 Sekunden einlegen. Um eine korrekte Durchführung der Versuche zu gewährleisten, erfolgte vor Beginn der Messung eine genaue Instruktion durch den Experimentator. Vor Messbeginn konnten die Probanden Probeversuche durchführen.

Während der Versuche achtete der Experimentator darauf, dass die Probanden ausschließlich mit der Zunge Kontakt zum Drucksensor hatten. Die Probanden hatten während der Messung den Mund leicht geöffnet, um ein Einklemmen der Zunge zwischen Lippen oder Zähnen zu verhindern.

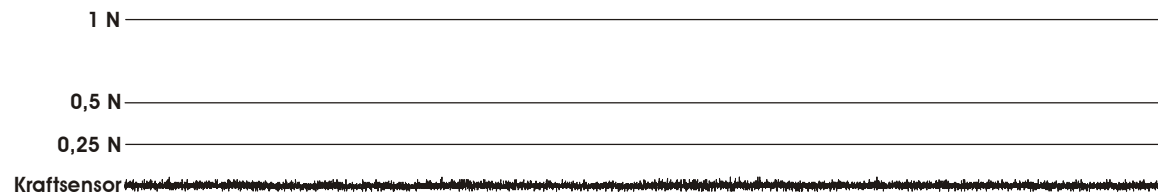


Abb.2.2 Schematische Darstellung des Bildschirminhalts vor Beginn eines Versuchs zur Messung der Koordination von Zungenkraft und Zungenbewegung

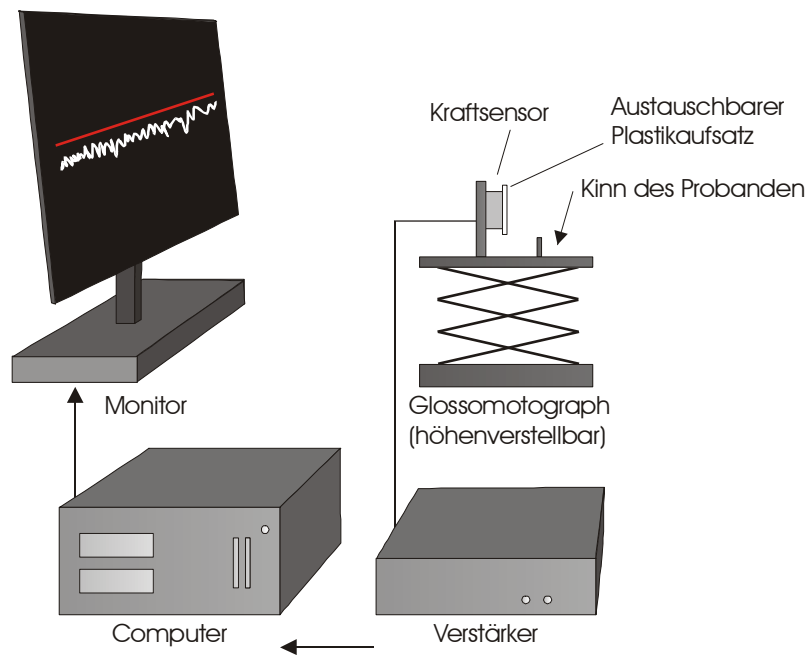


Abb.2.3 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Messung der Koordination von Zungenkraft und Zungenbewegung

2.4 Statische Posturografie

Die Messung wurde mit der in **Abb.2.4** dargestellten Forceplate (SATEL, Frankreich) durchgeführt. Die Forceplate hatte eine Größe von 48 cm mal 48 cm und eine Höhe von 6,5 cm. Die Forceplate stand ebenerdig austariert.

Die Probanden stellten sich für die Messung ohne Schuhe auf die Forceplate. Die Position der Füße wurde über Holzleisten Schuhgrößen adaptiert für alle Probanden identisch festgelegt. Nach Positionierung der Füße wurden die Holzleisten für die Messung wieder entfernt um ein Abstützen der Füße zu verhindern. Die Probanden wurden aufgefordert mit herabhängenden Armen so ruhig wie möglich zu stehen. Um ein visuelles Feedback zu verhindern, wurden die Probanden aufgefordert einen Punkt an einer gegenüberliegenden Wand zu fixieren. Die Probanden hatten so keinen Blick auf den Monitor des aufzeichnenden Computers.

Den Probanden wurde etwa 20 Sekunden Zeit gegeben eine sichere Standposition einzunehmen, dann wurde die Aufzeichnung begonnen. Es wurden insgesamt 6 Messungen mit einer Dauer von jeweils 25,6 Sekunden durchgeführt. Dabei wurden Start und Ende der Messung den Probanden durch den Experimentator mitgeteilt. Nach jedem Versuch wurde die Standposition der Probanden, wie zuvor beschrieben, neu eingestellt. Bei Bedarf konnten kurze Pausen von maximal einer Minute zwischen den Versuchen eingelegt werden, danach erfolgte jeweils eine Neupositionierung der Probanden auf der Forceplate.

Anschließend folgten 3 Messungen mit geschlossenen Augen, um eine bestehende Standataxie unter kompletter Ausschaltung des visuellen Systems messen zu können. Die Probanden wurden wie im Versuchsteil mit geöffneten Augen auf der Forceplate positioniert. Nach Erreichen einer stabilen Standposition wurden die Probanden durch den Experimentator aufgefordert, die Augen zu schließen. Es erfolgte nun die Posturografie über 25,6 Sekunden. Das Ende der Aufzeichnung wurde den Probanden durch den Experimentator mitgeteilt. Nach jedem Versuch erfolgte eine Neueinstellung der Standposition wie zuvor beschrieben. Wenn die Probanden nicht in der Lage waren, alle Versuche ohne Pause nacheinander durchzuführen, konnten kurze Pausen von maximal einer Minute eingelegt werden. Vor dem nächsten Versuch erfolgte dann jeweils eine Neupositionierung auf der Forceplate. Die räumliche Auflösung der Forceplate betrug 1024 Messpunkte, die Abtastfrequenz lag bei 40 Hz. Die Aufzeichnung erfolgte über den angeschlossenen Computer und einer entsprechenden Software (SATEL, Vers.8.5, Frankreich).

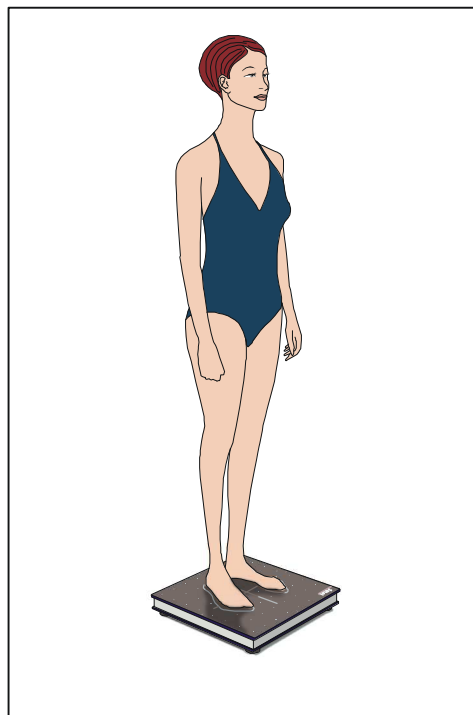


Abb.2.4 Schematische Darstellung des Probanden auf der Forceplate vor Beginn der Posturografie

2.5 Dynamische Posturografie

Die statische Posturografie ist in der Lage, die Standsicherheit der Probanden darzustellen und eine bestehende Standataxie mit unwillkürlicher Auslenkung des Körperschwerpunktes zu erfassen. Im folgenden Versuch wurde die Fähigkeit der Probanden getestet, gezielte, willkürliche Verlagerungen des Körperschwerpunktes durchzuführen.

Die Messung wurde mit der in Kap. 2.4 bereits beschriebenen Forceplate durchgeführt.

Für die Messung stellten sich die Probanden ohne Schuhe auf die Forceplate. Die Position der Füße wurde über Holzleisten für alle Probanden identisch festgelegt. Nach Positionierung der Füße wurden die Holzleisten für die Messung wieder entfernt, um ein Abstützen der Füße zu verhindern. Die Probanden standen frei, die Arme am Körper herabhängend. Auf einem gut einsehbaren Bildschirm in etwa 1 m Entfernung wurde den Probanden eine schematische Aufsicht auf die Forceplate dargestellt. Auf dieser wurden in Intervallen von 5 Sekunden einzelne bunte Kreise in fester Abfolge präsentiert. Aufgabe der Probanden war es, einen durch Verlagerung des Gewichts steuerbaren Cursor möglichst schnell in das Zentrum des Kreises zu manövrieren. Dabei durften die Füße nicht von der Forceplate abgehoben werden. Gelang es, den Cursor in den Kreis zu manövrieren, verschwand der Kreis und der nächste in der Sequenz folgende Kreis erschien. Konnte der Cursor nicht innerhalb von 5 Sekunden in den Kreis gesteuert werden, so verschwand der Kreis ebenfalls, und der nächste Kreis wurde eingeblendet. Insgesamt wurden so 24 Kreise in fester Abfolge präsentiert. Es wurden zwei Messungen durchgeführt.

Um eine korrekte Messung zu gewährleisten, erfolgte eine genaue Instruktion durch den Experimentator. Die Probanden konnten Probeversuche durchführen.

Wenn die Probanden während der Messung durch die Gleichgewichtsverlagerung die Füße von der Forceplate abhoben, wurde dieses durch den Computer detektiert und der Versuch neu gestartet.

2.6 Datenverarbeitung und Auswertung

2.6.1 Statische Phase des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs

Die Signale der Kraftsensoren wurden mit einer Abtastrate von 400 Hz, die des Positionssensors mit 120 Hz aufgezeichnet und anschließend in einer Auflösung von 12 Bit mit einer dafür geeigneten Software (SC/ZOOM, Abteilung für Physiologie, Umea Universität, Schweden) digitalisiert, gespeichert und analysiert.

In **Abb.2.5** sind Beispielkurven eines Datensatzes eines Patienten mit MS dargestellt. Gemessen wurde die Position des Messinstruments im Raum bzw. Abweichungen in der X-, Y- und Z-Achse dargestellt durch den Positionsindex, die Orientierung des Messinstruments im Raum, d.h. Neigung, Rotation und Drehung um die sagittale, longitudinale und transversale Achse, dargestellt durch den Orientierungsindex. Weiterhin wurden die durchschnittlich aufgebrachte Greifkraft in [N], sowie die Variabilität der Greifkraft als Koeffizient der Greifkraftvariabilität in [%] erfasst. Der Koeffizient der Greifkraftvariabilität wurde verwendet, um den Einfluss der Gesamtdruckkraft auf die Variabilität der Greifkraft zu kompensieren. Der Koeffizient der Greifkraftvariabilität errechnet sich nach der Formel (Standardabweichung/Mittelwert der Druckkraft * 100). Für beide Parameter wurde für die weitere statistische Auswertung der Mittelwert aus den 10 Versuchen jedes Versuchsblocks gebildet. Die Greifkraft und die Greifkraftvariabilität wurden für Daumen und Zeigefinger der jeweiligen Hand erfasst. Für die Auswertung wurden für eine bessere Übersichtlichkeit nur die Daten für den Daumen berücksichtigt. Die Kraftverhältnisse für Daumen und Zeigefinger waren nahezu identisch (Daten nicht gezeigt).

Der Positions- und Orientierungsindex ergibt sich aus einer Aufsummierung der Absolutwerte der Abweichungen (erste Ableitungen, d.h. Geschwindigkeiten, bzw. Winkelgeschwindigkeiten) der Position des Greifobjekts in der X-, Y- und Z-Achse (Positionsindex) bzw. der Absolutwerte von Neigung, Rotation und Drehung des Messinstruments (Orientierungsindex). Es wurden Absolutwerte verwendet, um falsch niedrige Werte der Gesamtamplituden durch negativ ausgerichtete Bewegungsvektoren zu verhindern. Das heißt, die Richtung der Bewegung und Veränderung der Orientierung des Manipulandums war für den Versuch nicht von Bedeutung. Die Mittelwerte der Indizes stellen demnach einen validen objektiven Wert für die Gesamtveränderungen (Geschwindigkeiten=Bewegungen) in der Position und Orientierung des Greifobjekts dar.

Ausgewertet wurde jeweils der Zeitraum der statischen Phase. Diese war definiert von Sekunde acht nach dem ersten Signalton bis Sekunde 30, dem Zeitpunkt des zweiten Signaltons. In dieser Phase war es Aufgabe der Patienten, das Greifobjekt so ruhig wie möglich zu halten. In der Startphase muss zunächst das entsprechende Kraftniveau zum Halten des Geräts aufgebaut werden und die Höhe von etwa 10 cm erreicht werden. Die hierbei auftretenden Veränderungen praktisch aller gemessenen Werte geben keine Auskunft über die Fähigkeit des Probanden das Greifobjekt über einen längeren Zeitraum ruhig und mit konstanter Griffstärke zu halten, weshalb die ersten Sekunden des Versuchs nicht mit in die Auswertung einbezogen wurden.

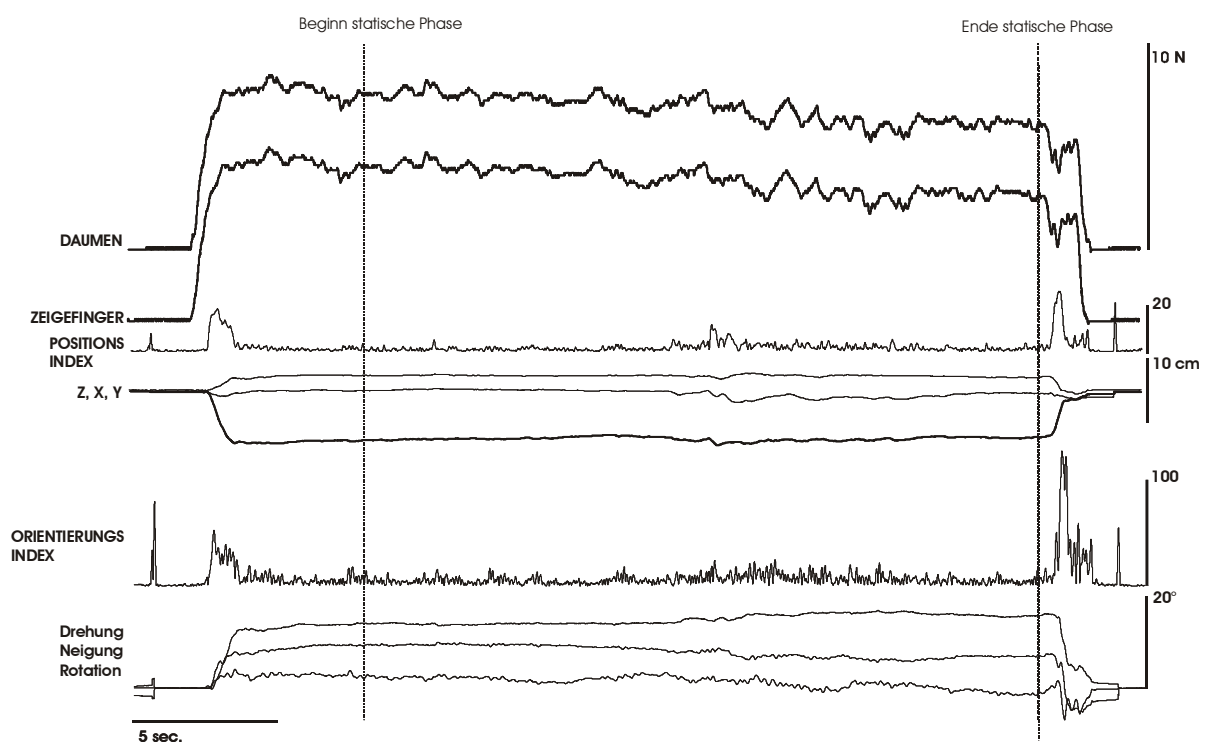


Abb.2.5 Darstellung der Greifkräfte, des Positionsindex (X, Y-, Z-Achse) und des Orientierungsindex (Drehung, Neigung, Rotation) eines Patienten mit MS während eines Halteversuchs im Zwei-Finger-Präzisionsgriff mit dem 250g Gewicht über 30 Sekunden

2.6.2 Messung von Zungenkraft und Koordination

Das Signal des Kraftsensors wurde mit einer Abtastrate von 400 Hz, die der Positionssensoren mit 120 Hz aufgezeichnet und anschließend in einer Auflösung von 12 Bit mit einer dafür geeigneten Software (SC/ZOOM, Abteilung für Physiologie, Umea Universität, Schweden) digitalisiert, gespeichert und analysiert.

Abbildung 2.6A zeigt eine typische Verlaufskurve eines MS-Patienten während eines Versuchs mit der Vorgabe, möglichst konstant einen Druck von 0,25 [N] auszuüben. Eine entsprechende Kurve eines gesunden Kontrollprobanden ist in Abbildung 2.6B dargestellt.

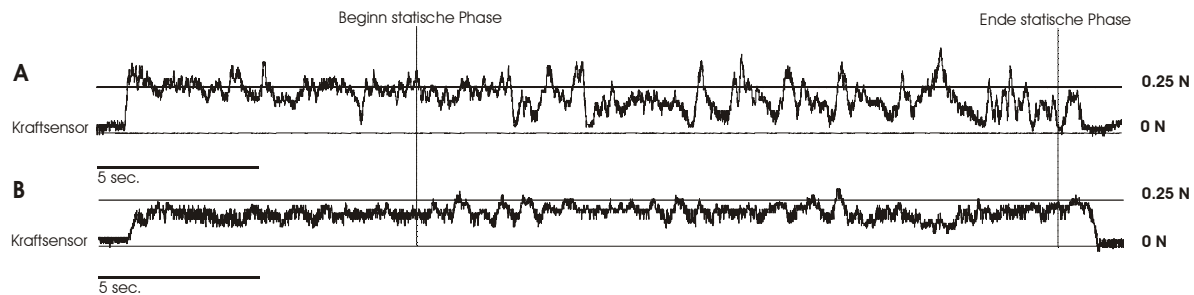


Abb. 2.6 Verlaufskurven des Zungendrucks bei einem Patienten mit MS (A) und eines gesunden Kontrollprobanden (B) während eines Versuchs mit angezieltem Druck von 0,25 [N] über 30 Sekunden Dauer

In den Abbildungen nicht dargestellt sind die Verlaufskurven der Positionssensoren. Diese dienen lediglich zum Nachweis, dass der Kopf des Probanden und das Messinstrument während der Versuche nicht bewegt wurden. Während der Versuche konnten bei keinem der Probanden signifikante Bewegungen des Kopfes oder des Messinstruments aufgezeichnet werden (Daten nicht gezeigt).

Gemessen wurden die Variabilität der Druckkraft der Zunge als Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%], die durchschnittlich ausgeübte Druckkraft [N] und die Kontaktzeit der Zunge zum Drucksensor [s] während der statischen Phase des Versuchs. Als statische Phase definierten wir einen 20 Sekunden andauernden Zeitraum von Sekunde 10 nach dem ersten Signalton bis zum zweiten akustischen Signal bei Sekunde 30. Während der ersten Sekunden des Versuchs kommt es bis zum Aufbau der angezielten Druckkraft zu ausgeprägten Schwankungen der Druckkraft, welche nicht mit in die Messung einfließen sollten. Daher gingen erst die Daten ab der zehnten Sekunde in die statistische Auswertung ein.

2.6.3 Statische Posturografie

Die Daten wurden mittels einer dafür geeigneten Software (Satel, Vers. 8.50, Frankreich) erfasst, verarbeitet und gespeichert. Gemessen wurde die Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Ruheposition, die s.g. „center of pressure mobility“ (CoP-Mobility), in der X- und Y-Achse. Die Gesamtauslenkung in beiden Achsen wurde in mm erfasst (Gesamtlänge). Zudem wurde die elliptische Fläche in mm², die 95% aller von der Auslenkung erreichten Punkte beinhaltet berechnet (Gesamtfläche). Schließlich wurde die

Geschwindigkeit der Auslenkung aus der Ruheposition in mm/s errechnet (Auslenkungsgeschwindigkeit). Die unwillkürliche Verlagerung des Körperschwerpunktes bei einem Patienten mit MS während eines Versuchs von 25,6 Sekunden Dauer im Vergleich zu einem gesunden Kontrollprobanden ist in **Abb. 2.7** dargestellt.

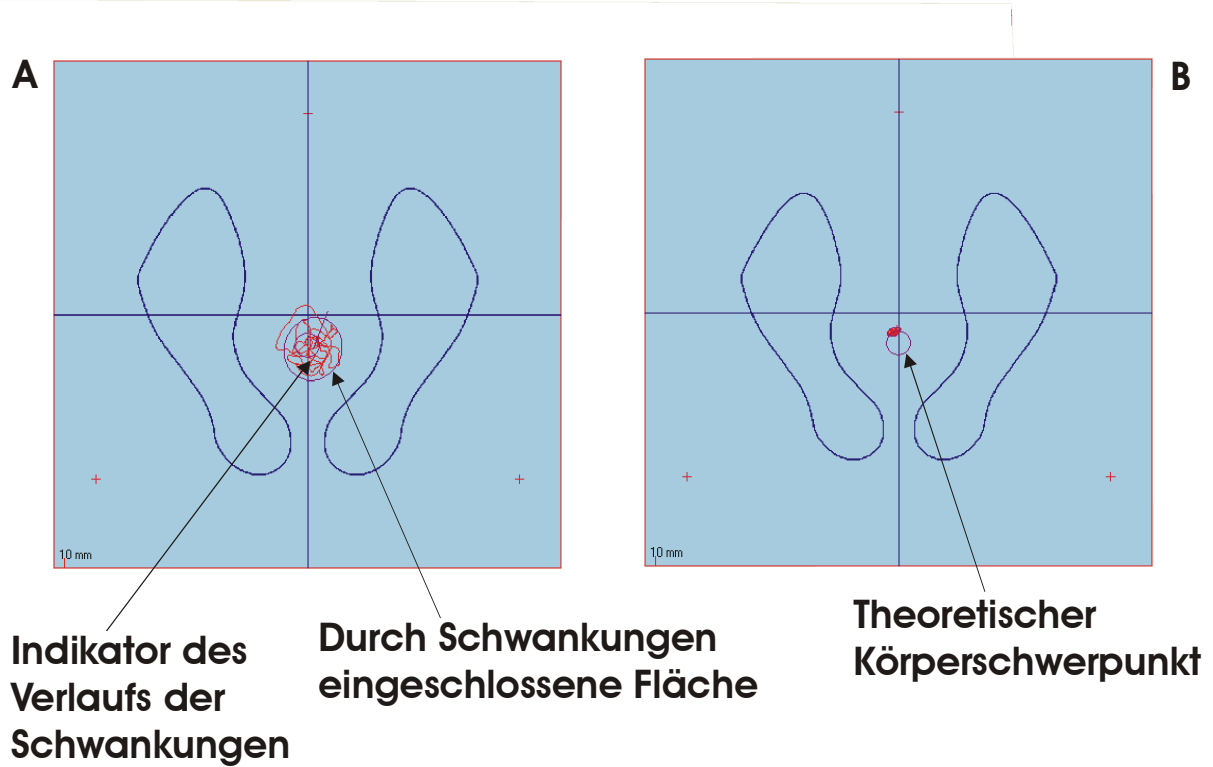


Abb.2.7 Grafische Darstellung der statischen Posturografie eines MS-Patienten (A) und einer gesunden Kontrollperson (B)

2.6.4 Dynamische Posturografie

Die Aufzeichnung, Auswertung und Speicherung der Daten erfolgte mittels einer geeigneten Software (SATEL Vers. 8.5, Frankreich). Gemessen wurden die Gesamtzahl der erreichten Zielobjekte und die hierfür benötigte Zeit in Sekunden. Abbildung 2.8 zeigt beispielhaft den für die Probanden einsehbaren Bildschirminhalt während einer dynamischen Posturografie.

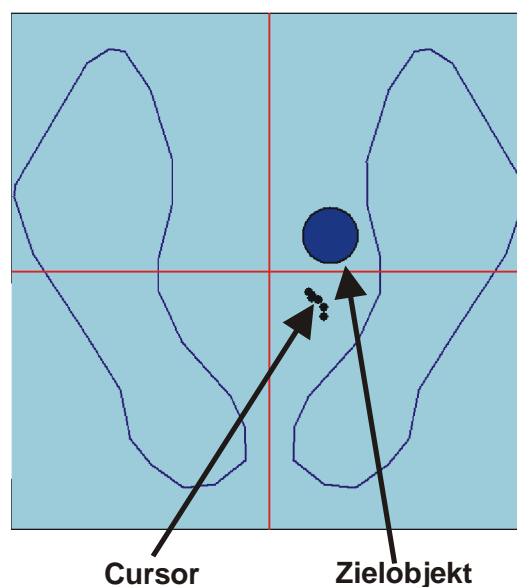


Abb. 2.8 Darstellung des Bildschirminhalts bei der Durchführung einer dynamischen Posturografie

2.7 Durchführung des MRT und Datenverarbeitung

Von 28 der teilnehmenden Patienten konnten die Schädel-MRTs mit diffusions-gewichteten Sequenzen (DTI) zur Auswertung herangezogen werden. Bei den verbliebenen 5 Patienten waren die Bilder aufgrund von Bewegungsartefakten nicht suffizient auswertbar. Verwendet wurde ein 3-Tesla-MR-Ganzkörper-Tomograph (Gyrosan Intera T 3.0, Philips, Best, Holland). Die genutzten Gradienten hatten einen maximalen Gradientenanstieg von 30 mT/m und eine Anstiegsrate von 150mT/m/ms. Die Daten wurden mit einer „multi-slice“-Technik erfasst. Es wurden 72 axiale Schichten mit je 1,8 mm Dicke erfasst. Die Größe der Voxel betrug 1,8x1,81x1,8 mm und 0,9x0,9x1,8 mm nach Rekonstruktion (rechts-links/anterior-

posterior/inferior-superior Ausrichtung). Die einzelnen Schichten wurden mit einer „single-shot“-IR-EPI-technik mittels Halb-Fourier-technik gemessen. TR/TE/TI betragen 10 Sek./90 ms/2,4 Sek.. Die Fettsuppression erfolgte mittels eines frequenz-selektiven Inversionsimpulses nach individuellem Schnellabgleich. Die Erfassung der Diffusionswichtung erfolgte mittels 2 b Faktoren (0 s/mm² und 1000 s/mm²) in 6 Ausrichtungen. Die selektive Mittelung der Signale erfolgte mit 1000s/mm². Die totale Messzeit betrug ca. 11 Minuten.

Für die Auswertung wurden die Daten vom Philips DICOM-Format in das SPM2 kompatible ANALYZE-Format konvertiert. Es erfolgte eine Glättung („smoothing“) der Daten mittels eines 4 mm-Kerns. Die Daten wurden mittels einer mehrfach validierten Software (phil-dcm2spm) prozessiert. Hiermit ist es möglich, hochaufgelöste „Voxel-für-Voxelanalysen“ der diffusionsgewichteten Bilder vorzunehmen. Die verwendete Clustergröße betrug 10 Voxel. Es wurden einfache lineare Regressionen gerechnet. Zur grafischen Darstellung wurden T1-gewichtete normierte „Standartgehirne“ verwendet. Für weitere Details wird auf die Originalarbeit verwiesen (Deppe et al. 2007).

2.8 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Vers. 14.0© durchgeführt. Angewendet wurden der Wilcoxon-Test und der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrische Tests für den Vergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Für die Korrelation der neurophysiologischen Daten der Patienten zum EDSS und zur FA im MRT wurde der Test nach Pearson verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs

3.1.1 Zwei-Finger-Präzisionsgriff der rechten Hand von Patienten und Kontrollprobanden (250g schweres Greifobjekt)

An dem Versuchsteil mit dem leichteren Gewicht von 250g und Verwendung der rechten Hand nahmen 27 Patienten und 23 gesunde Kontrollprobanden teil.

Die Mittelwerte der durchschnittlich in der statischen Phase aufgebrauchten Greifkräfte waren bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen, ein signifikanter Unterschied konnte aber nicht nachgewiesen werden (3,4 [N], SD \pm 1,6, SEM 0,3 vs. 4,2 [N], SD \pm 2,0, SEM 0,4) (**Abb. 3.1 A**).

Die Schwankung der Griffkräfte während der statischen Phase, ausgedrückt durch den Koeffizienten der Greifkraftvariabilität, war in der Gruppe der untersuchten Patienten signifikant größer als in der Kontrollgruppe (5,2 [%], SD \pm 2,4, SEM 0,43 vs. 3,6 [%], SD 1,4, SEM 0,3, $p < 0,006$) (**Abb. 3.1 B**).

Der Vergleich der Mittelwerte des Positionsindex ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (1,0, SD \pm 0,43, SEM 0,08 vs. 0,8, SD \pm 0,2, SEM 0,04, $p < 0,02$) (**Abb. 3.1 C**).

Auch die Mittelwerte des Orientierungsindex zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (4,5, SD \pm 2,3, SEM 0,43 vs. 2,7, SD \pm 1,0, SEM 0,2, $p < 0,001$) (**Abb. 3.1 D**).

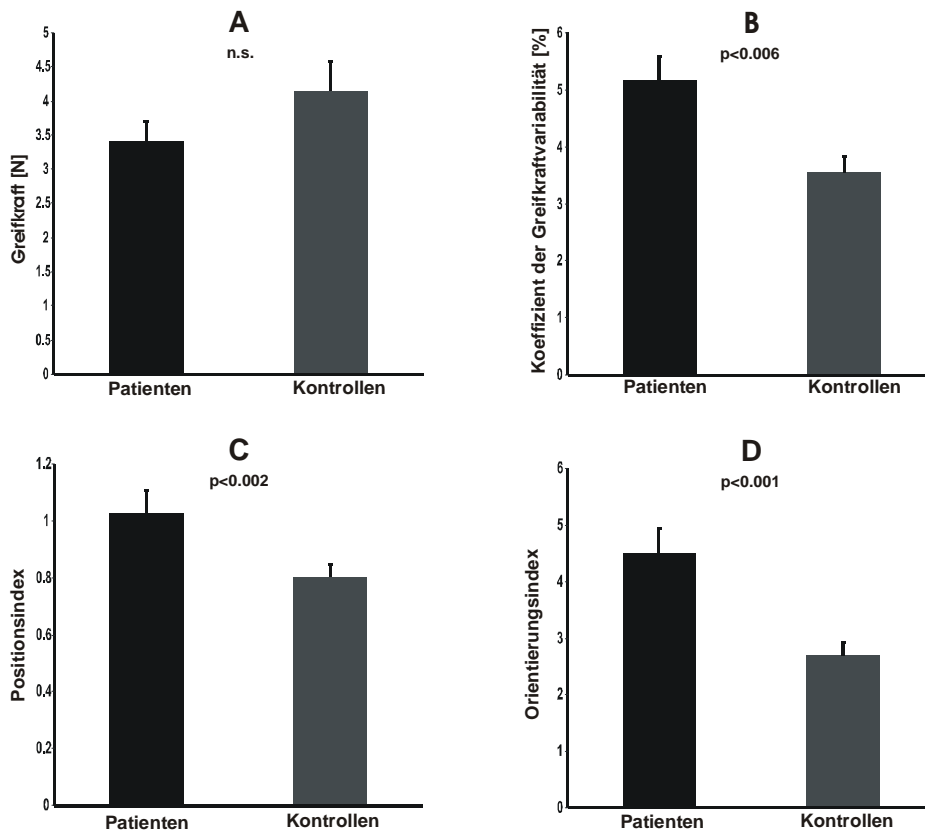


Abb. 3.1 Versuch mit der rechten Hand und dem 250 Gramm schweren Greifobjekt; Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen Greifkraft (A), der Greifkraftvariabilität (B), des Positionsindex (C) und des Orientierungsindex (D) im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden; als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.1.2 Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der rechten Hand in Korrelation mit dem EDSS (250g schweres Greifobjekt)

Die Korrelation der durchschnittlich aufgewendeten Greifkraft während der statischen Versuchsphase zum EDSS zeigte keine Signifikanz, jedoch einen Trend zu höheren Griffkräften mit höherem EDSS ($r=0,07$, $p<0,74$).

Die Greifkraftvariabilität korrelierte signifikant mit dem EDSS der Patienten ($r=0,41$, $p<0,04$) (**Abb. 3.2**).

Die Werte des Positionsindex ($r=0,26$, $p<0,19$) und des Orientierungsindex ($r=0,32$, $p<0,1$) korrelierten nicht signifikant zum EDSS.

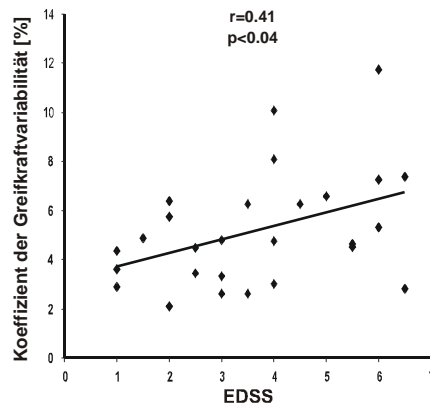


Abb. 3.2 Versuch mit der rechten Hand und einem Gewicht des Greifinstruments von 250 Gramm; Korrelation der Greifkraftvariabilität mit dem EDSS

3.1.3 Zwei-Finger-Präzisionsgriff der rechten Hand von Patienten und Kontrollprobanden (500g schweres Greifobjekt)

An diesem Versuchsteil nahmen 27 Patienten und 23 Kontrollpersonen teil. Die Mittelwerte der durchschnittlich aufgebrachten Greifkraft während der statischen Phase war bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht (5,2 [N], SD+/-1,7, SEM 0,3 vs. 5,8 [N], SD+/- 2,5, SEM 0,5, $p<0,46$) (**Abb. 3.3 A**).

Die Variabilität der Greifkraft bei den Patienten gegenüber den Kontrollprobanden erhöht, ein signifikantes Niveau wurde jedoch nicht erreicht (4,7 [%], SD+/-1,9, SEM 0,37 vs. 3,7 [%], SD+/- 1,6, SEM 0,34, $p<0,08$) (**Abb. 3.3 B**).

Die Mittelwerte des Positionsindex zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (1,1, SD+/- 0,36, SEM 0,07 vs. 0,86, SD+/- 0,27, SEM 0,6; $p<0,02$) (**Abb. 3.3 C**).

Auch die Mittelwerte des Orientierungsindex zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (4,9, SD+/- 2,1, SEM 0,39 vs. 3,3, SD+/- 1,3, SEM 0,26; $p<0,001$) (**Abb. 3.3 D**).

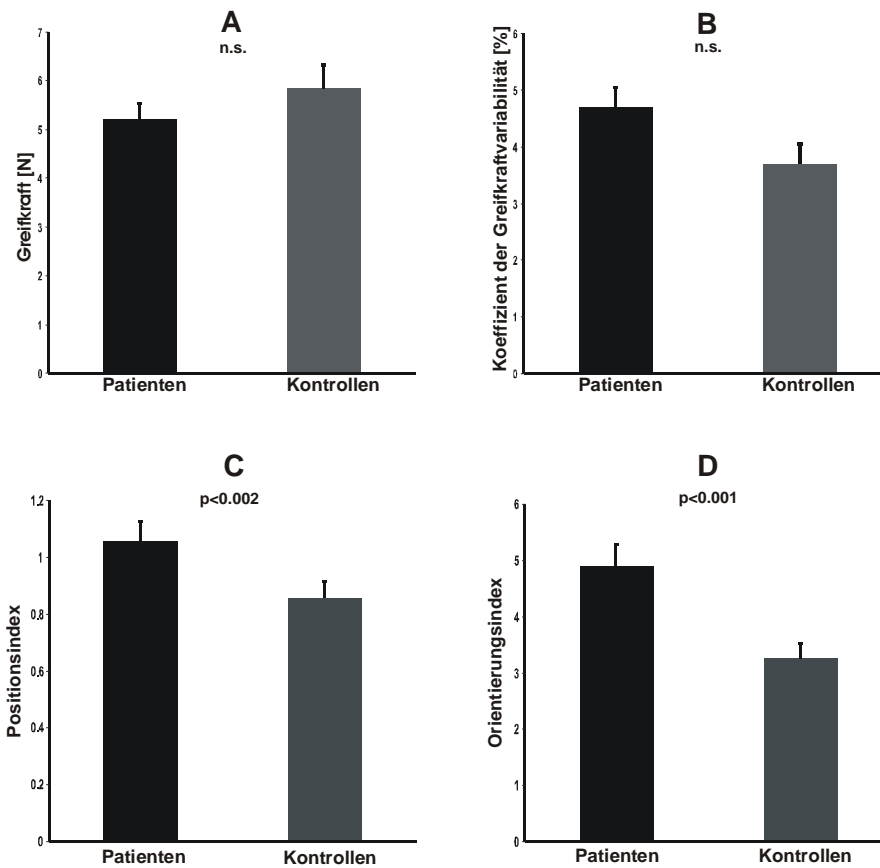


Abb. 3.3 Versuch mit der rechten Hand und einem Gewicht des Greifinstruments von 500 Gramm; Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen Greifkraft (A), der Greifkraftvariabilität (B), des Positionsindex (C) und des Orientierungsindex (D) der Patienten und Kontrollprobanden; als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.1.4 Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der rechten Hand in Korrelation mit dem EDSS (500g schweres Greifobjekt)

Die Korrelation der durchschnittlich aufgebrauchten Greifkraft während der statischen Phase ergab keine signifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,18$, $p<0,4$). Die Greifkraftvariabilität korrelierte ebenfalls nicht signifikant zum EDSS ($r=0,33$, $p<0,1$).

Der Positionsindex ($r=0,3$, $p<0,14$) korrelierte nicht zum EDSS. Der Orientierungsindex ($r=0,4$, $p<0,04$) (**Abb. 3.4**) zeigte eine moderate Korrelation zum EDSS.

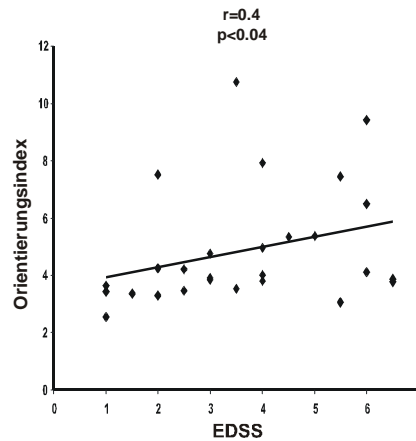


Abb. 3.4 Versuch mit der rechten Hand und einem Gewicht des Greifinstruments von 500 Gramm; Korrelation des Orientierungsindex mit dem EDSS

3.1.5 Zwei-Finger-Präzisionsgriff der linken Hand von Patienten und Kontrollprobanden (250g schweres Greifobjekt)

An diesem Versuchsteil nahmen 23 Patienten und 23 Kontrollprobanden teil. Die Mittelwerte der durchschnittlich aufgebrauchten Greifkraft war bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (3,6 [N], SD+/- 1,4, SEM 0,29 vs. 4,4 [N], SD+/- 2,3, SEM 0,47, $p < 0,37$) (**Abb. 3.5 A**).

Die Greifkraftvariabilität während der statischen Phase war bei den Patienten nicht signifikant höher als bei den Kontrollpersonen, ein Trend hin zu einer erhöhten Variabilität der Greifkraft bei den Patienten war aber nachzuweisen (5,5 [%], SD+/-2,9, SEM 0,6 vs. 4,1 [%], SD+/- 1,56, SEM 0,32; $p < 0,07$) (**Abb. 3.5 B**).

Die Werte des Positionsindex waren in der Gruppe der Patienten signifikant höher als in der Gruppe der Kontrollprobanden (1,3, SD+/-0,37, SEM 0,08 vs. 1,1, SD+/- 0,26, SEM 0,06; $p < 0,02$) (**Abb. 3.5 C**).

Auch der Orientierungsindex war bei den Patienten gegenüber den Kontrollprobanden signifikant höher (6,1, SD+/- 4,1, SEM 0,85 vs. 3,5, SD+/- 1,35, SEM 0,28; $p < 0,001$) (**Abb. 3.5 D**).

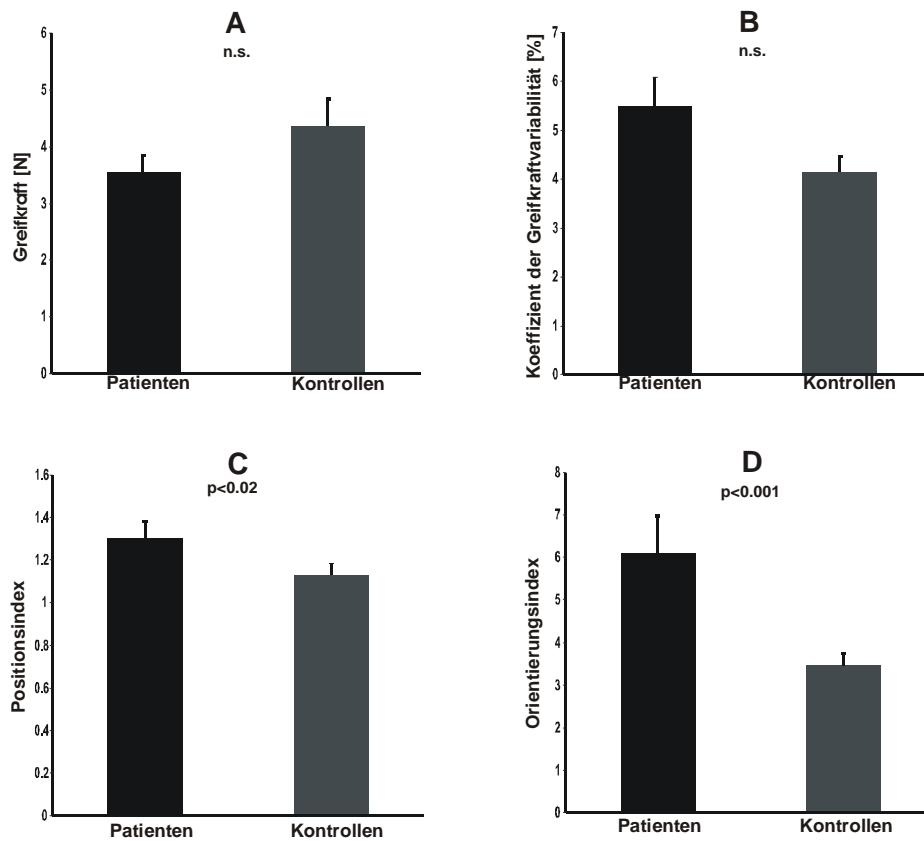


Abb. 3.5 Versuch mit der linken Hand und einem Gewicht des Greifinstruments von 250 Gramm; Darstellung der Mittelwerte der durchschnittlichen Greifkraft (A), der Greifkraftvariabilität (B), des Positionsindex (C) und des Orientierungsindex (D); als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.1.6 Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der linken Hand in Korrelation mit dem EDSS (250g schweres Greifobjekt)

Die Korrelation der durchschnittlichen Greifkraft mit dem EDSS war nicht signifikant ($r=-0,18$, $p<0,18$). Die Betrachtung der Greifkraftvariabilität in Korrelation zum EDSS zeigte ebenfalls keine Signifikanz ($r=0,29$, $p<0,18$). Die Korrelation von Positionsindex ($r=0,55$, $p<0,006$) (Abb. 3.6 A) und des Orientierungsindex ($r=0,53$, $p<0,009$) (Abb. 3.6 B) korrelierten signifikant mit dem EDSS.

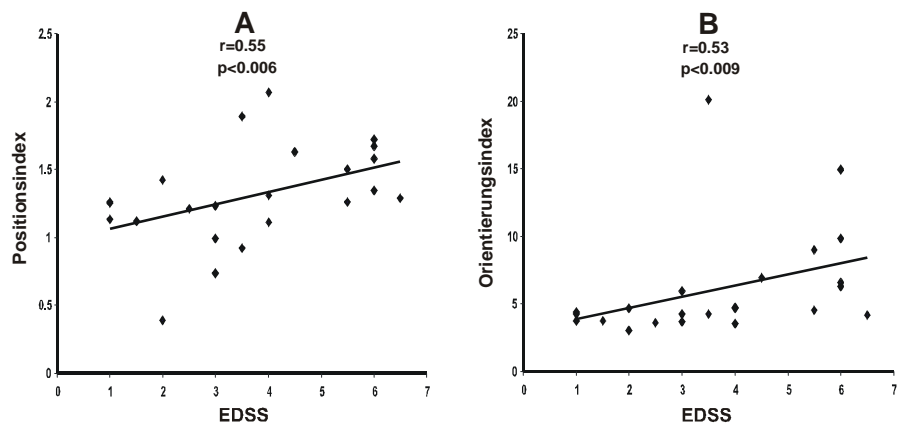


Abb. 3.6 Versuch mit der linken Hand und einem Gewicht des Greifinstruments von 250 Gramm; Korrelation des Positionindex (A) und des Orientierungsindex (B) mit dem EDSS

3.1.7 Zwei-Finger-Präzisionsgriff der linken Hand von Patienten und Kontrollprobanden (500g schweres Greifobjekt)

An diesem Versuchsteil nahmen 23 Patienten und 23 Kontrollprobanden teil. Beim Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen Greifkraft zeigte sich eine tendenziell niedrigere Greifkraft der Patienten, ein signifikanter Unterschied bestand aber nicht (5,5 [N], SD+/- 1,7, SEM 0,36 vs. 6,0 [N], SD+/-3,0, SEM 0,64, $p<0,93$) (**Abb. 3.7 A**).

Die Mittelwerte der Greifkraftvariabilität waren in der Gruppe der Patienten signifikant größer als bei den Kontrollprobanden (5,5 [%], SD+/-2,8, SEM 0,58 vs. 3,9 [%], SD+/-1,3, SEM 0,27; $p<0,04$) (**Abb. 3.7 B**).

Die Mittelwerte des Positionindex (1,4, SD+/- 0,5, SEM 0,11 vs. 1,2, SD+/- 0,3, SEM 0,07; $p<0,03$) (**Abb. 3.7 C**) und Orientierungsindex (7,9, SD+/- 7,1, SEM 1,48 vs. 4,2, SD+/- 1,5, SEM 0,31; $p<0,001$) (**Abb. 3.7 D**) waren in der Gruppe der Patienten ebenfalls signifikant größer als in der Kontrollgruppe.

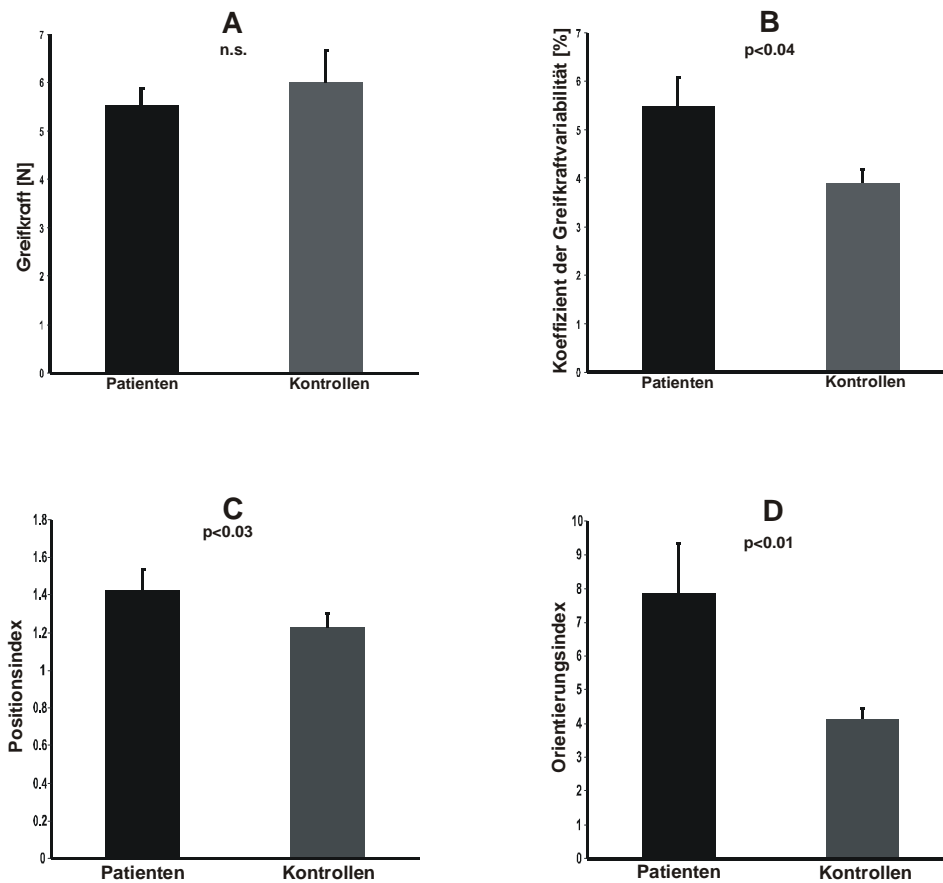


Abb. 3.7 Versuch mit der linken Hand und einem Gewicht des Greifinstruments von 500 Gramm; Vergleich der Mittelwerte der durchschnittlichen Greifkraft (A), der Greifkraftvariabilität (B), des Positionsindex (C) und des Orientierungsindex (D) zwischen Patienten und Kontrollprobanden; als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.1.8 Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der linken Hand in Korrelation mit dem EDSS (500g schweres Greifobjekt)

Die Korrelation der durchschnittlichen Greifkraft der Patienten mit dem EDSS ergab keine signifikante Korrelation ($r=-0,17$, $p<0,43$). Die Korrelation der Greifkraftvariabilität mit dem EDSS ergab hingegen eine signifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,66$, $p<0,007$) (**Abb. 3.8 A**). Die Korrelation des Positionsindex zum EDSS war ebenfalls signifikant ($r=0,47$, $p<0,03$) (**Abb. 3.8 B**). Auch zwischen dem Orientierungsindex und dem EDSS bestand eine signifikante Korrelation ($r=0,6$, $p<0,02$) (**Abb. 3.8 C**).

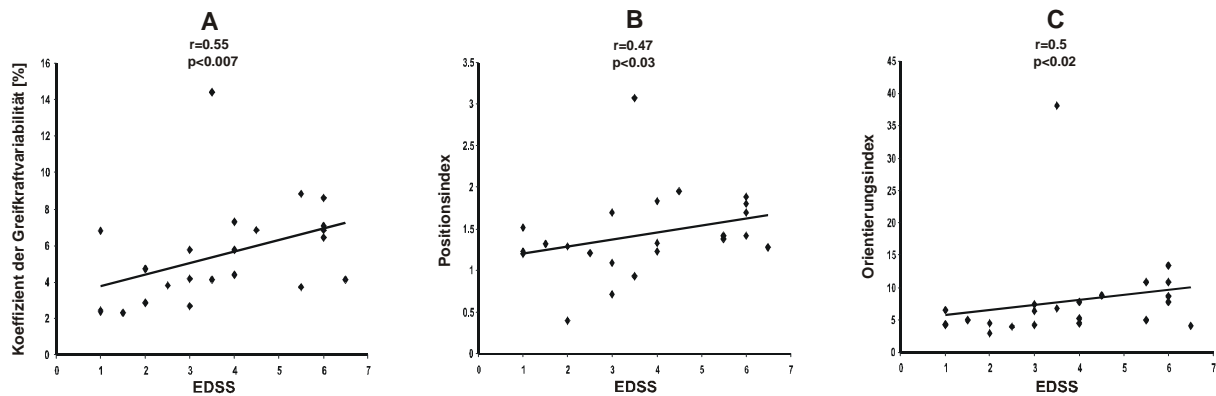


Abb. 3.8 Versuch mit der linken Hand und dem 500g schweren Greifinstrument; Korrelation der Greifkraftvariabilität (A), des Positionsindex (B) und des Orientierungsindex (C) mit dem EDSS

3.2 Auswertung der Zungenmotorik von Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden

Am ersten Versuchsblock, bei dem die Probanden aufgefordert wurden, in 5 Versuchen über jeweils 20 Sekunden einen möglichst konstanten Druck von 0,25 Newton aufzubringen, nahmen 33 Patienten und 23 gesunde Kontrollprobanden teil.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Druckkraftvariabilität (51,3 [%], SD+/-31,9, SEM 5,5 vs. 37,1 [%]; SD+/- 14,6, SEM 3,1), jedoch ein Trend hin zu höherer Variabilität der Druckkraft bei den Patienten (**Abb. 3.9 B**).

Die Mittelwerte der durchschnittlich von den Probanden aufgebrachten Druckkraft (0,16 [N], SD+/- 0,06, SEM 0,01 vs. 0,17 [N], SD+/- 0,03, SEM 0,006) zeigten, ebenso wie die Mittelwerte der Kontaktzeit zum Kraftsensor (14,7 [s], SD+/- 4,4, SEM 0,8 vs. 17,1 [s], SD+/- 2,5, SEM 0,5), keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden (**Abb. 3.9 A+C**).

Am Versuch mit einer Zieldruckkraft von 0,5 [N] nahmen 33 Patienten und 23 Kontrollprobanden teil. Die Mittelwerte des Koeffizienten der Druckkraftvariabilität (35,5 [%], SD+/- 18,7, SEM 3,2 vs. 24,7 [%], SD+/- 7,1, SEM 1,5; $p<0,04$) (**Abb. 3.9 D**) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Mittelwerte der durchschnittlich aufgebrachten Druckkraft (0,36 [N], SD+/-0,08, SEM 0,01 vs. 0,41 [N], SD+/- 0,04, SEM 0,008; $p<0,02$) und die Kontaktzeit zum Sensor (18,8 [s], SD+/- 2,0, SEM 0,3 vs. 19,9 [s], SD+/-0,2, SEM 0,04; $p<0,04$) zeigten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (**Abb. 3.9 A+C**).

Am letzten Versuchsblock mit einer Zieldruckkraft von einem Newton nahmen 31 Patienten und 23 Kontrollprobanden teil. Die Mittelwerte der Druckkraftvariabilität zeigten einen

signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden (27,8 %, SD+/- 16,5, SEM 2,9 vs. 18,7 %, SD+/- 4,7, SEM 1,1; $p < 0,02$) (Abb. 3.9 H). Die Mittelwerte der durchschnittlichen Druckkraft (0,74 [N], SD+/-0,17, SEM 0,03 vs. 0,83[N], SD+/-0,06, SEM 0,01; $p < 0,03$) zeigten ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abb. 3.9 G). Die Mittelwerte der absoluten Kontaktzeit zum Sensor (19,5 [s], SD+/-1,4, SEM 0,25 vs. 20 [s], SD+/-0,05, SEM 0,01) ergaben eine Tendenz zu längerer Sensorkontaktzeit bei den gesunden gegenüber den erkrankten Probanden, jedoch erreichte dieser Unterschied kein signifikantes Niveau (Abb. 3.9 I).

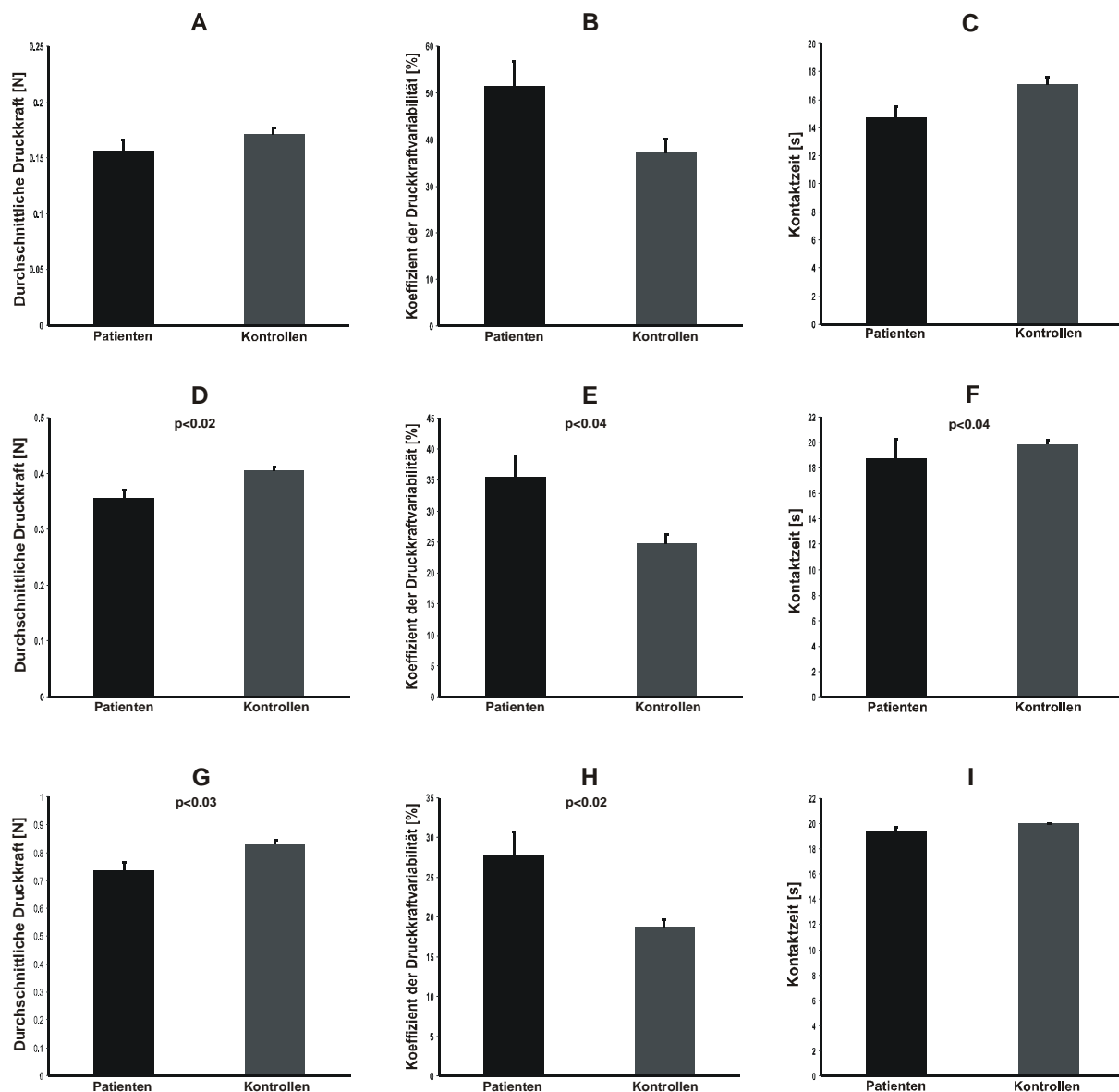


Abb. 3.9 Vergleich der durchschnittlichen Druckkraft [N], der Druckkraftvariabilität [%] und der Kontaktzeit zum Sensor [s] zwischen Patienten und gesunden Probanden für die Versuchsblöcke mit einem Zieldruck von 0,25 [N] (A-C); 0,5 [N] (D-F) und 1 [N] (G-I); als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.3 Korrelation der Zungenmotorik mit dem EDSS

Bei Betrachtung der Daten aus dem Versuchsblock mit einem vorgegebenen Kraftniveau von 0,25 [N] im Vergleich zum EDSS der Patienten zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Koeffizienten der Druckkraftvariabilität und dem EDSS ($r=0,24$, $p<0,19$). Zwischen der durchschnittlich aufgebrauchten Druckkraft während des Versuchs und dem EDSS bestand keine Korrelation ($r=0,04$, $p<0,82$). Auch für die absolute Kontaktzeit zum Kraftsensor konnte keine signifikante Korrelation zum EDSS hergestellt werden ($r=-0,14$, $p<0,45$). Im Versuchsblock mit einer Zieldruckkraft von 0,5 [N] bestand eine Korrelation zwischen dem Koeffizienten der Druckkraftvariabilität und dem EDSS ($r=0,36$, $p<0,04$) (**Abb. 3.10**). Zwischen der durchschnittlichen Druckkraft ($r=-0,3$, $p<0,09$) und der absoluten Kontaktzeit zum Kraftsensor ($r=0,27$, $p<0,13$) konnte keine Korrelation zum EDSS hergestellt werden.

In der Versuchsreihe mit einer Zieldruckkraft von einem Newton bestand keine Korrelation zwischen dem Koeffizienten der Druckkraftvariabilität und dem EDSS ($r=0,27$, $p<0,15$). Auch zwischen der durchschnittlich aufgebrauchten Druckkraft ($r=-0,27$, $p<0,17$) und der absoluten Sensorkontaktzeit ($r=-0,15$, $p<0,42$) zum EDSS bestanden keine signifikanten Korrelationen.

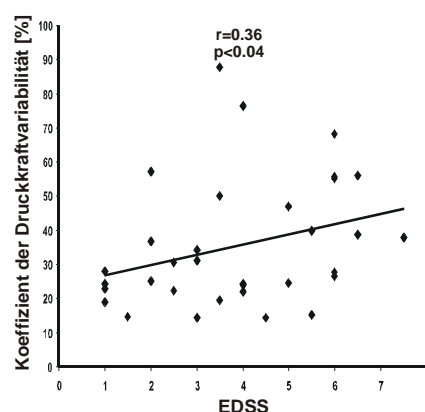


Abb. 3.10 Korrelation zwischen den Mittelwerten des Koeffizienten der Druckkraftvariabilität und dem EDSS des Versuchsbocks mit 0,5 [N]

3.4 Auswertung der statischen Posturografie

3.4.1 Auswertung der statischen Posturografie mit visueller Kontrolle bei Patienten und Kontrollprobanden

An dem Versuchsblock, bei dem die Posturografie mit geöffneten Augen durchgeführt wurde, nahmen 29 Patienten und 23 gesunde Kontrollpersonen teil.

Im Vergleich der Mittelwerte der Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition gemessen in mm (Gesamtlänge) zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (454,1 mm, SD+/-273,1, SEM 49,9 vs. 198,1 mm, SD+/-53,5, SEM 11,2; $p < 0,001$) (**Abb. 3.11 A**). Auch die Betrachtung der Mittelwerte der durchschnittlich von der Auslenkung des Körperschwerpunktes eingeschlossenen Fläche gemessen in mm² (Gesamtfläche) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (561,4 mm², SD+/- 570,2, SEM 104,1 vs. 126,4 mm², SD +/- 63,4, SEM 13,2, $p < 0,001$) (**Abb. 3.11 B**).

Die Mittelwerte der Geschwindigkeit der Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition gemessen in mm/s (Auslenkungsgeschwindigkeit) zeigte eine signifikant höhere Auslenkungsgeschwindigkeit der Patienten gegenüber den gesunden Kontrollpersonen (15,8 mm/s, SD+/-9,5, SEM 1,7 vs. 6,8 mm/s, SD+/- 1,8, SEM 0,4, $p < 0,001$) (**Abb. 3.11 C**).

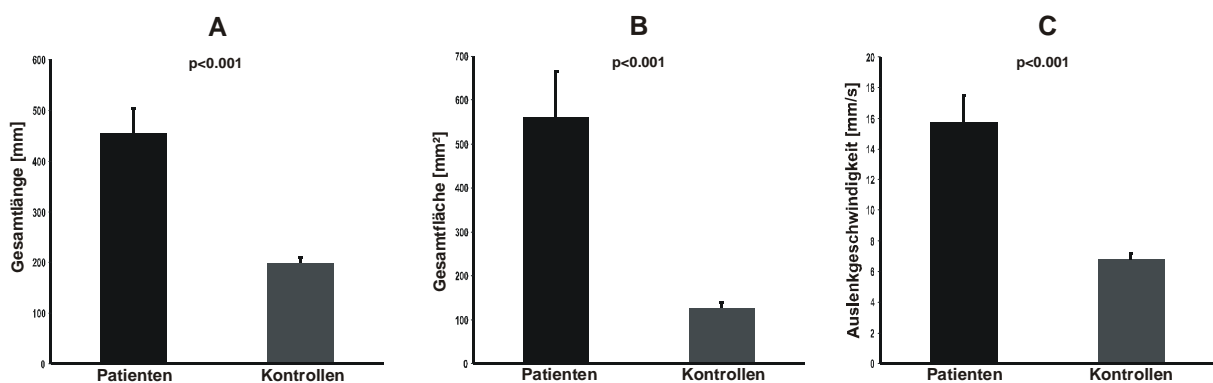


Abb. 3.11 Korrelation der Mittelwerte der Gesamtlänge (A), der Gesamtfläche (B) und der Geschwindigkeit (C) der Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition mit visueller Kontrolle; als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.4.2 Korrelation der statischen Posturografie mit visueller Kontrolle mit dem EDSS

In der Korrelation der Gesamtlänge der Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,67$; $p<0,001$) (**Abb. 3.12 A**). Die Mittelwerte der Gesamtoberfläche zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,6$; $p<0,001$) (**Abb. 3.12 B**). Auch die Betrachtung der Auslenkungsgeschwindigkeit ergab eine signifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,67$; $p<0,001$) (**Abb. 3.12 C**).

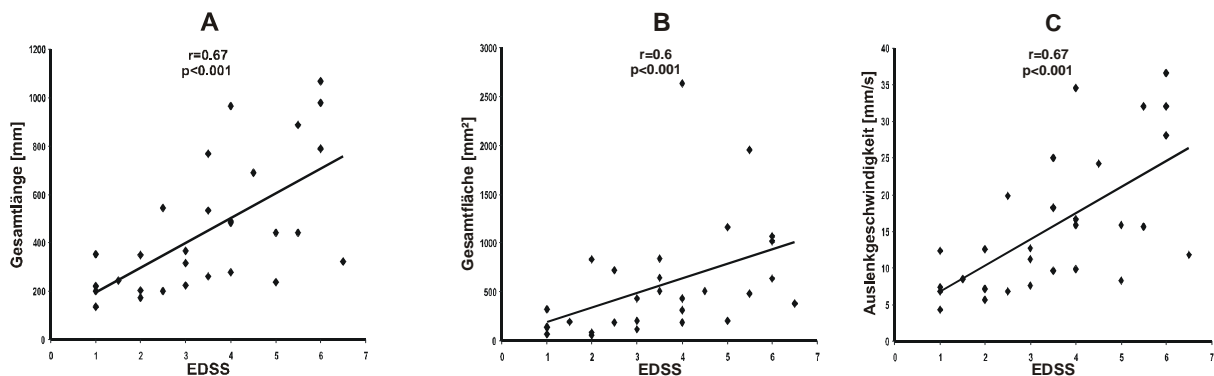


Abb. 3.12 Korrelation der Gesamtlänge (A), Gesamtfläche (B) und Geschwindigkeit (C) der Auslenkung des Körperschwerpunktes mit visueller Kontrolle in Korrelation zum EDSS

3.4.3 Statische Posturografie ohne visuelle Kontrolle bei Patienten und Kontrollprobanden

An diesem Versuchsblock nahmen 23 Patienten und 23 Kontrollprobanden teil. Die kleinere Patientenzahl gegenüber der statischen Posturografie mit geöffneten Augen ergibt sich daraus, dass nicht alle MS-Patienten in der Lage waren mit geschlossenen Augen ohne Hilfsmittel oder Abstützen frei über ausreichend lange Zeit auf der Forceplate zu stehen.

Im Vergleich der Mittelwerte der Gesamtlänge der Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden (815,7 [mm], SD+/- 584,6, SEM 119,3 vs. 296,2 [mm], SD+/- 83,0, SEM 17,3; $p<0,001$) (**Abb. 3.13 A**).

Zwischen den Mittelwerten der Gesamtoberfläche der Körperschwerpunktschwankung bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (1055,9 [mm²], SD+/-1189,0, SEM 242,7 vs. 201,7 [mm²], SD+/- 90,1, SEM 18,8; p<0,001) (**Abb. 3.13 B**).

Die Betrachtung der Mittelwerte der Auslenkungsgeschwindigkeit der Verlagerung des Körperschwerpunktes zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden (27,6 [mm/s], SD+/- 19,1, SEM 3,9 vs. 10,2 [mm/s], SD+/- 2,8, SEM 0,6; p<0,001) (**Abb. 3.13 C**).

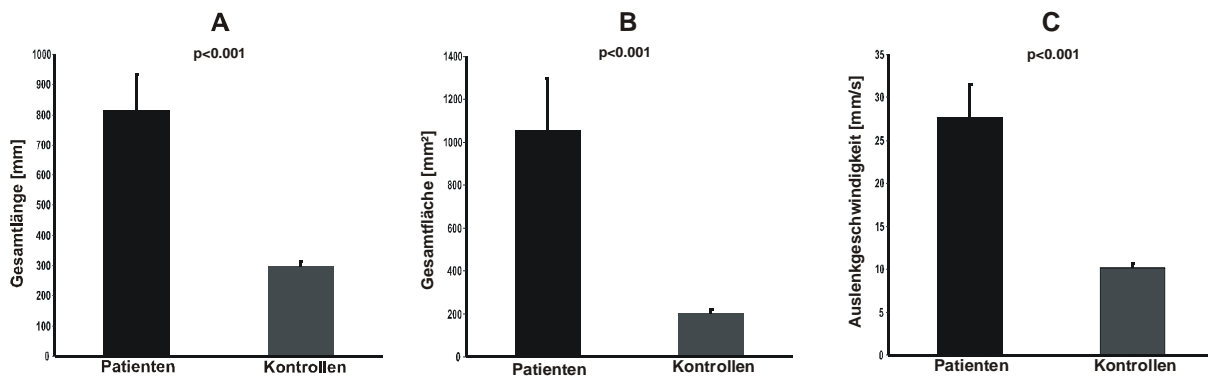


Abb. 3.13 Korrelation der Mittelwerte der Gesamtlänge (A), der Gesamtfläche (B) und der Geschwindigkeit (C) der Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition ohne visuelle Kontrolle; als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.4.4 Korrelation der statischen Posturografie ohne visuelle Kontrolle mit dem EDSS

Der Vergleich der Gesamtlänge der unwillkürlichen Auslenkung des Körperschwerpunktes aus der Startposition ergab eine signifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,74$, $p<0,001$) (**Abb. 3.14 A**). Die Gesamtoberfläche der Verlagerung des Körperschwerpunktes aus der Startposition zeigte eine signifikante Korrelation zum EDSS ($r=0,6$, $p<0,001$) (**Abb. 3.14 B**). Auch die Auslenkungsgeschwindigkeit der Verlagerung des Körperschwerpunktes korrelierte mit dem EDSS der Patienten ($r=0,73$, $p<0,001$) (**Abb. 3.14 C**).

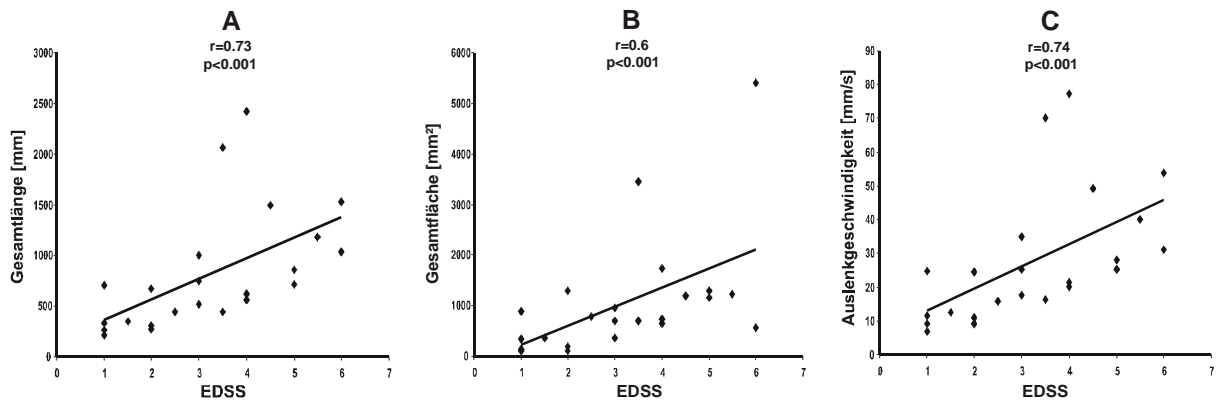


Abb. 3.14 Korrelation der Gesamtlänge (A), Gesamtfläche (B) und Geschwindigkeit (C) der Verlagerung des Körperschwerpunktes aus der Startposition ohne visuelle Kontrolle zum EDSS

3.5 Auswertung der dynamischen Posturografie

An diesem Versuchsteil nahmen 27 Patienten und 23 gesunde Kontrollprobanden teil.

Die Mittelwerte der absolut erreichten Objekte unterschied sich hierbei signifikant zwischen Patienten und Kontrollprobanden (21,2, SD+/-2,51, SEM 0,51 vs. 22,3, SD+/-0,81, SEM 0,17, $p<0,03$). Die Mittelwerte der absolut benötigten Zeit waren bei den Patienten signifikant größer als bei den Kontrollprobanden (57,0 [s], SD+/-12,8, SEM 2,6 vs.48,1 [s], SD+/-10,5, SEM 2,2, $p<0,02$) (Abb. 3.15 A/B).

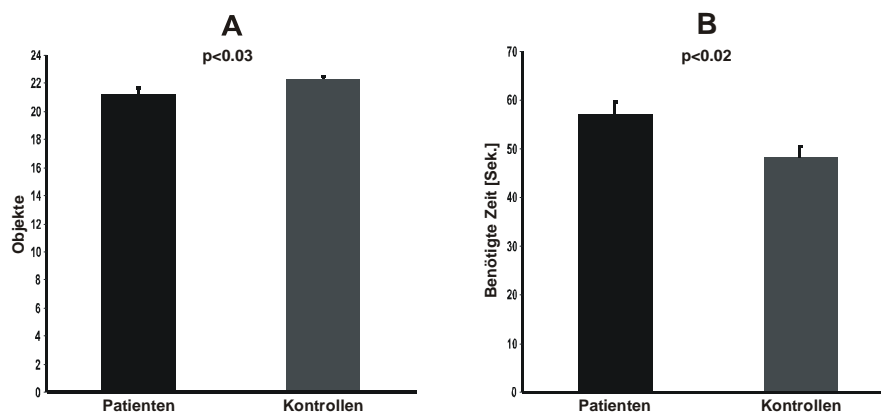


Abb. 3.15 Darstellung der Mittelwerte der Gesamtobjekte (A) und der absolut benötigten Zeit (B) für die Durchführung der dynamischen Posturografie im Vergleich zwischen Patienten und gesunden Probanden; als Fehlerindikator ist der SEM angegeben

3.6 Korrelation der dynamischen Posturografie mit dem EDSS

Die Anzahl der absolut erreichten Objekte ergab eine negative Korrelation zum EDSS ($r=-0,6$, $p<0,001$). Die benötigte Zeit zur Durchführung der Aufgabe korrelierte ebenfalls signifikant mit dem EDSS ($r=0,6$, $p<0,001$) (Abb. 3.16 A/B).

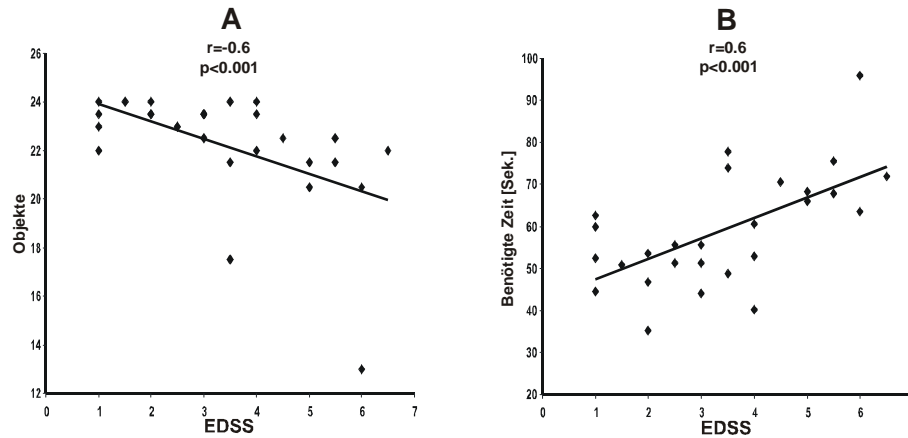


Abb. 3.16 Korrelation der erreichten Objekte (A) und benötigten Zeit zum Erreichen der Objekte (B) mit dem EDSS

3.7 Korrelation zur FA in der DTI-MRT

3.7.1 Korrelation des EDSS zur FA

Abbildung 3.17 zeigt die Korrelation zwischen EDSS und FA. Das Maximum der negativen Korrelation der FA zum EDSS zeigt sich im Bereich der Bahnen im Hirnstamm. Weiterhin zeigt sich eine globale negative Korrelation zur weißen Substanz im gesamten Marklager mit Ausnahme des Frontalhirns.

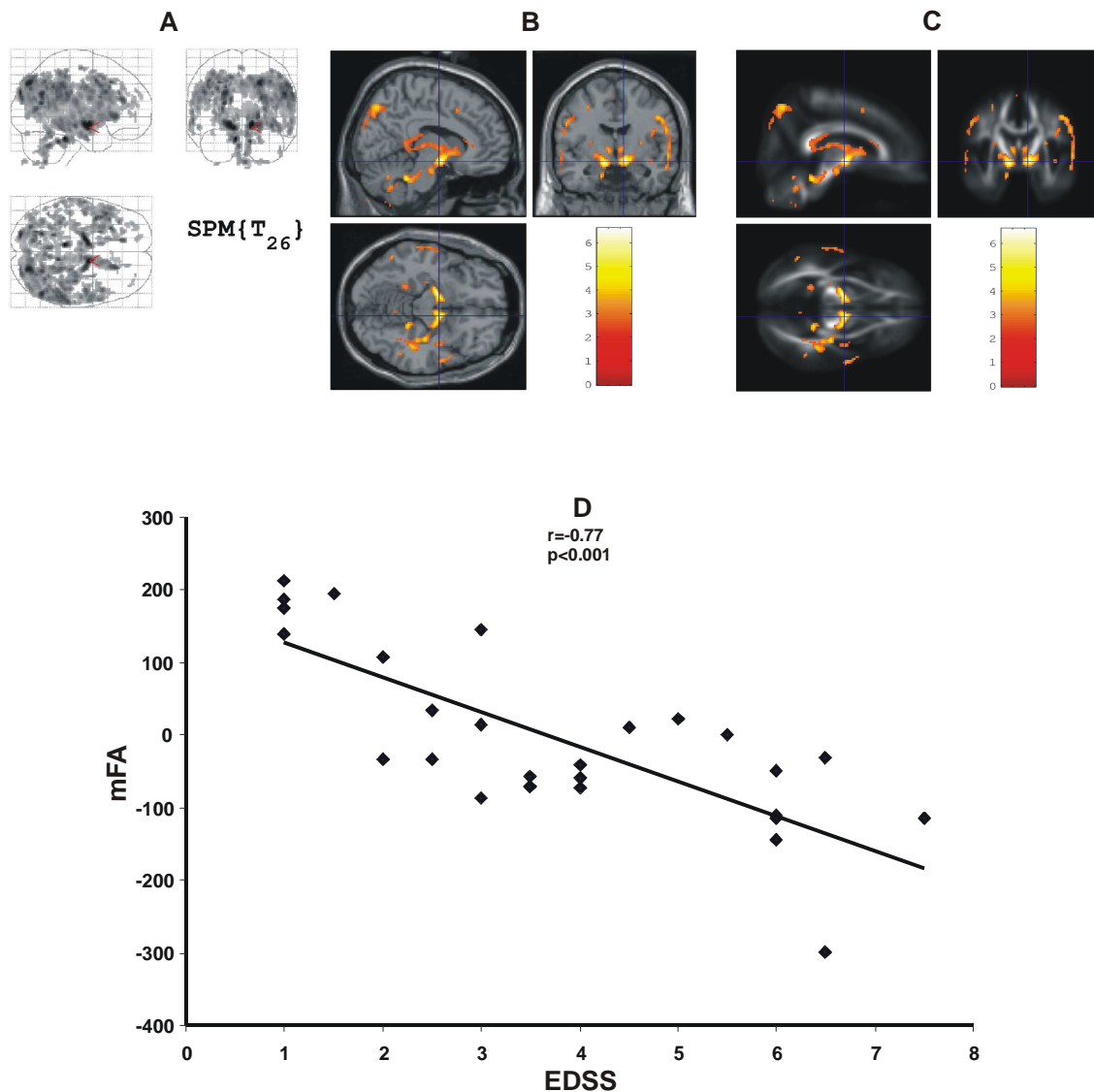


Abb. 3.17 Darstellung der linearen negativen Korrelation der FA zum EDSS; Abb. A zeigt das s.g. „Glasbrain“ mit Darstellung der gesamten FA-Korrelation, Abb. B und C zeigen die Korrelation im Bereich des Hirnstammes anhand eines T1- bzw. FA-MRT-Bildes, die Skala gibt die T-Werte an; Abb. D zeigt die Punktverteilung im Bereich der maximalen Korrelation im Hirnstamm; Voxelclustergröße = 10 Voxel, $T=2.48$, $p<0,01$

3.7.2 Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der rechten Hand mit der FA (250g schweres Greifobjekt)

Abbildung 3.18 zeigt die Korrelation der Greifkraftvariabilität zur Gesamt-FA. Es zeigten sich negative Korrelation im Bereich des parietalen subkortikalen Marklagers. Ein Maximum der Korrelation zeigt sich in Assoziation zum primär motorischen Kortex der kontralateralen Seite.

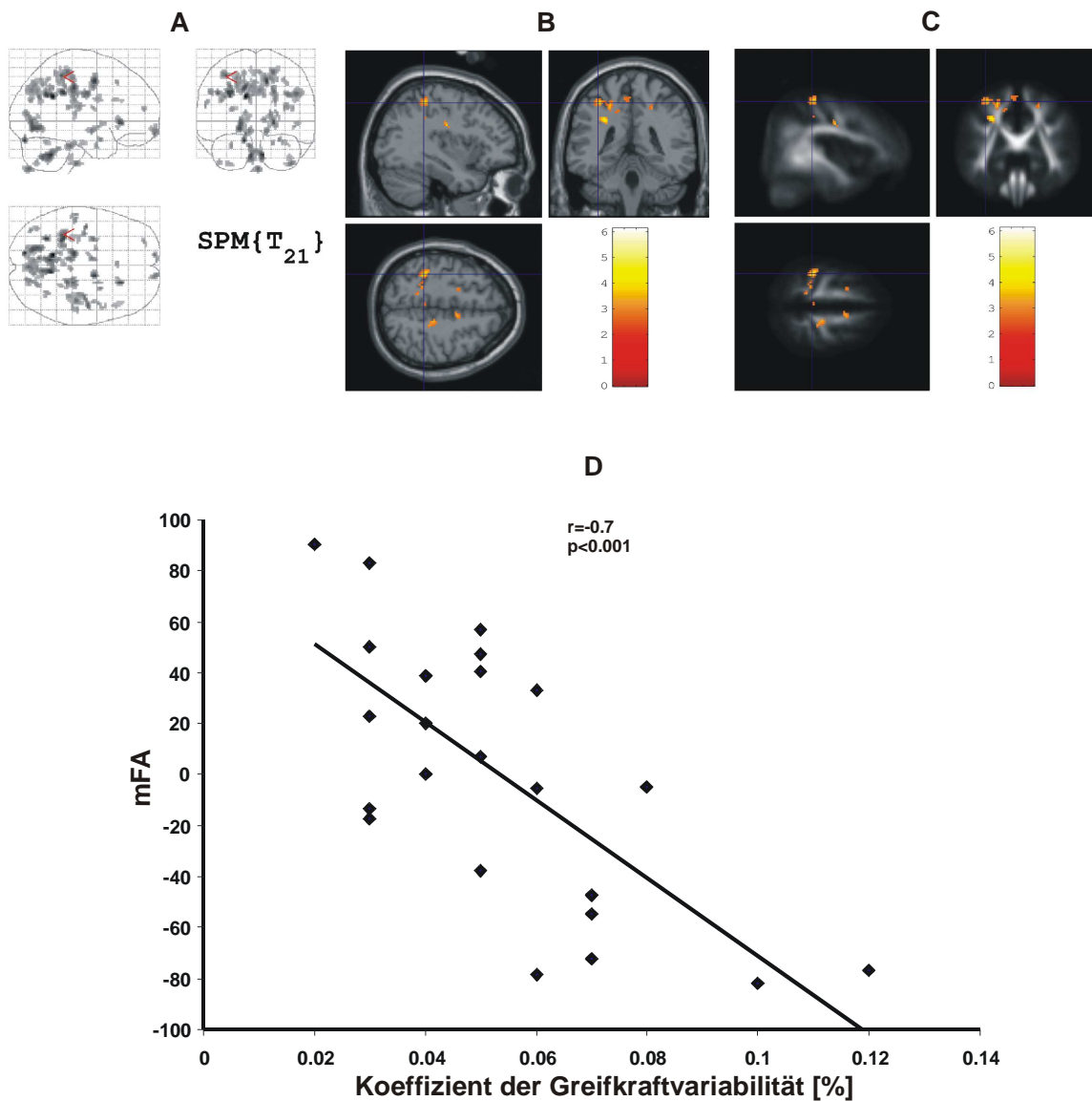


Abb. 3.18 Darstellung der negativen Korrelation der FA zur Greifkraftvariabilität mit dem 250 Gramm schweren Objekt und Verwendung der rechten Hand; Abb. A zeigt das s.g. „Glasbrain“ mit Darstellung der gesamten FA-Korrelation, Abb. B und C zeigen die Korrelation im Bereich des linken primär motorischen Kortex anhand eines T1- bzw. FA-MRT-Bildes, die Skala gibt die T-Werte an; Abb. D zeigt die Punktverteilung im Bereich der maximalen Korrelation im linken primär motorischen Kortex; $p < 0,01$, Voxelclustergröße = 10 Voxel, $T = 2,52$

Zwischen der durchschnittlich aufgebrauchten Greifkraft und der FA konnten weder signifikante positive noch negative Korrelationen hergestellt werden. Die Korrelation des Orientierungs- und Positionsindex zeigte moderate negative Korrelationen zur FA im parietalen, Motorkortex assoziierten, subkortikalen Marklager. Eine eindeutige Hemisphärendominanz der Korrelation bestand nicht (**Abb. 3.19**).

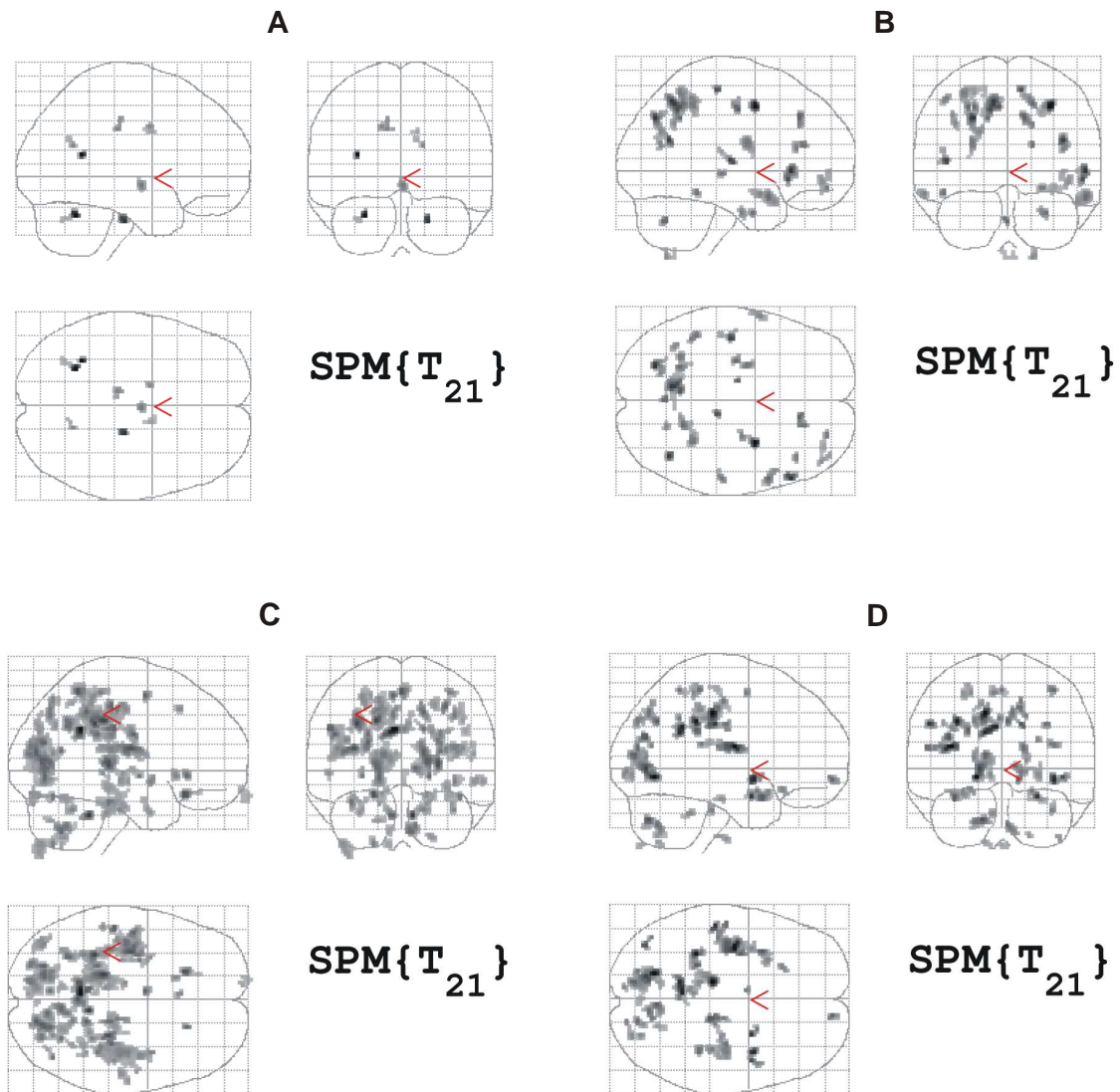


Abb. 3.19 Darstellung der Korrelation der durchschnittlichen Druckkraft zur FA (negativ **A**/ positiv **B**), sowie die negative Korrelation des Orientierungsindex (**C**) und des Positionsindex(**D**) zur FA mit dem 250 Gramm schweren Objekt und Verwendung der rechten Hand anhand des „Glasbrain“, $T=2,52$, $p<0,01$, Voxelclustergröße= 10 Voxel

3.7.3 Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der rechten Hand mit der FA (500g schweres Greifobjekt)

Abbildung 3.20 zeigt die Korrelation der Greifkraftvariabilität zur FA. Negative Korrelationen bestehen im parietalen Marklager. Das Maximum der Korrelation besteht im kontralateralen, Motorkortex assoziierten Marklager.

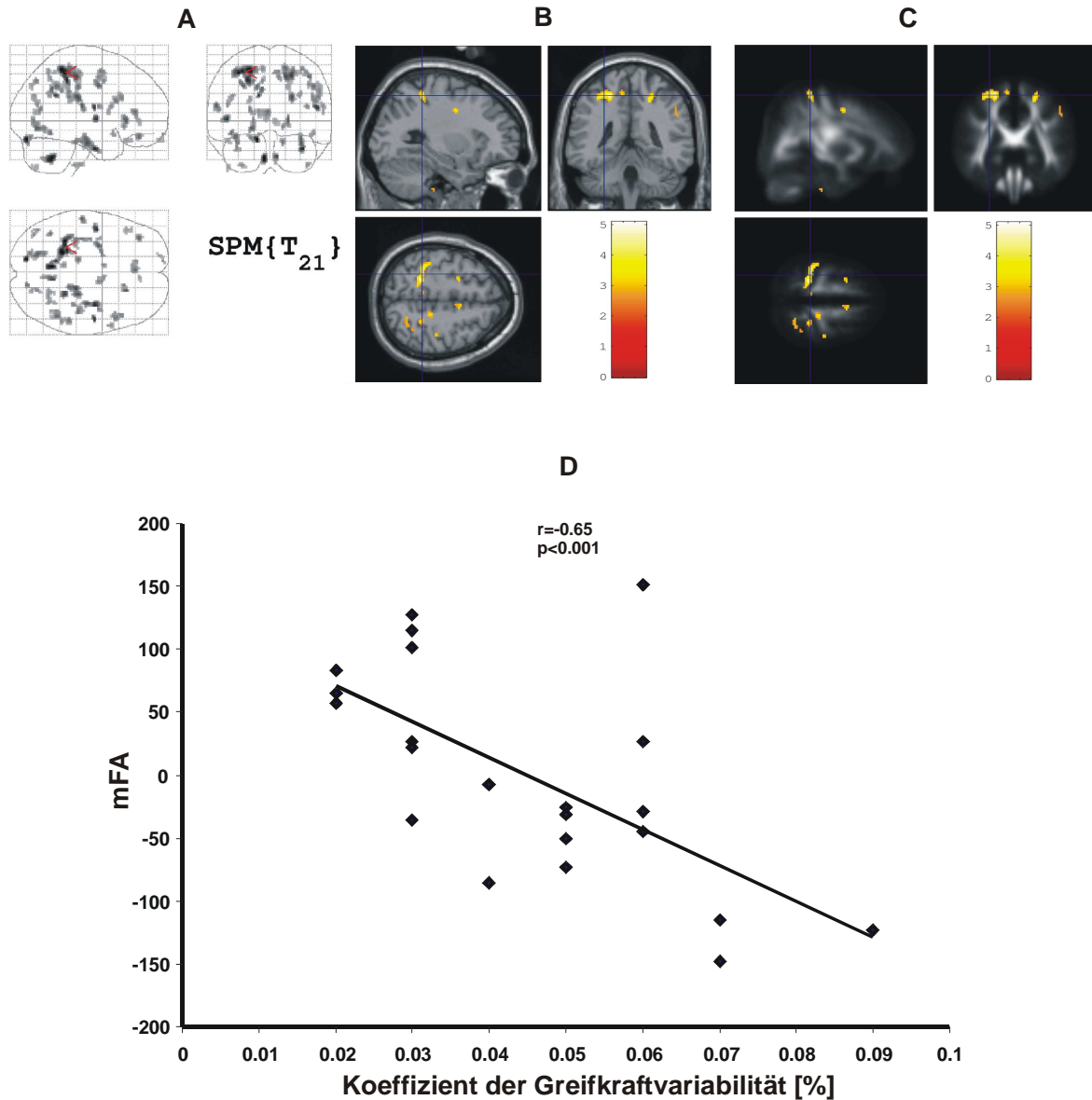


Abb. 3.20 Darstellung der linearen negativen Korrelation der FA zur Greifkraftvariabilität (500 Gramm, rechte Hand); Abb. A zeigt das s.g. „Glasbrain“ mit Darstellung der gesamten FA-Korrelation, Abb. B und C zeigen die Korrelation im Bereich des linken primär motorischen Kortex anhand eines T1- bzw. FA-MRT-Bildes, die Skala gibt die T-Werte an; Abb. D zeigt die Punktverteilung im Bereich der maximalen Korrelation im primär motorischen Kortex; $p < 0,01$, Voxelclustergröße= 10 Voxel, $T = 2,52$

Zwischen der durchschnittlich aufgebrauchten Gesamtdruckkraft und der FA im MRT konnten keine signifikanten Korrelationen dargestellt werden. Für den Orientierungsindex bestanden starke negative Korrelationen zur FA im Bereich des parietalen Marklagers. Moderate negative Korrelationen konnten auch zwischen dem Positionsindex und der FA im Motorkortex assoziierten Marklager dargestellt werden (**Abb. 3.21**).

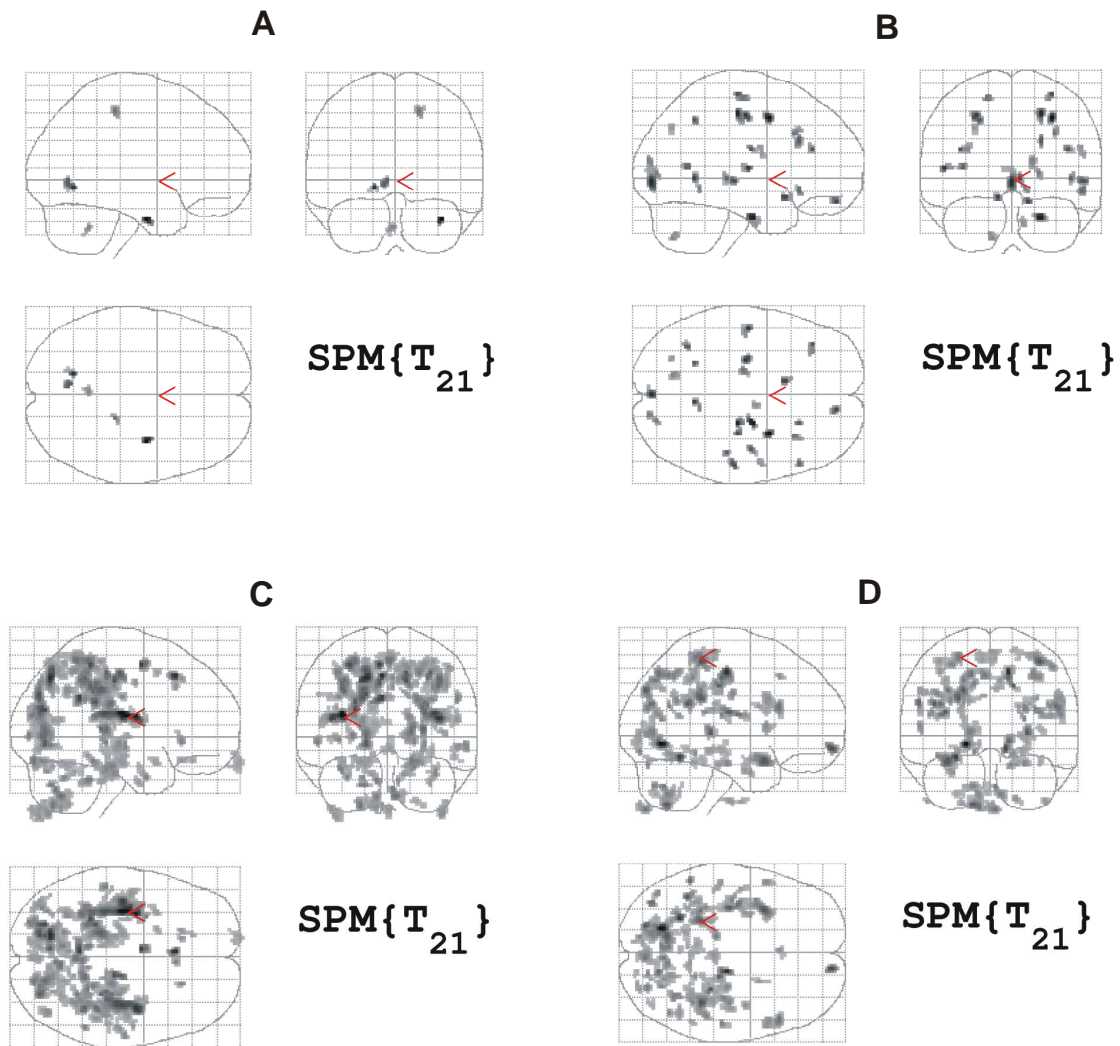


Abb. 3.21 Negative (A) und positive (B) Korrelation zwischen der durchschnittlichen Druckkraft und der FA; negative Korrelation des Orientierungsindex (C) und des Positionsindex (D) mit der FA; Objektgewicht 500 Gramm, rechte Hand; $T=2,52$, $p<0,01$, Voxelclustergröße=10 Voxel

3.7.4 Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der linken Hand mit der FA (250g schweres Greifobjekt)

Die negative Korrelation zwischen der Greifkraftvariabilität und der FA im MRT ist in Abbildung 3.22 dargestellt. Ein Maximum der negativen Korrelation zeigt sich im Motorkortex assoziierten Marklager.

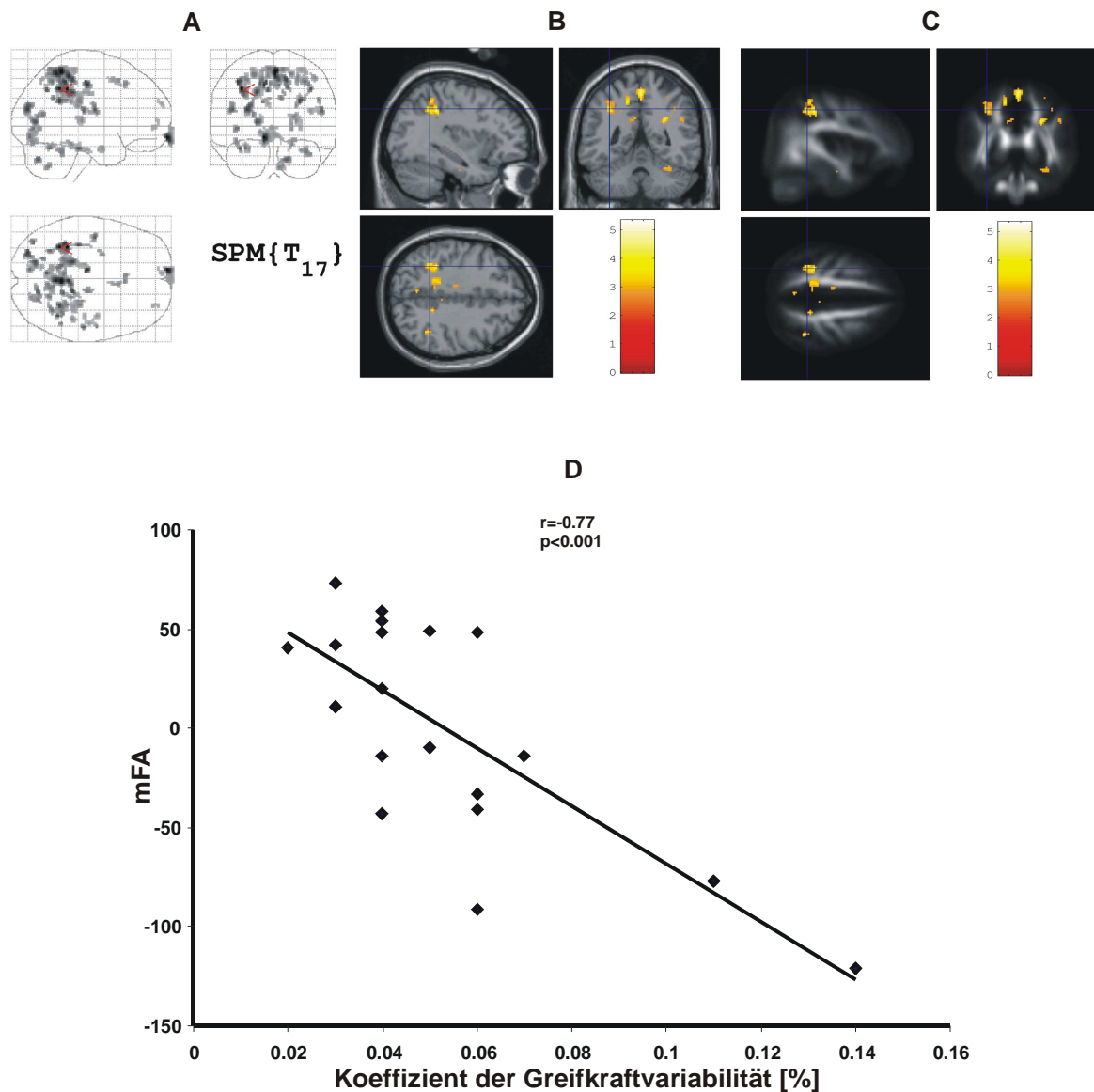


Abb. 3.22 Darstellung der linearen negativen Korrelation der FA zur Greifkraftvariabilität (250 Gramm, linke Hand); Abb. A zeigt das s.g. „Glasbrain“ mit Darstellung der gesamten FA-Korrelation, Abb. B und C zeigen die Korrelation im Bereich des linken primär motorischen Kortex anhand eines T1- bzw. FA-MRT-Bildes, die Skala gibt die T-Werte an; Abb. D zeigt die Punktverteilung im Bereich der maximalen Korrelation im primär motorischen Kortex; $p < 0,01$, Voxelclustergröße = 10 Voxel, $T = 2,52$

Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der durchschnittlichen Gesamtreifkraft und der FA. Zwischen dem Orientierungsindex und der FA konnte hingegen eine signifikante negative Korrelation im parietalen Marklager dargestellt werden. Schwächer zeigten sich auch negative Korrelationen zwischen dem Positionsindex und der FA im parietalen Marklager (**Abb. 3.23**).

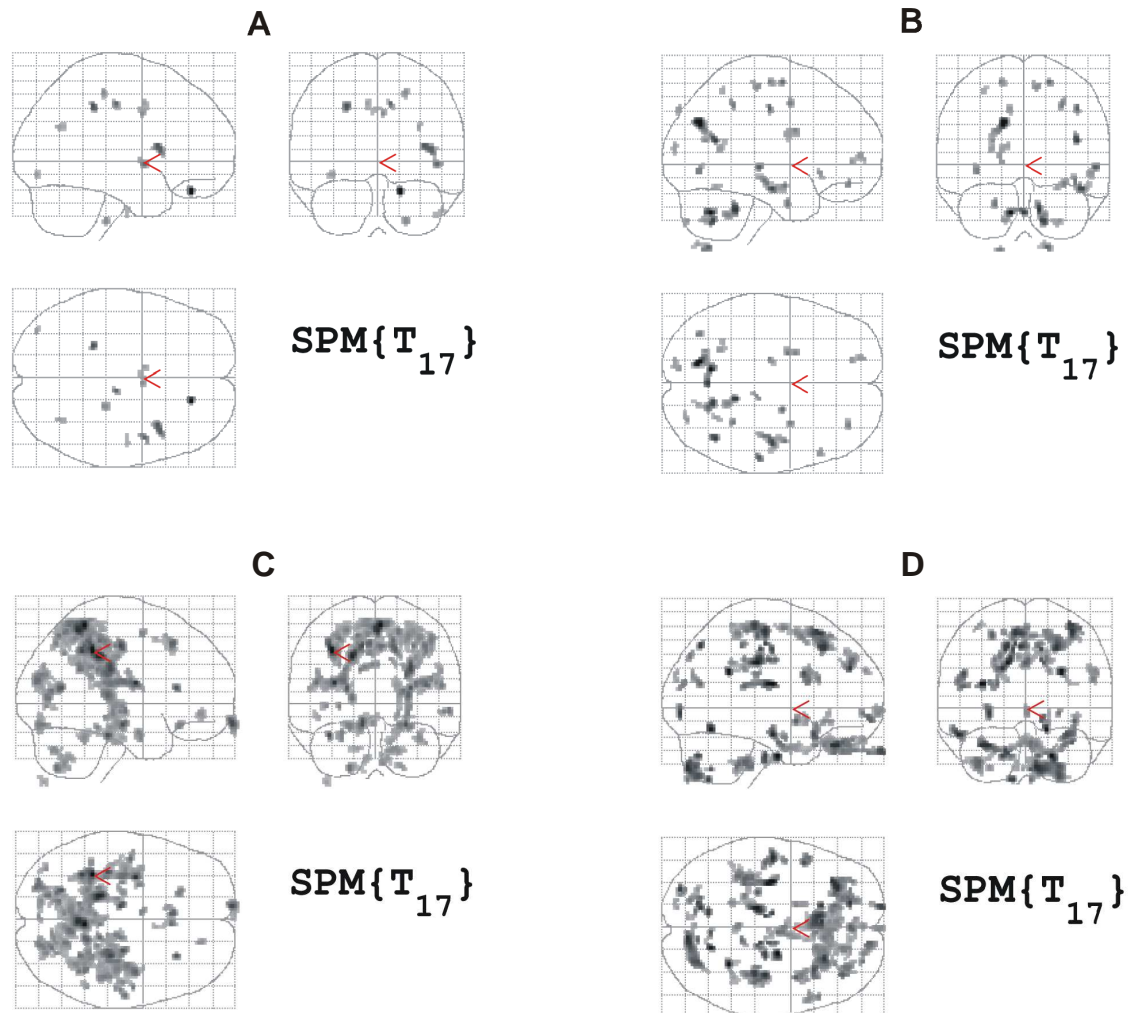


Abb. 3.23 Darstellung der negativen (A) und der positiven (B) Korrelation der Gesamtdruckkraft mit der FA; Abbildung (C) zeigt die negative Korrelation zwischen dem Orientierungsindex und der FA; in Abb. (D) ist die negative Korrelation zwischen dem Positionsindex und der FA dargestellt; Greifobjektgewicht= 250 Gramm, Verwendung der linken Hand; $T=2,57$, $p<0,01$, Voxelclustergröße= 10 Voxel

3.7.5 Korrelation des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs der linken Hand mit der FA (500g schweres Greifobjekt)

Zwischen der Greifkraftvariabilität und der FA im Motorkortex assoziierten subkortikalen Areal konnten signifikante negative Korrelationen hergestellt werden. Die Gesamtgreifkraft korrelierte nicht signifikant mit der FA. Zwischen dem Orientierungsindex und der FA im parietalen Marklager bestanden signifikante negative Korrelationen. Der Positionsindex korrelierte negativ mit der FA u.a. im frontalen Marklager. Eine eindeutige Hemisphärendominanz der Korrelationen konnte bei keinem der erfassten Parameter dargestellt werden (**Abb. 3.24**).

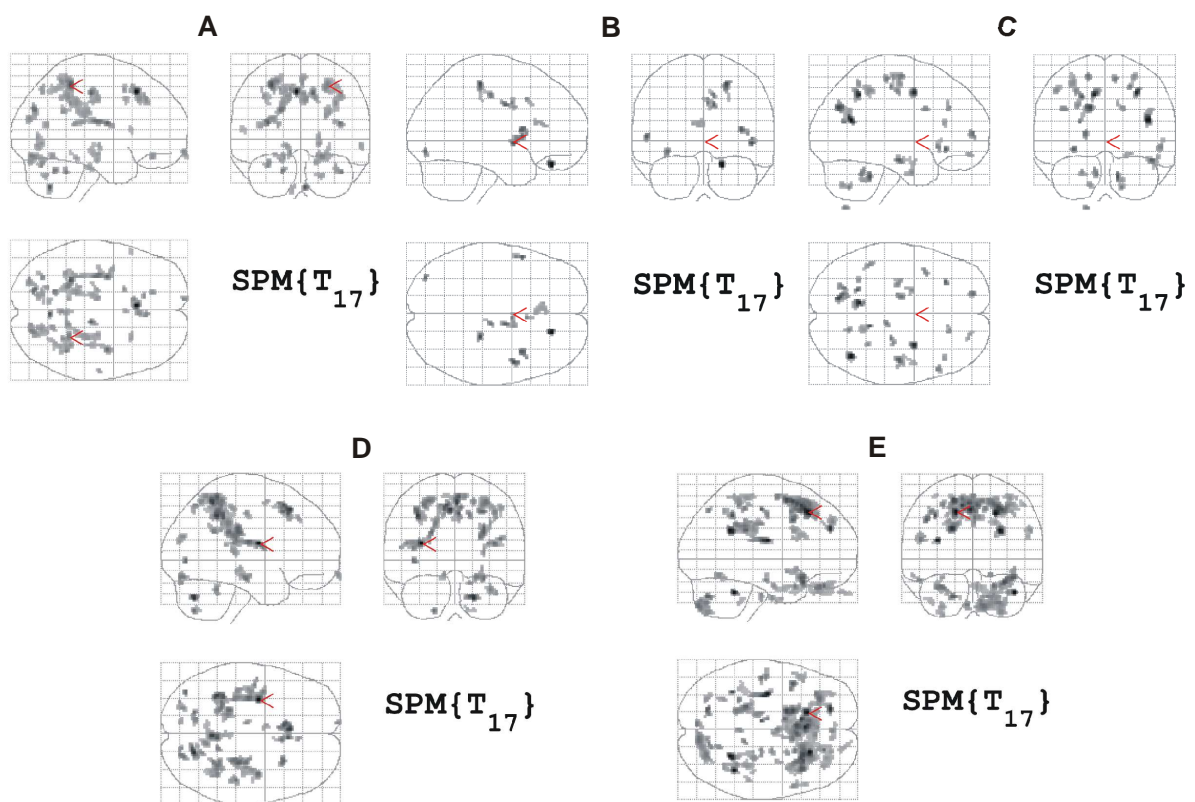


Abb. 3.24 Darstellung der negativen Korrelation der Druckkraftvariabilität (A), der negativen (B) und positiven (C) Korrelation der Gesamtdruckkraft, der negativen Korrelation des Orientierungsindex (D) und der negativen Korrelation des Positionsindex (E) zur FA; Objektgewicht= 500 Gramm, Verwendung der linken Hand; $p < 0,01$, $T = 2,57$, Voxelclustergröße= 10 Voxel

3.7.6 Korrelation der Zungenmotorik mit der FA

Die negative Korrelation der Druckkraftvariabilität zeigte ihr klares Maximum im Bereich der im Hirnstamm verlaufenden Bahnen. Weitere Korrelationen bestanden in Motorkortex assoziierten subkortikalen Bereichen (Abb. 3.25).

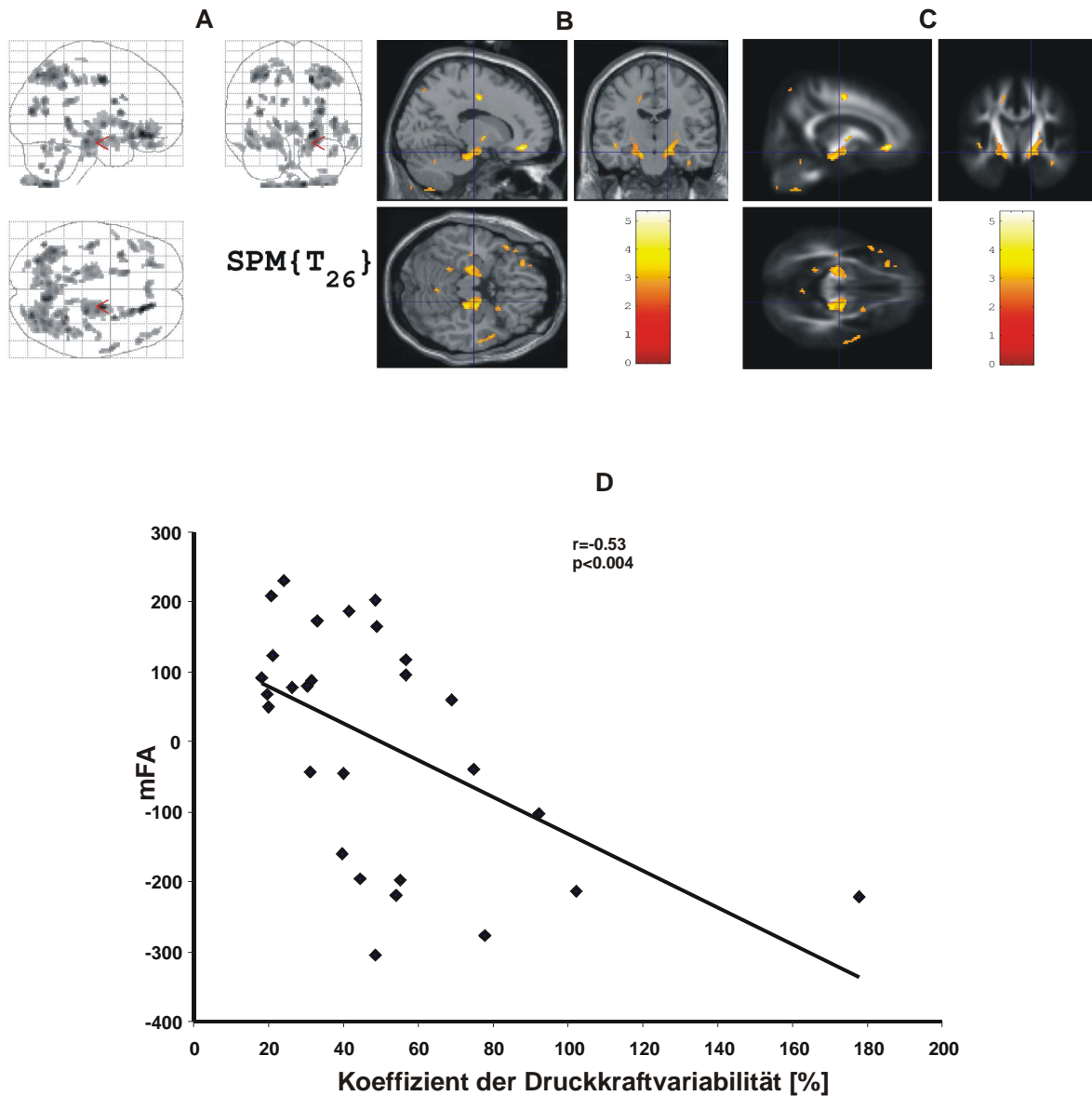


Abb. 3.25 Negative Korrelation der Druckkraftvariabilität zur FA, Abb. (A) zeigt das „Glasbrain“, $T=2,48$, $p<0,01$, Voxelclustergröße= 10 Voxel; in Abb. (B) ist ein T1-Bild dargestellt, in Abb. (C) ein FA-MRT-Bild, $p<0,01$, die Skala zeigt die T-Werte, Voxelclustergröße= 10 Voxel; Abb. D zeigt die Korrelation im Bereich des Hirnstamm; vorgegebenes Druckniveau 0,25 [N]

Abbildung 3.26 zeigt die Korrelation der durchschnittlichen Gesamtdruckkraft auf einem vorgegebenen Druckniveau von 0,25 [N] im Vergleich zur FA. In Abb. (D) ist die negative Korrelation der durchschnittlichen Kontaktzeit zum Drucksensor dargestellt.

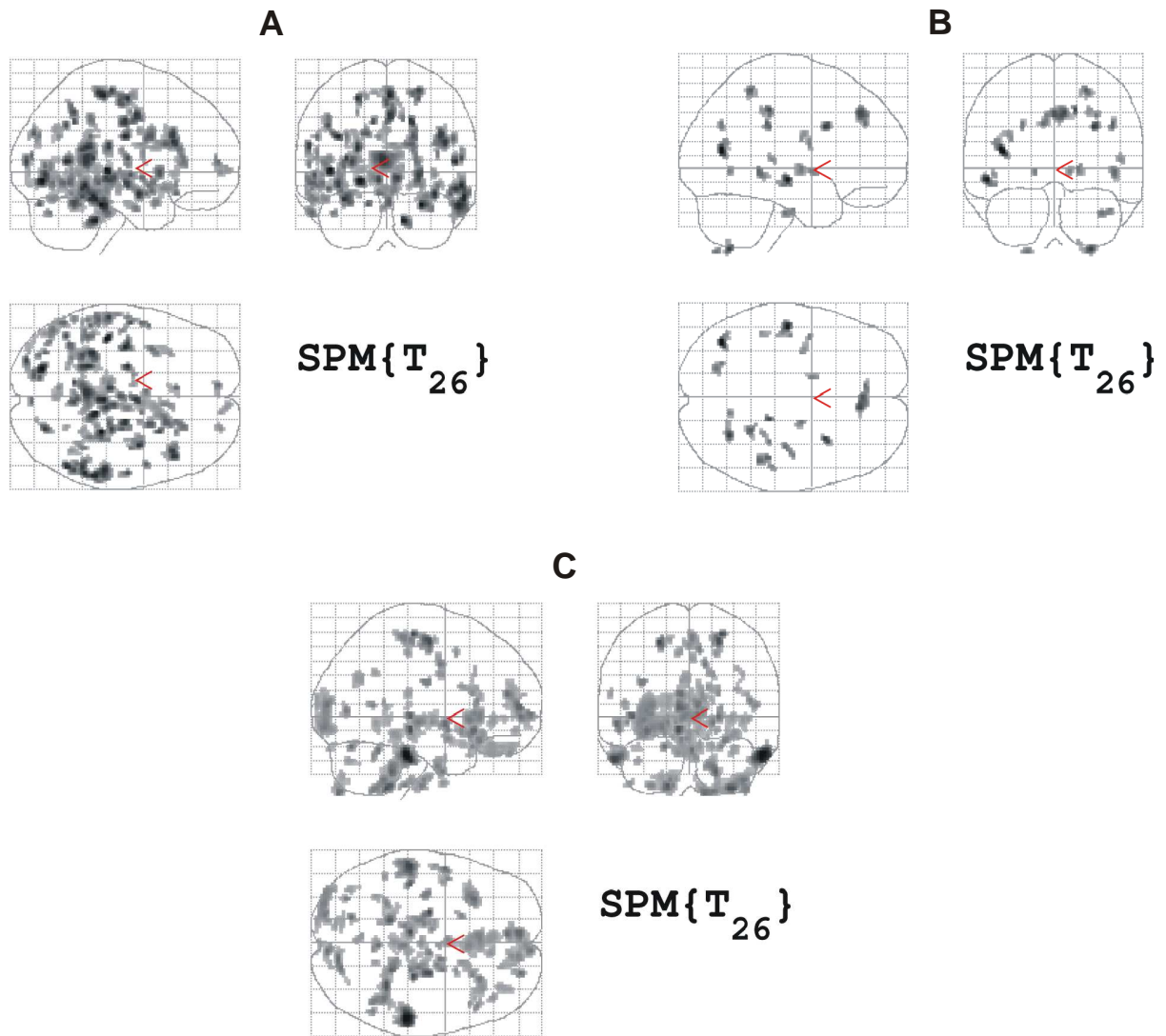


Abb. 3.26 Negative (A) und positive (B) Korrelation der durchschnittlichen Druckkraft auf einem Druckniveau von 0,25 [N], Abb. C zeigt die negative Korrelation der Kontaktzeit zum Sensor; T -Wert= 2,48, $p < 0,01$, Voxelclustergröße= 10 Voxel

Abbildung 3.27 zeigt die negative Korrelation der Druckkraftvariabilität zur FA auf einem vorgegebenen Druckniveau von 0,5 [N]. Wie auch im Versuch mit einem Druckniveau von 0,25 [N] zeigen sich die stärksten negativen Korrelationen zur FA symmetrisch im Bereich des Hirnstamm.

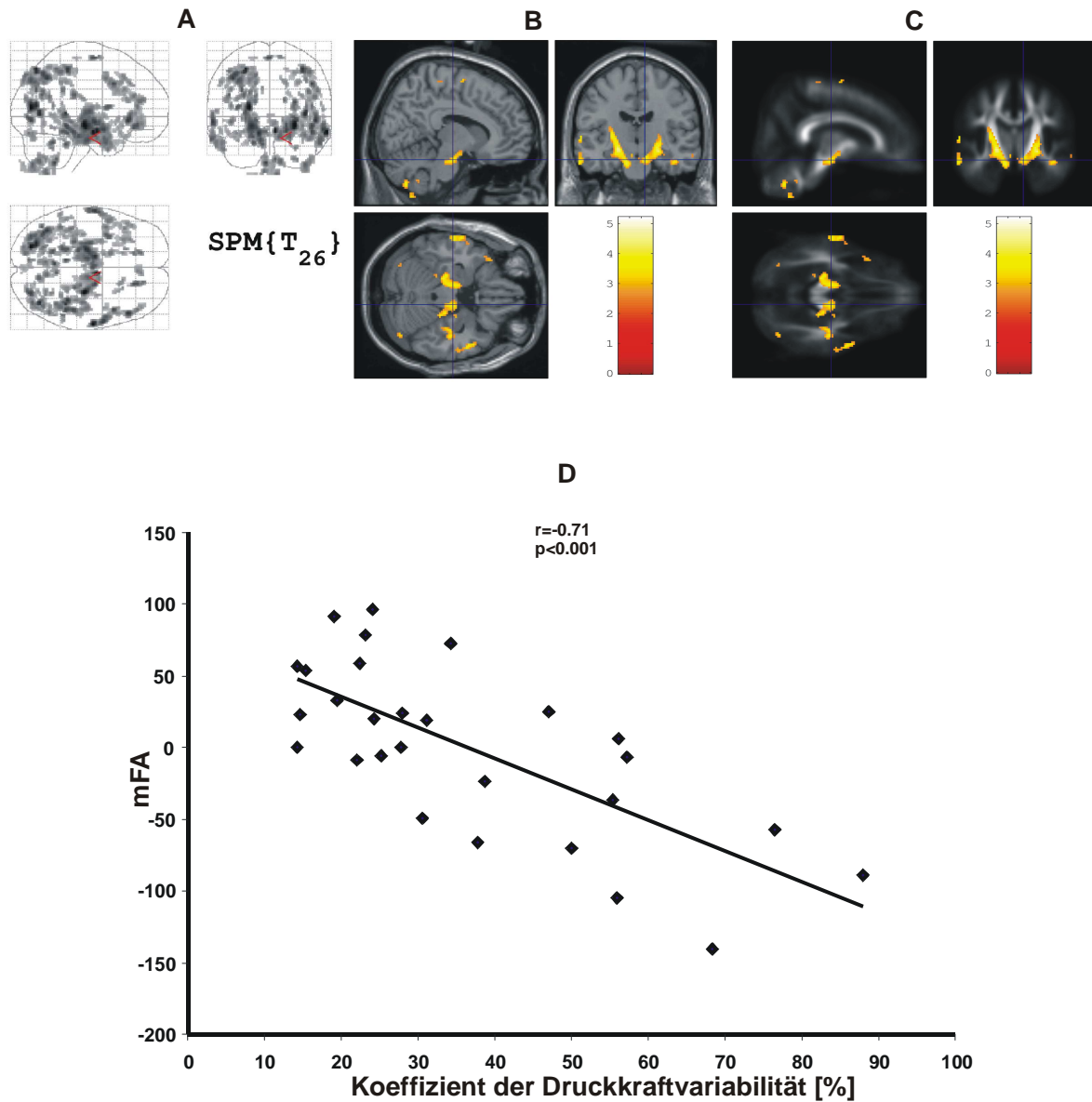


Abb. 3.27 Negative Korrelation der Druckkraftvariabilität zur FA im Versuch mit einem Druckniveau von 0,5 [N]; Abb. (A) zeigt die Gesamtkorrelation, $p < 0,01$, $T = 2,48$, Clustergröße = 10 Voxel; Abb. (B) zeigt ein T1 gewichtetes Bild, in Abb. (C) ist ein FA-MRT-Bild dargestellt, $p < 0,01$, Voxelclustergröße = 10 Voxel, die Skala gibt die T-Werte an; Abb. (D) zeigt die Punktverteilung im Bereich der maximalen Korrelation im Hirnstamm

Die Korrelation der durchschnittlichen Druckkraft zeigte positive Korrelationen im Bereich des Hirnstamms. Die negative Korrelation der Druckkraft zur FA ergab keine verwertbaren Korrelationen zur FA. Auch die Kontaktzeit zum Drucksensor korrelierte nicht signifikant mit der FA (**Abb. 3.28**).

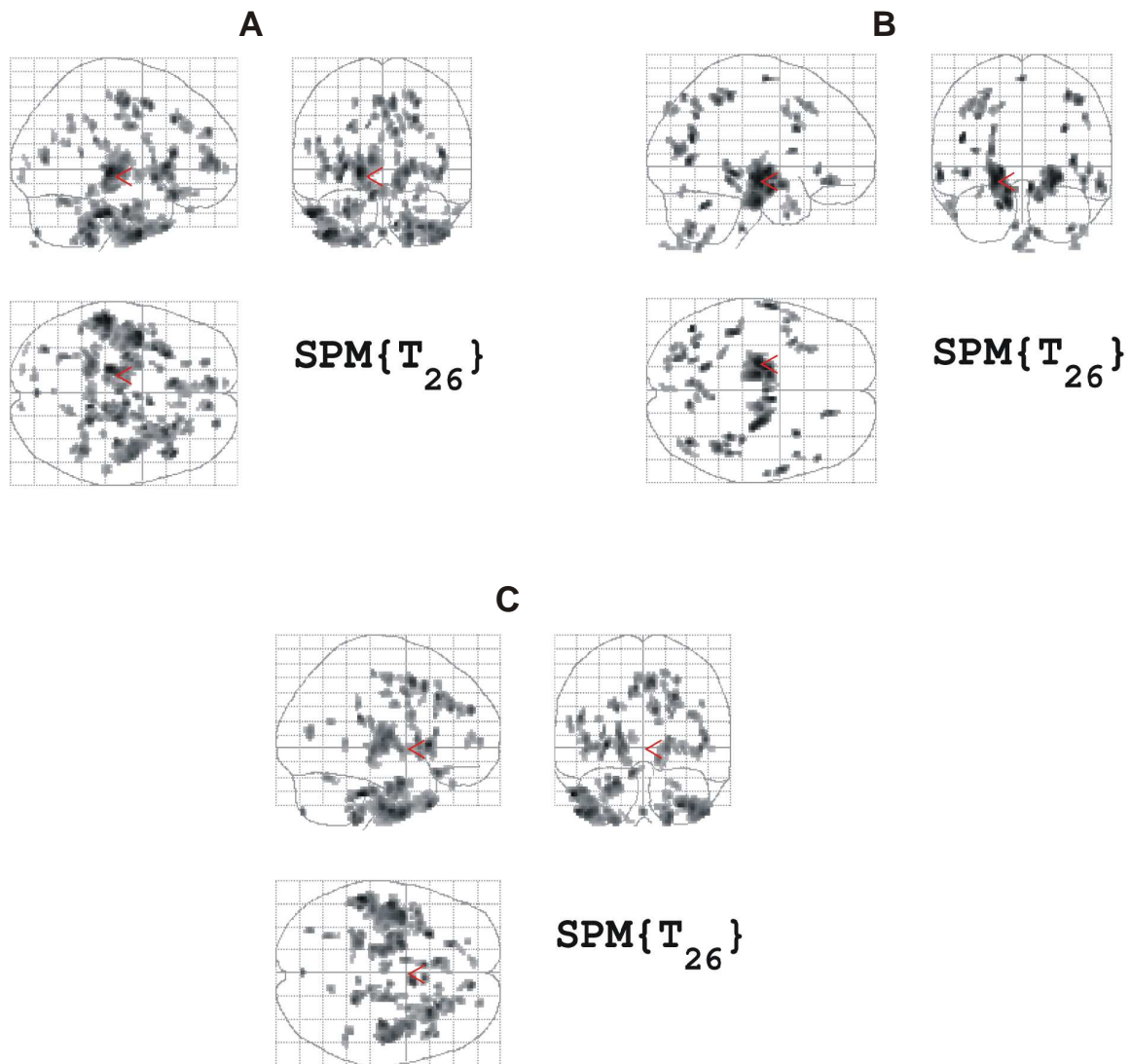


Abb. 3.28 Darstellung der negativen (A) und positiven (B) Korrelation der durchschnittlichen Druckkraft zur FA; Abb. (C) zeigt die negative Korrelation der Sensorkontaktzeit zur FA, T-Wert=2,51, $p < 0,01$, Voxelclustergröße= 10 Voxel

Abbildung 3.29 stellt die negative Korrelation der Druckkraftvariabilität zur FA auf einem vorgegebenen Druckniveau von 1 [N] dar. Das Maximum der symmetrischen Korrelation zeigte sich im Bereich der im Hirnstamm verlaufenden Bahnen.

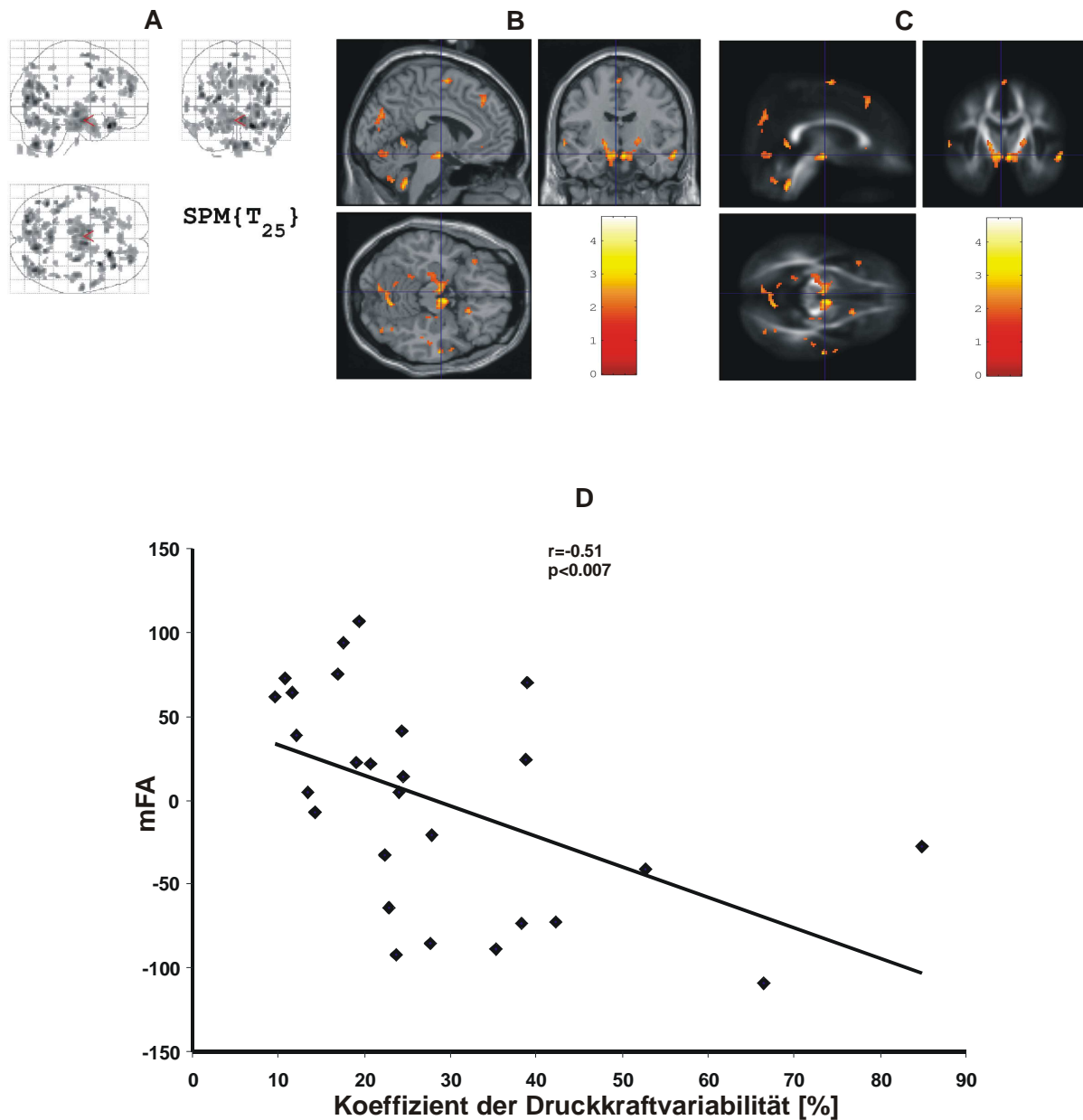


Abb. 3.29 Darstellung der negativen Korrelation der Druckkraftvariabilität zur FA auf einem vorgegebenen Druckniveau von 1 [N]; Abb. (A) stellt die Gesamtkorrelation dar; Abb. (B) und (C) zeigen die Korrelation anhand eines T1- und eines FA-MRT-Bildes, $p < 0,05$, $T = 1,71$, Clustergröße = 10 Voxel, die Skala gibt die T-Werte an; in Abb. (D) ist die Punktverteilung im Bereich der größten Korrelation im Hirnstamm dargestellt

Abbildung 3.30 zeigt die Korrelation der durchschnittlichen Gesamtdruckkraft, sowie der Sensorkontaktzeit zur FA auf einem vorgegebenen Druckniveau von 1 [N]. Signifikante Korrelationen wurden für keinen der beiden Parameter erzielt.

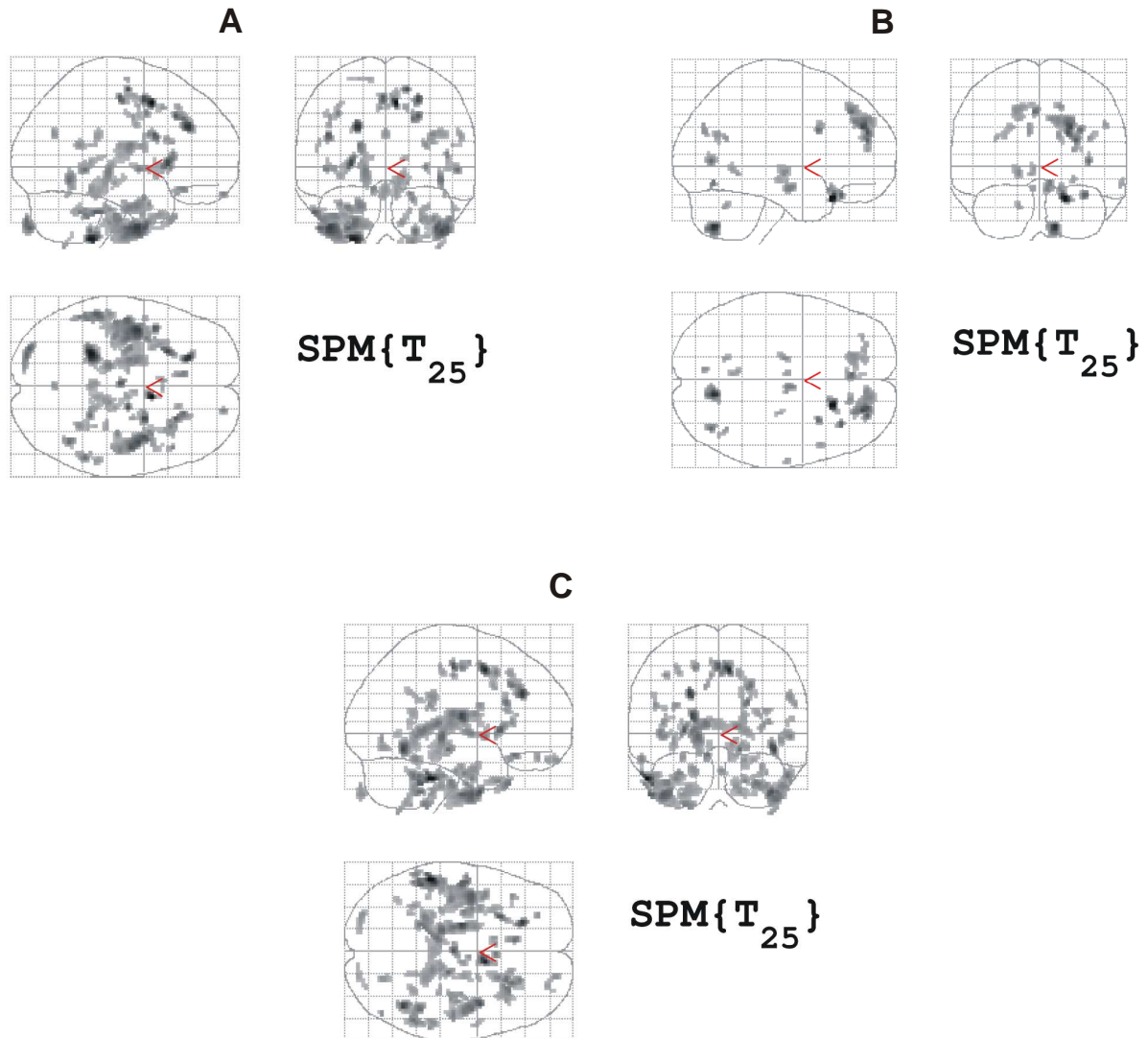


Abb. 3.30 Darstellung der negativen (A) und positiven (B) Korrelation der durchschnittlichen Gesamtdruckkraft, sowie der negativen Korrelation der Sensorkontaktzeit (C) zur FA; $p < 0,05$, $T = 1,71$; Voxelclustergröße = 10 Voxel

3.7.7 Korrelation der statischen Posturografie mit der FA

Die CoP-Mobility in der statischen Posturografie ergab mit erhaltener visueller Kontrolle moderate Korrelationen für zwei der erfassten Parameter (Länge und Geschwindigkeit) zur FA. Hierbei zeigte sich kein eindeutiges Maximum der Korrelation. Im Versuchsteil mit geschlossenen Augen konnten geringe Korrelationen für die Parameter Länge und Geschwindigkeit zur FA im präfrontalen Marklager hergestellt werden, insgesamt war die Korrelation zur FA jedoch deutlich schlechter als mit erhaltener visueller Kontrolle (**Abb. 3.31**).

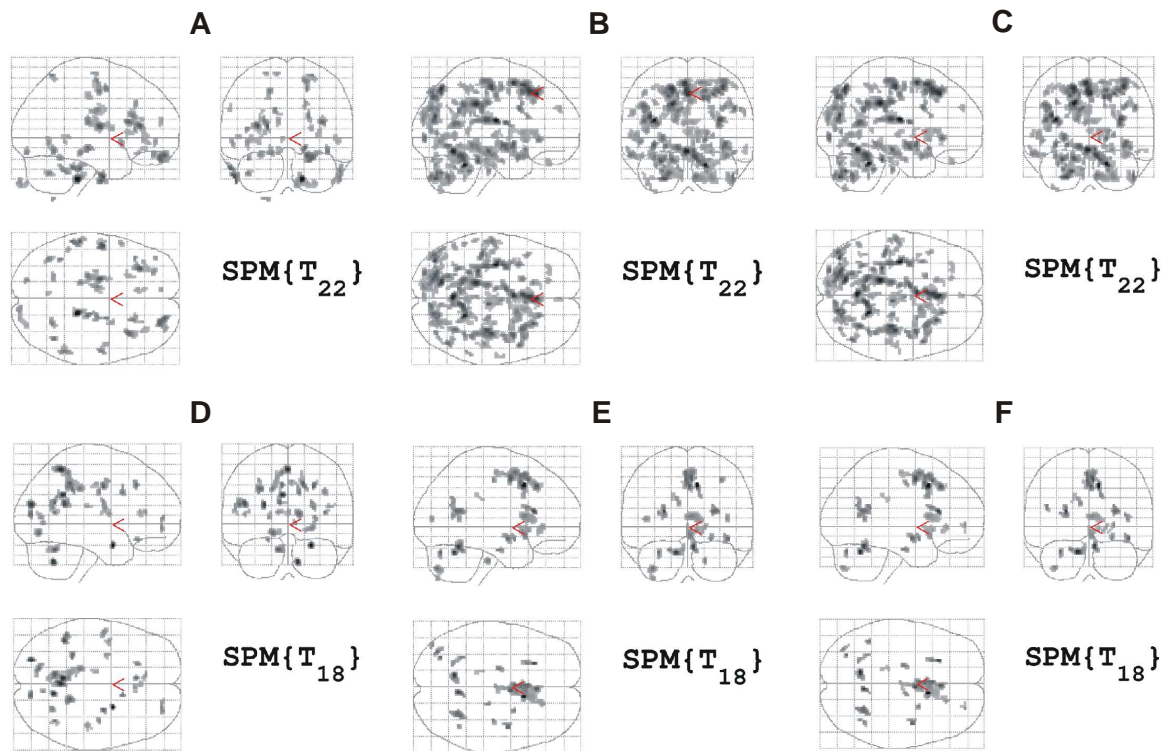


Abb. 3.31 Darstellung der negativen Korrelation der Gesamtfläche, Gesamtlänge und der Geschwindigkeit der Auslenkung des Körperschwerpunktes zur FA mit geöffneten Augen (A-C) und mit geschlossenen Augen (D-F); T -Wert=2,51 (A-C); T -Wert=2,55 (D-F); Voxelclustergröße= 10 Voxel, $p < 0,01$

3.7.8 Korrelation der dynamischen Posturografie mit der FA

In Abbildung 3.32 ist die Korrelation der insgesamt erreichten Objekte und der zur Absolvierung der Aufgabe benötigten Zeit zur FA dargestellt. Es zeigen sich globale signifikante Korrelationen zum Marklager mit Ausnahme der frontalen subkortikalen Regionen.

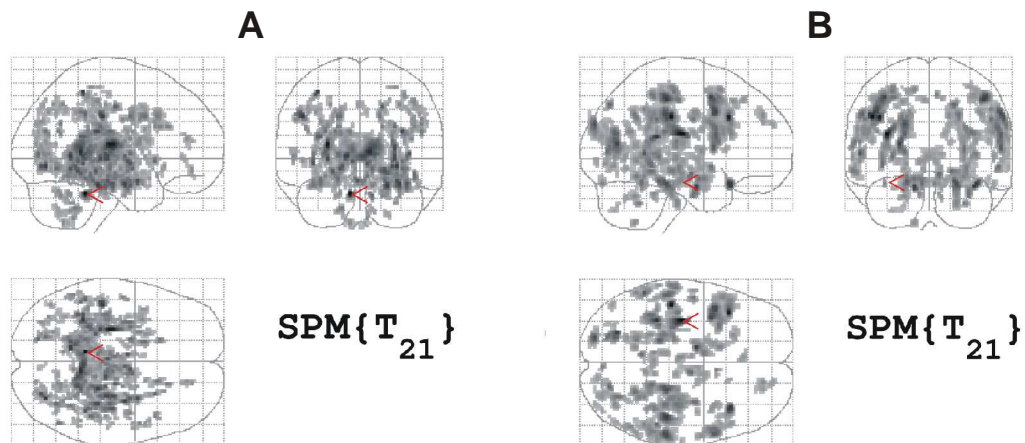


Abb. 3.32 Darstellung der positiven Korrelation der erreichten Objekte (A) und der negativen Korrelation der zur Absolvierung der Aufgabe benötigten Zeit (B) zur FA; T-Wert=2,52, Voxelclustergröße= 10 Voxel, $p < 0,01$

4 Diskussion

4.1 Beantwortung der Fragestellung

4.1.1 Quantitativ motorische Defizite von MS-Patienten

In einem der Versuchsteile wurde die Druckkraft und Bewegungskoordination der Zunge erfasst. Hierbei zeigte sich in nahezu allen untersuchten Konditionen eine signifikant erhöhte Variabilität der Druckkraft bei den Patienten gegenüber den gesunden Kontrollprobanden. Auch die durchschnittlich generierte Druckkraft war bei den Patienten in allen Konditionen signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollprobanden. Sowohl in der Untersuchung der Handmotorik in dieser Studie als auch in vorangegangenen Studien mit von der Huntington'schen Krankheit betroffenen Patienten zeigte sich die Gesamtkraft als nicht aussagekräftiger Messparameter (Gordon et al. 2000). Das signifikante Ergebnis bei der Zungenkraft könnte auf die verwendeten Kraftniveaus zurückgeführt werden. Die benötigte relative Kraft, um im Zwei-Finger-Präzisionsgriff ein 250 bzw. 500 Gramm schweres Objekt anzuheben, ist nicht sehr hoch und weit von der maximal aufzubringenden Kraft der beteiligten Finger entfernt. Hingegen fiel es auch gesunden Probanden schwer, insbesondere auf den Druckniveaus von 0,5 und 1 [N] über 20 Sekunden eine konstante Druckkraft mit der Zunge aufrecht zu erhalten. Die Zungenmuskulatur wurde zumindest auf dem höchsten Druckniveau ungewöhnlich stark beansprucht. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die maximale willkürlich aufzubringende isometrische Kraft bei MS-Patienten erniedrigt sein kann (Lambert et al. 2001). Weiterhin konnten Murdoch et al. mit einem ähnlichen Versuchsaufbau bereits nachweisen, dass Patienten mit Multipler Sklerose eine signifikant erniedrigte Kraft und Ausdauer der Zungenmuskulatur aufweisen (Murdoch et al. 1998), was durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt wird.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Fatigue (Müdigkeit). Es ist aus vielen Studien bekannt, dass MS-Patienten schneller ermüden als gesunde Menschen (Krupp et al. 1988; Schwid et al. 1999). Gerade in den letzten Versuchen ist dieses, trotz kurzer Pausen, sicher ein wichtiger Faktor. Eine Subanalyse der Schlussphase der Versuche bzw. ein Vergleich von erstem zu letztem Versuch könnte diese These stützen, wurde aber in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Der dritte erfasste Parameter, die Kontaktzeit zum Sensor, erwies sich als wenig geeignet, Unterschiede zwischen den Patienten und den gesunden Probanden zu erfassen. Lediglich bei einem Druckniveau von 0,5 [N] zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden

Gruppen. Insbesondere bei einem Druckniveau von 1 [N] betrug die Kontaktzeit bei fast allen Probanden nahezu 20 Sekunden. Dieser Parameter war sensitiv bei Huntington-Patienten, da er das Phänomen der so genannten „Chameleonzunge“, d.h. ein unwillkürliches, durch die Chorea bedingtes Vor- und Zurückschnellen der Zunge erfassen kann. Bei MS-Patienten bestehen zwar, wie in dieser Studie gezeigt, erhebliche Defizite in der Feinmotorik der Zungenmuskulatur, ein ähnliches Phänomen wie bei den Huntington-Patienten besteht jedoch nicht.

Die größten Unterschiede der Druckkraftvariabilität zwischen beiden Gruppen waren auf dem mittleren Druckniveau von 0,5 [N] nachzuweisen. Auch in der später noch eingehend diskutierten FA im MRT bestanden auf diesem Druckniveau die stärksten Korrelationen zur Druckkraftvariabilität. Das Druckkraftniveau von 0,5 [N] kann daher als optimale Zielgröße definiert werden, mit der die bestehenden Störungen der Feinmotorik am besten dargestellt werden können.

Im zweiten Versuchsteil wurde die posturale Stabilität (Standstabilität) bei MS-Patienten untersucht. In vorangegangenen Studien wurde bereits nachgewiesen, dass die Gleichgewichtskoordination bereits bei klinisch leicht betroffenen MS-Patienten z.T. erheblich beeinträchtigt ist (Martin et al. 2006; Cattaneo und Jonsdottir 2009). Auch in dieser Studie zeigten sich hochsignifikante Unterschiede für alle erfassten Parameter zwischen den gesunden Probanden und den erkrankten Versuchsteilnehmern. Im Versuchsteil ohne visuelles Feedback waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen wie zu erwarten noch größer, da durch Wegfall der visuellen Kontrolle Defizite in der Propriozeption stärker zum Vorschein kamen. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch die Resultate der dynamischen Posturografie. Die MS-Patienten generierten schlechtere Ergebnisse und benötigten signifikant mehr Zeit zur Beendigung der Versuche als die gesunden Probanden.

Somit konnte in dieser Studie bestätigt werden, dass die mittels der Forceplate durchgeführte Posturografie ein geeignetes Instrument zur Erfassung von Defiziten in der posturalen Kontrolle bei an MS erkrankten Patienten darstellt.

Auch die Kraftanalyse im Zwei-Finger-Präzisionsgriff erfasste signifikante Defizite bei den MS Patienten. Die Druckkraftvariabilität unterschied sich sowohl mit der rechten, als auch mit der linken Hand signifikant zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Bei der rechten Hand war die Greifkraftvariabilität mit dem leichteren 250 Gramm schweren Greifobjekt signifikant größer als bei den gesunden Probanden. Mit dem 500 Gramm schweren Instrument zeigte die Druckkraftvariabilität in der Gruppe der MS-Patienten einen starken Trend zu erhöhten Werten ($p < 0,08$). In der Untersuchung der linken Hand fand sich

eine signifikant erhöhte Greifkraftvariabilität mit dem 500 Gramm schweren Instrument bei den MS-Patienten. Mit dem 250 Gramm schweren Objekt zeigte sich ein starker Trend ($p < 0,07$). Die Untersuchung der durchschnittlichen Greifkraft zeigte insgesamt einen Trend zu erniedrigten Gesamtgreifkräften bei den MS-Patienten. Bei M. Parkinson und Schlaganfall Patienten wurden erhöhte Greifkräfte beschrieben (Fellows et al. 1998; Hermsdorfer et al. 2003; Wenzelburger et al. 2005). Die Ursache hierfür ist ein gestörtes sensorisches Feedback, das in einer erhöhten Greifkraft resultiert. Um einen Kontrollverlust über das Objekt zu vermeiden, z.B. ein „aus der Hand gleiten“, wurde die so genannte „safety margin“, also die Differenz aus der zum Halten des Objekts tatsächlich aufgewendeten Druckkraft und der zum Halten minimal benötigten Kraft, kompensatorisch erhöht. Ähnliche Defizite können sich in Abhängigkeit von der Lokalisation der cerebralen Läsionen sicher auch bei MS-Patienten manifestieren. Andererseits ist durch die häufig nachweisbaren spastischen Paresen und die beschriebene verminderte Kraftausdauer und erniedrigte isometrische Maximalkraft bei MS-Patienten auch eine gegenüber Gesunden verminderte Druckkraft denkbar. Aufgrund der Inhomogenität der Läsionslokalisationen und damit auch der individuellen Defizite ist vor dem Hintergrund der limitierten Probandenzahl der in dieser Studie beobachtete Trend somit zu erklären.

In einer Studie mit Chorea Huntington Patienten konnte zwar eine signifikante Erhöhung oder Gesamtgreifkräfte und somit ein erhöhter „safety margin“ nachgewiesen werden (Reilmann et al. 2001). Die Variabilität der Greifkraft war jedoch in allen untersuchten Konditionen am stärksten erhöht und korrelierte am besten zum klinischen Schweregrad der motorischen Symptome erfasst durch die „Unified Huntington’s Disease Rating Scale“ (UHDRS) (Huntington Study Group 1996). Zudem konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass die Greifkraftvariabilität im Verlauf von 3 Jahren bei allen untersuchten Patienten zunahm (Reilmann et al. 2001). Das Ergebnis dieser Studien und der hier durchgeführten Untersuchung von MS-Patienten unterstützt die Hypothese, dass nicht die Gesamtdruckkraft, sondern die Variabilität der isometrischen Druckkraft der sensitivere Marker zur Erfassung und Verlaufsdokumentation von Erkrankungen der sensomotorischen Koordination sein könnte. Eine mögliche Ursache hierfür ist in der stärkeren Unabhängigkeit der Variabilität von willkürlicher Kontrolle. Während die Gesamtdruckkraft von der Kooperation und Motivation des Probanden abhängt, ist die Variabilität der isometrischen Druckkraft ein vom Niveau der ausgeübten Kraft relativ unabhängiger Parameter, da bei der in dieser Studie angewendeten Berechnung der Variabilität die Abweichung der Kraft (Variabilität) bezogen auf die in einem aktuellen Zeitfenster ausgeübten Kräfte berechnet wird. Die durch eine

neuronale Schädigung induzierten sensomotorischen Defizite lassen sich also weitgehend unabhängig von der Kooperation des Probanden objektivieren.

Weiterhin wurden die Bewegungen des Manipulandums im Raum durch den Positions- und Orientierungsindex gemessen. Hier zeigten sich mit beiden Händen sowohl mit dem leichten als auch mit dem schweren Gewicht signifikante Defizite bei den MS-Patienten. Den MS-Patienten fiel es schwerer, das Greifobjekt ruhig zu halten. Diese Beobachtungen können als objektives Korrelat der klinisch bekannten Symptome Tremor und Ataxie interpretiert werden, die bei MS-Patienten häufig sind (Kesselring und Thompson 1997; Alusi et al. 2001; Mills et al. 2007). In einer früheren Studie demonstrierten Erasmus et al. eine Methode zur qualitativen Erfassung der Ataxie bei Ms-Patienten (Erasmus et al. 2001). Studien zur quantitativen Erfassung von Tremor und Ataxie bei MS-Patienten liegen bisher nicht vor. Das Ergebnis dieser Untersuchung belegt, dass solche Defizite bei MS-Patienten valide und quantitativ mit den angewandten Methoden erfasst werden können.

Insgesamt waren die Unterschiede zwischen rechter und linker Hand nicht sehr ausgeprägt, mit beiden Händen konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen dargestellt werden. Allerdings war die Gruppe der Linkshänder in beiden Kollektiven sehr klein (ein Linkshänder im MS-Kollektiv, zwei bei den gesunden Kontrollprobanden), so dass eine statistische Subanalyse zwischen dominanter und nicht dominanter Hand nicht möglich war. Abschließend ist festzustellen, dass die in dieser Studie angewendeten objektiven und quantitativen Messmethoden gut geeignet sind, sensomotorische Defizite und Störungen in der posturalen Stabilität bei MS-Patienten zu erfassen. Aufgrund der natürlichen Variabilität biologischer Marker war nicht zu erwarten, dass alle aufgezeichneten Messwerte in der Größe der hier untersuchten Kollektive konstant signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen liefern würden. Durch die Kombination der angewandten Methoden konnten jedoch bei nahezu allen Patienten Defizite in mindestens einem der untersuchten Funktionssysteme nachgewiesen werden. Grundsätzlich ist die einfache, schnelle, ambulante und wiederholte Anwendbarkeit der beschriebenen Methoden ein Argument für eine problemlose klinische Anwendbarkeit. Es bestehen zudem keine erkennbaren Risiken für die Probanden und die Anwendung der Systeme ist kostengünstig.

Es soll jedoch ausdrücklich klargestellt werden, dass die beschriebenen Veränderungen nicht pathognomonisch für MS-Patienten sind. Die Befunde sollen nicht zur Differentialdiagnose der Erkrankung dienen, sondern zur objektiven Beurteilung des Schweregrades und des Fortschreitens der Erkrankung. Die Diagnose der MS muss nach den bekannten und in den Leitlinien festgelegten Kriterien gestellt werden.

Teile der Versuchsanordnung dieser Studie wurden u.a. auch an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Chorea Huntington und amyotropher Lateralsklerose angewendet. Auch hier ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Erkrankten und gesunden Probanden. Ein Vergleich zwischen Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und an MS erkrankten Patienten wäre in Zukunft mit komplexen eventuell kombinierten Ableitungen verschiedener motorischer Leistungen sicherlich interessant, ist aber nicht Inhalt dieser Arbeit.

4.1.2 Korrelation zwischen quantitativ motorischen Defiziten und dem EDSS

In der Untersuchung der Zungenmotorik zeigte sich nur eine signifikante Korrelation zum EDSS. Bei einem vorgegebenen Druckniveau von 0,5 [N] korrelierte die Druckkraftvariabilität moderat mit dem EDSS. Dieses Ergebnis überrascht kaum. Der EDSS erfasst Defizite in insgesamt 8 Funktionssystemen. Eines dieser Funktionssysteme ist der Hirnstamm. Die Zungenmotorik ist z.T. natürlich auch kortikal gesteuert, im wesentlichen wird sie jedoch im Bereich der bulbären Hirnnervenkerne bzw. im Hirnstamm koordiniert. Gerade bei klinisch schwerer betroffenen Patienten mit einem EDSS größer als 5 wird ein Großteil der Gesamtpunktzahl durch die Mobilität der Patienten bedingt, oder es müssen Störungen in mehr als einem Funktionssystem vorliegen (Poser et al. 1983). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die motorische Leistung der Zunge nicht sehr gut mit dem EDSS korreliert. So können klinisch schwer betroffene Patienten, beispielsweise mit einer Gehstrecke unter 500 Metern, durchaus keinerlei Defizite im Bereich der bulbären Hirnstammfunktionen aufweisen. Durch die örtliche Dissemination der MS typischen Läsionen und die eher kleinen Areale, die für die Zungenmotorik verantwortlich sind, sind solche Symptomkonstellationen leicht möglich. Interessant ist, dass der einzige korrelierende Parameter, die Druckkraftvariabilität, wiederum auf dem mittleren Druckniveau von 0,5 [N] ein signifikantes Niveau erreichte. Auch im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden und in der Korrelation zur FA im MRT bestanden auf diesem Niveau die stärksten Unterschiede bzw. Korrelationen.

Im Zwei-Finger-Präzisionsgriff zeigten sich signifikante Korrelationen zum EDSS in mehreren Konditionen. Die Korrelation der Greifkraftvariabilität mit dem EDSS ergab ein etwas uneinheitliches Bild. So korrelierte in der Untersuchung der, bei fast allen Probanden dominanten, rechten Hand die Greifkraftvariabilität im Versuch mit dem leichteren Gewicht

mit dem EDSS. Im Versuch mit dem 500 Gramm schweren Gewicht bestand keine signifikante Korrelation. Im Versuchsteil mit der linken Hand zeigte sich ein umgekehrtes Bild, hier bestand nur mit dem schwereren Greifobjekt eine signifikante Korrelation zum EDSS. Ähnlich verhielt sich die Auswertung der Positions- und Orientierungsindizes. Diese erreichten nur bei Verwendung der linken Hand eine signifikante Korrelation zum EDSS. Eine Korrelation der Positions- und Orientierungsindizes und auch der Greifkraftvariabilität zum EDSS war zu erwarten. Schließlich war anzunehmen, dass Symptome wie Ataxie, Tremor, Sensibilitätsstörung und spastische Paresen erheblichen Einfluss auf diesen Versuchsteil haben würden. Diese Symptome werden zumindest teilweise durch den EDSS erfasst. Allerdings verliert auch hier gerade bei höheren EDSS-Werten die Funktion der oberen Extremität gegenüber der allgemeinen Mobilität bzw. Gehfähigkeit an Bedeutung. Hierdurch kann die nicht für alle Parameter bestehende Korrelation zum EDSS erklärt werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse für rechte und linke Hand allerdings nicht. Die z.T. bestehende Inkonsistenz der Korrelationen ist zudem durch die natürliche Varianz von biologischen Parametern zu erklären. Es wiesen möglicherweise zufallsbedingt im untersuchten Kollektiv mehr Patienten leichtgradige Defizite im Bereich der Motorik der linken Hand auf. Die Patientenkollektive für die Untersuchung der rechten und linken Hand waren zudem nicht identisch, da einige Patienten so schwere Paresen der linken bzw. rechten oberen Extremität aufwiesen, dass sie nicht alle Versuche bilateral durchführen konnten. Schließlich könnte die Händigkeit der Probanden eine Rolle spielen. Bis auf einen Probanden waren alle MS-Patienten Rechtshänder. Möglicherweise sind Defizite der nicht dominanten Hand schwerer zu kompensieren.

Die Gesamtdruckkraft korrelierte in keinem der Versuchsteile mit dem EDSS. Wie bereits unter Punkt 4.1.1 diskutiert, erscheint dieser Parameter für die Beurteilung des klinischen Schweregrades weniger geeignet, zudem konnten auch keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe der Kontrollprobanden dargestellt werden.

In der statischen Posturografie, fanden sich für alle untersuchten Parameter in allen Konditionen hochsignifikante Korrelationen zum EDSS. Die starke Korrelation zum EDSS lässt sich gut durch den EDSS selbst begründen. Wie bereits erwähnt, ist die Mobilität der Patienten ein sehr entscheidender Faktor für die Bewertung im EDSS. In dieser Studie lag der Median des EDSS bei 4 (SD +/-1,9). Ab einem EDSS von 4 gewinnt die Gehstrecke erheblich an Bedeutung. Bei Patienten mit eingeschränkter Mobilität liegt es nahe, dass häufig auch Probleme in der posturalen Kontrolle und somit der Standstabilität bestehen. Die, vielleicht übermäßige, Repräsentation der Funktion der unteren Extremitäten im EDSS trägt demnach

sicherlich erheblich zu der guten Korrelation zu den erfassten Daten der Posturografie bei. Auch die Messwerte der statischen Posturografie korrelierten hoch signifikant mit dem EDSS. Demnach werden frühere Untersuchungen, in denen auch bei klinisch leicht betroffenen Patienten erhebliche Defizite in der posturalen Kontrolle nachweisbar waren durch diese Studie gestützt (Karst et al. 2005; Martin et al. 2006; Cattaneo und Jonsdottir 2009).

4.1.3 Korrelation zwischen den quantitativ motorischen Defiziten und der FA in der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung – eine Verbindung zwischen Struktur und Funktion

Die Defizite des Zwei-Finger-Präzisionsgriffs zeigten gute Korrelationen vor allem zwischen der Greifkraftvariabilität und der FA im MRT. Sowohl im Versuch mit dem 250 Gramm schweren Greifobjekt als auch sogar stärker ausgeprägt, im Versuch mit dem 500 Gramm schweren Manipulandum zeigten sich hoch-signifikante Korrelationen zur FA vor allem im parietalen Marklager, insbesondere in Assoziation zum linken primären Motorkortex. Aber auch in den ipsilateralen Motorarealen zeigten sich, schwächer ausgeprägt, Korrelationen zur Greifkraftvariabilität. Im Versuch mit der linken Hand zeigten sich mit beiden Greifobjekten Korrelationen zur FA des kontralateralen primär motorischen Kortex. Auffällig war, dass auch in den ipsilateralen Motorarealen eine vergleichbar gute Korrelation zur Greifkraftvariabilität bestand. Die neuronale Aktivierung bei motorischen Übungen der oberen Extremitäten ist hoch komplex und noch nicht vollständig verstanden. In vielen Studien konnte durch Anwenden von funktioneller MRT (fMRT) und transkranieller Magnetstimulation gezeigt werden, dass nicht nur der primär motorische Kortex, sondern auch supplementär motorische Areale der kontralateralen Hemisphäre aktiviert werden (Kuhtz-Buschbeck et al. 2001; Keisker et al. 2009). Zudem werden auch supplementär motorische Areale der ipsilateralen Seite aktiviert (Stippich et al. 2007; Keisker et al. 2009). Ein Grund hierfür könnte in der größeren Bedeutung der dominanten Hemisphäre für die Motorik der ipsilateralen oberen Extremität liegen. So konnte in Schlaganfallstudien gezeigt werden, dass Patienten mit links hemisphärischen Läsionen größere Schwierigkeiten in der Koordination der „gesunden“ Seite hatten, als Patienten mit rechts hemisphärischen Läsionen (Debaere et al. 2001). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der ipsilaterale primär motorische Kortex bei Aktivierung des kontralateralen primär motorischen Kortex inhibiert wird (Hamzei et al. 2002). Nach aktueller Studienlage scheint jedoch der inhibitorische Effekt der dominanten Hemisphäre auf die nicht-dominante Hemisphäre wesentlich größer zu sein als umgekehrt (Vines et al. 2008; Wu et al. 2008). In dieser Studie waren alle Teilnehmer, bis

auf eine Ausnahme, Rechtshänder. Eine gute Korrelation auch zur FA im ipsilateralen primär motorischen Kortex bei Verwendung der nicht dominanten Hand könnte demnach durch eine fehlende oder zumindest schwächere Inhibition durch den kontralateralen primär motorischen Kortex erklärt werden. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die DTI-MRT methodologisch natürlich nicht unmittelbar mit Ergebnissen aus fMRT Studien oder Untersuchungen mit transkranieller Magnetstimulation vergleichbar ist. Dass strukturelle Schädigungen der weißen Substanz bei MS Patienten wie sie in der DTI-MRT detektiert werden aber durchaus mit Veränderungen in fMRT gestützten Untersuchungen korrelieren, konnte an anderer Stelle bereits gezeigt werden (Lowe et al. 2008).

Die Untersuchung der Gesamtgreifkraft ergab keine Korrelationen zur FA. Dieses Ergebnis erscheint wenig überraschend, da weder im Vergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand, noch eine Korrelation zwischen durchschnittlicher Greifkraft und dem EDSS bestand (s. Kap. 4.1.1 und 4.1.2). Diese Befunde stützen die bereits zuvor diskutierte Feststellung, dass die Gesamtgreifkraft ein ungeeigneter Parameter zur Abschätzung des klinischen Schweregrades von Patienten mit Multipler Sklerose ist.

Schließlich wurde mittels des Positions- und Orientierungsindex die Fähigkeit der Probanden untersucht, das Manipulandum konstant und ruhig in einer Position zu halten. Es zeigten sich sowohl mit der rechten, als auch mit der linken Hand signifikante Korrelationen zur FA überwiegend im parietalen Motorkortex assoziierten Marklager beider Hemisphären. Ein Einfluss beider Hemisphären auf die ipsi- und kontralaterale Bewegungskoordination zeigte sich hier wie auch bei der Untersuchung der Greifkraftkontrolle (s.o.). Dabei erscheint der Orientierungsindex der geeignetere Surrogatmarker zu sein als der Positionsindex. In der Literatur wird von einigen Autoren die größere Rolle der nicht dominanten Hemisphäre in der posturalen Kontrolle der oberen Extremität postuliert (de Freitas et al. 2007; Shabbott und Sainburg 2008). Diese These konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Die Zungenmotorik zeigte eine starke negative Korrelation zwischen der Zungenkraftvariabilität und der FA im MRT. Die robustesten Korrelationen konnten symmetrisch im Bereich der im Hirnstamm verlaufenden Bahnen nachgewiesen werden. Aber auch in der Kortex assoziierten weißen Substanz und in der weißen Substanz des Kleinhirns fanden sich negative Korrelationen zwischen der Zungenkraftvariabilität und der FA. Die neuronale Steuerung der Zungenmuskulatur, insbesondere bezogen auf die Funktion des Schluckaktes, ist hoch komplex und noch nicht vollständig verstanden. Der Hirnstamm spielt eine wichtige Rolle bei der sensomotorischen Kontrolle der Zunge. Insbesondere die

Hirnnervenkerne der Nn. hypoglossi mit assoziierten Neuronen u.a. in der Medulla oblongata und des Pons haben eine entscheidende Bedeutung (Sawczuk und Mosier 2001; Travers und Rinaman 2002). Weiterhin haben auch übergeordnete Zentren im primär motorischen Kortex und in supplementär-motorischen Arealen eine Funktion in der Steuerung der Zunge (Mosier et al. 1999). Schließlich gibt es auch Hinweise auf einen Einfluss des Kleinhirns auf die Sensomotorik der Zunge (Grodd et al. 2001). Studien zur Korrelation klinisch erfasster Defizite der Zungenfunktion zur diffusions-gewichteten MRT liegen bislang nicht vor.

Die durchschnittlich aufgebrachte Druckkraft und die Kontaktzeit zum Drucksensor erbrachten keine konsistenten Ergebnisse in Hinblick auf eine Korrelation zur FA. Wie auch in der Untersuchung der Greifkraft, ist die Variabilität der Druckkraftkoordination der beste Surrogatmarker zur Erfassung sensomotorischer Defizite der Zunge. Die in dieser Studie gezeigten Korrelationen der Zungenmotorik zur DTI-MRT stützen eine wichtige Rolle des Hirnstammes in der sensomotorischen Steuerung der Zunge. Zudem konnte auch die Rolle der primär motorischen Areale im Kortex bzw. die Bedeutung der Intaktheit der kortiko-basalen Bahnen verdeutlicht werden.

Die Korrelationen der Defizite der posturalen Stabilität der Patienten zur FA waren gering. Lediglich im Versuchteil mit erhaltener visueller Kontrolle konnten moderate Korrelationen zwischen CoP-Mobility und FA dargestellt werden. Es zeigte sich hierbei eine globale Korrelation zur nahezu gesamten weißen Substanz ohne erkennbare regionale Maxima. Zunächst erscheint dieses Ergebnis überraschend, da z.B. keine hoch signifikanten Korrelationen zum Kleinhirn bestanden. Jedoch stellt das Kleinhirn nur ein wichtiges Areal für die posturale Kontrolle dar. Vor allem in tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Hirnregionen an der posturalen Kontrolle beteiligt sind, so z.B. der präfrontale Kortex, der Thalamus, die Basalganglien und primär motorische Areale (Lalonde und Strazielle 2007; Bakker et al. 2008; Mihara et al. 2008). Hierdurch könnte eine globale Korrelation zur FA erklärt werden. Im Versuchsteil mit geschlossenen Augen ließen sich nur schwache Korrelationen zu Arealen in Assoziation zum präfrontalen Kortex darstellen. Insgesamt waren die Korrelationen deutlich schwächer als mit erhaltener visueller Kontrolle. Neben dem visuellen System und der zerebellären Funktion spielen weitere Systeme eine entscheidende Rolle für die Standstabilität. So konnte in mehreren Studien die Bedeutsamkeit von Gelenkpropriozeption und Muskelafferenzen für die posturale Balance dargestellt werden (Di Fabio et al. 1990; Guerraz und Bronstein 2008). Die Gelenkpropriozeption und Afferenzen aus der Muskulatur gewinnen bei Wegfall der Kompensation durch das visuelle System vermehrt an Bedeutung für die posturale Stabilität.

Spinale Läsionen sind bei MS-Patienten häufig und können das afferente Feedback aus der Peripherie erheblich beeinträchtigen (Lyalka et al. 2009). Diese Läsionen wurden in dieser Studie nicht differenziert erfasst. Möglicherweise lässt sich die schlechtere Korrelation der posturalen Instabilität zur zerebralen FA bei Wegfall der visuellen Kompensationsmechanismen also durch die gestörte Propriozeption aus der Peripherie aufgrund von spinalen Läsionen erklären.

Die dynamische Posturografie ergab hoch signifikante Korrelationen zur FA der gesamten weißen Substanz. Beide erfassten Parameter (erreichte Objekte und für Beendigung der Aufgabe benötigte Zeit) korrelierten signifikant zur FA. Wie auch bei der statischen Posturografie bestanden keine eindeutigen Maxima in der Korrelationsanalyse. Insgesamt scheint die dynamische Posturografie Defizite in der Standstabilität noch sensitiver abbilden zu können als die statische Posturografie.

Interessant war, dass eine exzellente Korrelation zwischen EDSS und FA hergestellt werden konnte. Wie im Methodenteil bereits erwähnt, sind die bisherigen Ergebnisse aus DTI-MRT-Studien bei MS-Patienten sehr unterschiedlich. Insgesamt sind die Korrelationen zwischen EDSS und FA eher als mäßig zu bezeichnen. Eine Begründung für die gute Korrelation in dieser Studie könnte in der Verwendung von hochauflösender 3 Tesla Technologie und der verwendeten Software liegen (Deppe et al. 2007).

Zusammenfassend ist eine Korrelation des Ausmaßes der quantitativ motorisch nachweisbaren Defizite mit den Schädigungszeichen in der FA der MRT für viele Modalitäten der durchgeführten Untersuchungen nachweisbar. Gerade aufgrund der bekannten Heterogenität der Läsionslokalisationen und der relativ geringen Probandenzahl wird dies als Hinweis auf eine Verbindung zwischen Struktur und Funktion gewertet. Die Beobachtungen legen nahe, dass die gemessenen Defizite auf ein zentrales neuronales Korrelat haben. Es wird allerdings ausdrücklich einschränkend angemerkt, dass die hier beschriebenen Korrelationen keine klare kausale Verknüpfung erlauben, wie es vielleicht bei funktionellen Untersuchungen z.B. mittels fMRT möglich wäre. Trotz dieser Einschränkungen werten wir die beobachteten Korrelationen als Anhalt für die Validität der getesteten quantitativ motorischen Techniken. Die Beobachtungen sprechen sicher für eine weitergehende Exploration der Techniken in größeren Studien.

4.2. Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

Diese Studie hat gezeigt, dass die erstmals bei MS-Patienten angewendeten objektiven und quantitativen motorischen Messsysteme gut geeignet sind, sensomotorische Defizite und Störungen der posturalen Kontrolle zu erfassen. In nahezu allen angewendeten Techniken konnten signifikante Unterschiede zwischen MS-Patienten und gesunden Probanden nachgewiesen werden.

Die Korrelation zum EDSS als etabliertem Standard zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Behinderung bei MS-Patienten zeigte inkonsistente Ergebnisse. Insbesondere die Untersuchung der Standstabilität zeigte gute Korrelationen zum EDSS, in anderen Versuchsteilen konnten hingegen nur schwache oder keine Korrelationen zwischen neurophysiologischen Parametern und dem EDSS hergestellt werden. Gründe hierfür sind unter Kapitel 4.1.2 ausführlich diskutiert worden. Neben der natürlichen Variabilität biologischer Marker ist möglicherweise der EDSS aufgrund der überproportionalen Abbildung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten der wichtigste Grund für die teilweise schlechten Korrelationen zu den neurophysiologischen Daten der Hand- und Zungenmotorik einerseits und andererseits der sehr guten Korrelation zur Posturografie.

Die Korrelation der neurophysiologischen Parameter mit der diffusionsgewichteten MRT war größtenteils sehr robust. So gelang es beispielsweise, Korrelationen zwischen mikrostruktureller Schädigung in Motorkortex assoziierten Arealen der weißen Substanz und Defiziten der Handmotorik zu zeigen. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Hirnstammschädigung und Störung der Zungenmotorik dargestellt werden. Zumindest was diese Funktionssysteme angeht, sind die in dieser Studie angewandten Messmethoden möglicherweise besser geeignet motorische Defizite zu erfassen als der EDSS. Korrelationen zwischen objektiv erfassten sensomotorischen Defiziten und mikrostruktureller zerebraler Schädigung waren bisher nicht bekannt. Die Befunde sprechen für eine enge Verbindung zwischen Schädigungen der Struktur und Beeinträchtigungen der Funktion der Patienten.

Somit konnte diese Studie erstmals den potentiellen Nutzen einer neuen computergestützten, objektiven, quantitativen, motorischen Messbatterie bei MS-Patienten zeigen. Die Messmethoden sind einfach und ohne Risiko für Probanden auch wiederholt anwendbar. Die Geräte sind präkalibriert und in der Ambulanz ohne großen organisatorischen Aufwand einsetzbar. Je nach Konstellation der durchzuführenden Tests sind die Untersuchungen in kurzer Zeit durchführbar. Die Methoden könnten sich zur Verlaufsbeurteilung in klinischen Studien eignen und hier besonders in multizentrischen Designs eine verbesserte Sensitivität und Reliabilität zwischen den Zentren bewirken. Auch kleinere Effekte von Therapien, die in

Der Skala des kategorischen EDSS nicht detektiert werden können, könnten erfasst werden.

Einschränkend wird angemerkt, dass die enorme Vielfalt anderer Symptome der MS mit z.T. erheblicher Bedeutung für den Alltag durch die beschriebenen Methoden nicht in Gänze erfasst wird. Da aber Störungen der sensomotorischen Koordination und Standstabilität sicherlich zu den zentralen Symptomen bei MS-Patienten zählen, könnten die hier angewendeten Messmethoden durchaus als Ergänzung zum EDSS geeignet sein, funktionell relevante und repräsentative Kenngrößen objektiv und quantitativ zu erfassen.

Weitere Studien könnten zeigen, ob auch mit reduzierter Versuchszahl und zeitlicher Verkürzung der Tests vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können. Zur Zeit wird zudem in Verlaufsuntersuchungen in wesentlich größeren Patientenkollektiven geprüft, ob eine Verschlechterung oder Verbesserung bestehender Symptome der Multiplen Sklerose in verblindeten Analysen sensitiv erfasst werden kann. Auch eine multizentrische Anwendung der Methoden soll zur weiteren Validierung erfolgen.

Literaturverzeichnis

- Alusi, S. H., J. Worthington, et al. (2001). "A study of tremor in multiple sclerosis." *Brain*. **124**(Pt 4): 720-730.
- Amato, M. P., L. Fratiglioni, et al. (1988). "Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis." *Arch.Neurol.* **45**(7): 746-748.
- Ascherio, A., K. L. Munger, et al. (2001). "Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study." *JAMA*. **286**(24): 3083-3088.
- Bakker, M., F. P. De Lange, et al. (2008). "Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait." *Neuroimage* **41**(3): 998-1010.
- Bammer, R. (2003). "Basic principles of diffusion-weighted imaging." *Eur.J.Radiol.* **45**(3): 169-184.
- Bammer, R., B. Acar, et al. (2003). "In vivo MR tractography using diffusion imaging." *Eur.J.Radiol.* **45**(3): 223-234.
- Bitsch, A., T. Kuhlmann, et al. (2000). "Tumour necrosis factor alpha mRNA expression in early multiple sclerosis lesions: correlation with demyelinating activity and oligodendrocyte pathology." *Glia*. **29**(4): 366-375.
- Bitsch, A., J. Schuchardt, et al. (2000). "Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation." *Brain*. **123**(Pt 6): 1174-1183.
- Bozzali, M., M. Cercignani, et al. (2002). "Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging." *AJNR* *Am.J.Neuroradiol.* **23**(6): 985-988.
- Brex, P. A., O. Ciccarelli, et al. (2002). "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis." *N.Engl.J.Med.* **346**(3): 158-164.
- Bronnum-Hansen, H., N. Koch-Henriksen, et al. (1994). "Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey." *Neurology*. **44**(10): 1901-1907.
- Bronnum-Hansen, H., E. Stenager, et al. (2005). "Suicide among Danes with multiple sclerosis." *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. **76**(10): 1457-1459.
- Cassol, E., J. P. Ranjeva, et al. (2004). "Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter." *Mult.Scler.* **10**(2): 188-196.
- Cattaneo, D. and J. Jonsdottir (2009). "Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis." *Mult Scler* **15**(1): 59-67.
- Cercignani, M., M. Bozzali, et al. (2001). "Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis." *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. **70**(3): 311-317.
- Cercignani, M., G. Iannucci, et al. (2000). "Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI." *Neurology*. **54**(5): 1139-1144.
- Ciccarelli, O., D. J. Werring, et al. (2003). "A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging--evidence of Wallerian degeneration." *J.Neurol.* **250**(3): 287-292.
- Comi, G., M. Filippi, et al. (2001). "European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group." *Ann.Neurol.* **49**(3): 290-297.
- de Freitas, P. B., V. Krishnan, et al. (2007). "Force coordination in static manipulation tasks: effects of the change in direction and handedness." *Exp Brain Res* **183**(4): 487-97.

- Debaere, F., D. Van Assche, et al. (2001). "Coordination of upper and lower limb segments: deficits on the ipsilesional side after unilateral stroke." *Exp Brain Res* **141**(4): 519-29.
- Deppe, M., T. Duning, et al. (2007). "Diffusion-tensor imaging at 3 T: detection of white matter alterations in neurological patients on the basis of normal values." *Invest Radiol* **42**(6): 338-45.
- Derfuss, T., R. Gurkov, et al. (2001). "Intrathecal antibody production against *Chlamydia pneumoniae* in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response." *Brain*. **124**(Pt 7): 1325-1335.
- Di Fabio, R. P., M. B. Badke, et al. (1990). "Influence of local sensory afference in the calibration of human balance responses." *Exp Brain Res* **80**(3): 591-9.
- Erasmus, L. P., S. Sarno, et al. (2001). "Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients." *J Neurosci Methods* **108**(1): 25-37.
- Fellows, S. J., J. Noth, et al. (1998). "Precision grip and Parkinson's disease." *Brain*. **121**(Pt 9): 1771-1784.
- Filippi, M., M. Cercignani, et al. (2001). "Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis." *Neurology*. **56**(3): 304-311.
- Filippi, M., D. W. Paty, et al. (1995). "Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study." *Neurology*. **45**(2): 255-260.
- Fog, T. (1965). "A scoring system for neurological impairment in multiple sclerosis." *Acta Neurol.Scand.Suppl.* **13 Pt 2:551-5.**: 551-555.
- Forsberg, P., A. Fryden, et al. (1986). "Immunoglobulin abnormalities in the cerebrospinal fluid during bacterial meningitis." *J.Neuroimmunol.* **12**(4): 299-310.
- Fox, E. J. (2004). "Mechanism of action of mitoxantrone." *Neurology*. **63**(12 Suppl 6): S15-S18.
- Freedman, M. S., E. J. Thompson, et al. (2005). "Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement." *Arch.Neurol.* **62**(6): 865-870.
- Fuhr, P. and L. Kappos (2001). "Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis." *Clin.Neurophysiol.* **112**(12): 2185-2189.
- Gallo, A., M. Rovaris, et al. (2005). "Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis." *Arch.Neurol.* **62**(5): 803-808.
- Goodkin, D. E., D. Cookfair, et al. (1992). "Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group." *Neurology*. **42**(4): 859-863.
- Goodkin, D. E., D. Hertsgaard, et al. (1988). "Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests." *Arch.Phys.Med.Rehabil.* **69**(10): 850-854.
- Goodkin, D. E., W. D. Rooney, et al. (1998). "A serial study of new MS lesions and the white matter from which they arise." *Neurology*. **51**(6): 1689-1697.
- Gordon, A. M., L. Quinn, et al. (2000). "Coordination of prehensile forces during precision grip in Huntington's disease." *Exp.Neurol.* **163**(1): 136-148.
- Grodd, W., E. Hulsmann, et al. (2001). "Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization." *Hum Brain Mapp* **13**(2): 55-73.
- Guerraz, M. and A. M. Bronstein (2008). "Ocular versus extraocular control of posture and equilibrium." *Neurophysiol Clin* **38**(6): 391-8.

- Hamzei, F., C. Dettmers, et al. (2002). "Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases." *Neuroimage* **17**(1): 490-6.
- Hartelius, L. and M. Lillvik (2003). "Lip and tongue function differently affected in individuals with multiple sclerosis." *Folia Phoniatr. Logop.* **55**(1): 1-9.
- Hartung, H. P., A. Bar-Or, et al. (2004). "What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS?" *J.Neurol.* **251 Suppl 5:v12-v29.**: v12-v29.
- Heller, J., G. Holzer, et al. (1990). "Immunological differentiation between neuroborreliosis and multiple sclerosis." *J.Neurol.* **237**(8): 465-470.
- Hermsdorfer, J., E. Hagl, et al. (2003). "Grip force control during object manipulation in cerebral stroke." *Clin.Neurophysiol.* **114**(5): 915-929.
- Hobart, J., J. Freeman, et al. (2000). "Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition." *Brain.* **123**(Pt 5): 1027-1040.
- Jeffery, D. R. and R. Herndon (2004). "Review of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis." *Neurology.* **63**(12 Suppl 6): S19-S24.
- Karst, G. M., D. M. Venema, et al. (2005). "Center of pressure measures during standing tasks in minimally impaired persons with multiple sclerosis." *J Neurol Phys Ther* **29**(4): 170-80.
- Keisker, B., M. C. Hepp-Reymond, et al. (2009). "Differential force scaling of fine-graded power grip force in the sensorimotor network." *Hum Brain Mapp.*
- Kesselring, J. and A. J. Thompson (1997). "Spasticity, ataxia and fatigue in multiple sclerosis." *Baillieres Clin Neurol* **6**(3): 429-45.
- Kidd, D., F. Barkhof, et al. (1999). "Cortical lesions in multiple sclerosis." *Brain.* **122**(Pt 1): 17-26.
- Kornek, B. and H. Lassmann (1999). "Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note." *Brain Pathol.* **9**(4): 651-656.
- Krupp, L. B., L. A. Alvarez, et al. (1988). "Fatigue in multiple sclerosis." *Arch.Neurol.* **45**(4): 435-437.
- Krupp, L. B. and S. A. Rizvi (2002). "Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis." *Neurology.* **58**(8 Suppl 4): S32-S39.
- Kuhtz-Buschbeck, J. P., H. H. Ehrsson, et al. (2001). "Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study." *Eur J Neurosci* **14**(2): 382-90.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology.* **33**(11): 1444-1452.
- Lalonde, R. and C. Strazielle (2007). "Brain regions and genes affecting postural control." *Prog Neurobiol* **81**(1): 45-60.
- Lambert, C. P., R. L. Archer, et al. (2001). "Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis." *Med Sci Sports Exerc* **33**(10): 1613-9.
- Langer-Gould, A., H. H. Moses, et al. (2004). "Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis." *Neurology.* **63**(11 Suppl 5): S35-S41.
- Leocani, L., B. Colombo, et al. (2008). "Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis." *Neurol Sci* **29 Suppl 2**: S241-3.
- Lin, X., C. R. Tench, et al. (2005). "'Importance sampling' in MS: use of diffusion tensor tractography to quantify pathology related to specific impairment." *J.Neurol.Sci.* **237**(1-2): 13-19.
- Lowe, M. J., E. B. Beall, et al. (2008). "Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity." *Hum Brain Mapp* **29**(7): 818-27.
- Lyalka, V. F., G. N. Orlovsky, et al. (2009). "Impairment of postural control in rabbits with extensive spinal lesions." *J Neurophysiol* **101**(4): 1932-40.

- Mainero, C., N. De Stefano, et al. (2001). "Correlates of MS disability assessed in vivo using aggregates of MR quantities." *Neurology*. **56**(10): 1331-1334.
- Martin, C. L., B. A. Phillips, et al. (2006). "Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability." *Mult Scler* **12**(5): 620-8.
- McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." *Ann.Neurol.* **50**(1): 121-127.
- Meinl, E. and R. Hohlfeld (2002). "Immunopathogenesis of multiple sclerosis: MBP and beyond." *Clin.Exp.Immunol.* **128**(3): 395-397.
- Mihara, M., I. Miyai, et al. (2008). "Role of the prefrontal cortex in human balance control." *Neuroimage* **43**(2): 329-36.
- Miller, D. H., A. J. Thompson, et al. (2003). "Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis." *J.Neurol.* **250**(12): 1407-1419.
- Mills, R. J., L. Yap, et al. (2007). "Treatment for ataxia in multiple sclerosis." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD005029.
- Mosier, K. M., W. C. Liu, et al. (1999). "Lateralization of cortical function in swallowing: a functional MR imaging study." *AJNR Am J Neuroradiol* **20**(8): 1520-6.
- Murdoch, B. E., T. J. Spencer, et al. (1998). "Lip and tongue function in multiple sclerosis: A physiological analysis." *Motor Control*. **2**(2): 148-160.
- Noseworthy, J. H., M. K. Vandervoort, et al. (1990). "Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group." *Neurology*. **40**(6): 971-975.
- Paty, D. W., J. J. Oger, et al. (1988). "MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT." *Neurology*. **38**(2): 180-185.
- Peterson, J. W., L. Bo, et al. (2001). "Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions." *Ann.Neurol.* **50**(3): 389-400.
- Poser, C. M., D. W. Paty, et al. (1983). "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols." *Ann.Neurol.* **13**(3): 227-231.
- Poser, S., J. F. Kurtzke, et al. (1989). "Survival in multiple sclerosis." *J.Clin.Epidemiol.* **42**(2): 159-168.
- Poser, S., N. E. Raun, et al. (1982). "Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis." *Acta Neurol.Scand.* **66**(3): 355-362.
- Pugliatti, M., S. Sotgiu, et al. (2001). "Multiple sclerosis prevalence among Sardinians: further evidence against the latitude gradient theory." *Neurol.Sci.* **22**(2): 163-165.
- Reiche, W., S. Merkelbach, et al. (2000). "[Neuroradiological aspects of encephalitis disseminata]." *Radiologe.* **40**(11): 1045-1056.
- Reilmann, R., F. Kirsten, et al. (2001). "Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3-year follow-up study." *Neurology*. **57**(5): 920-924.
- Rocca, M. A., M. Cercignani, et al. (2000). "Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS." *Neurology*. **55**(6): 882-884.
- Rosati, G. (2001). "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update." *Neurol.Sci.* **22**(2): 117-139.
- Rosche, B., B. Kieseier, et al. (2003). "[New understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis]." *Nervenarzt.* **74**(8): 654-663.
- Rovaris, M., A. Gallo, et al. (2005). "Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI." *Neuroimage*. **24**(4): 1139-1146.

- Rovaris, M., A. Gass, et al. (2005). "Diffusion MRI in multiple sclerosis." *Neurology*. **65**(10): 1526-1532.
- Rovaris, M., G. Iannucci, et al. (2002). "Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging." *J.Neurol.Sci.* **195**(2): 103-109.
- Sadovnick, A. D., R. A. Remick, et al. (1996). "Depression and multiple sclerosis." *Neurology*. **46**(3): 628-632.
- Sawczuk, A. and K. M. Mosier (2001). "Neural control of tongue movement with respect to respiration and swallowing." *Crit Rev Oral Biol Med* **12**(1): 18-37.
- Schwid, S. R., C. A. Thornton, et al. (1999). "Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS." *Neurology*. **53**(4): 743-750.
- Shabbott, B. A. and R. L. Sainburg (2008). "Differentiating between two models of motor lateralization." *J Neurophysiol* **100**(2): 565-75.
- Sipe, J. C., R. L. Knobler, et al. (1984). "A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis." *Neurology*. **34**(10): 1368-1372.
- Soldan, S. S., R. Berti, et al. (1997). "Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA." *Nat.Med.* **3**(12): 1394-1397.
- Sriram, S., C. W. Stratton, et al. (1999). "Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis." *Ann.Neurol.* **46**(1): 6-14.
- Stippich, C., M. Blatow, et al. (2007). "Global activation of primary motor cortex during voluntary movements in man." *Neuroimage* **34**(3): 1227-37.
- Stone, L. A., J. A. Frank, et al. (1997). "Characterization of MRI response to treatment with interferon beta-1b: contrast-enhancing MRI lesion frequency as a primary outcome measure." *Neurology*. **49**(3): 862-869.
- Sundgren, P. C., Q. Dong, et al. (2004). "Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications." *Neuroradiology*. **46**(5): 339-350.
- Tedeschi, G., L. Lavorgna, et al. (2005). "Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis." *Neurology*. **65**(2): 280-285.
- Tourbah, A., J. L. Stievenart, et al. (2001). "Correlating multiple MRI parameters with clinical features: an attempt to define a new strategy in multiple sclerosis." *Neuroradiology*. **43**(9): 712-720.
- Trapp, B. D., J. Peterson, et al. (1998). "Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis." *N.Engl.J.Med.* **338**(5): 278-285.
- Travers, J. B. and L. Rinaman (2002). "Identification of lingual motor control circuits using two strains of pseudorabies virus." *Neuroscience* **115**(4): 1139-51.
- Verdier-Taillefer, M. H., M. Zuber, et al. (1991). "Observer disagreement in rating neurologic impairment in multiple sclerosis: facts and consequences." *Eur.Neurol.* **31**(2): 117-119.
- Vines, B. W., D. Nair, et al. (2008). "Modulating activity in the motor cortex affects performance for the two hands differently depending upon which hemisphere is stimulated." *Eur J Neurosci* **28**(8): 1667-73.
- Wenzelburger, R., F. Kopper, et al. (2005). "Hand coordination following capsular stroke." *Brain*. **128**(Pt 1): 64-74.
- Werring, D. J., D. Brassat, et al. (2000). "The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study." *Brain*. **123**(Pt 8): 1667-1676.
- Wu, X., K. Chen, et al. (2008). "Ipsilateral brain deactivation specific to the nondominant hand during simple finger movements." *Neuroreport* **19**(4): 483-6.
- Yong, V. W. (2002). "Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS." *Neurology*. **59**(6): 802-808.

Ziemssen, T., T. Kumpfel, et al. (2002). "Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor." *Brain*. **125**(Pt 11): 2381-2391.

Anhang

| ID | 250 g re | Koeff | Druck | Ori | Pos | 500 g re | Koeff | Druck | Ori | Pos |
|----|-------------|--------|-------|-------|------|----------|-------|-------|-------|------|
| 1 | | 4.64% | 1.87 | 8.03 | 1.39 | | 4.59% | 3.52 | 7.43 | 1.15 |
| 2 | | 4.49% | 2.28 | 3.31 | 0.76 | | 4.71% | 3.55 | 3.48 | 0.71 |
| 3 | | 10.07% | 6.49 | 4.10 | 1.35 | | 8.47% | 9.82 | 4.95 | 1.34 |
| 4 | | 2.64% | 1.51 | 3.55 | 0.80 | | 2.76% | 3.68 | 3.55 | 0.80 |
| 5 | | 4.80% | 4.03 | 3.91 | 0.72 | | 5.54% | 5.79 | 4.77 | 0.73 |
| 6 | | 4.90% | 2.19 | 3.06 | 0.95 | | 3.16% | 3.85 | 3.37 | 0.90 |
| 7 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 8 | | 6.28% | 6.73 | 4.68 | 1.16 | | 6.10% | 10.34 | 5.34 | 1.19 |
| 9 | | 8.10% | 2.58 | 5.17 | 1.03 | | 5.01% | 4.57 | 4.02 | 0.95 |
| 10 | | 4.75% | 3.14 | 6.23 | 1.89 | | 2.34% | 4.46 | 7.91 | 1.70 |
| 11 | | 4.51% | 1.82 | 2.74 | 0.81 | | 2.35% | 4.22 | 3.08 | 0.96 |
| 12 | | 3.00% | 3.19 | 3.02 | 0.94 | | 3.46% | 4.96 | 3.79 | 1.01 |
| 13 | | 5.31% | 5.35 | 3.63 | 1.12 | | 7.30% | 5.81 | 4.13 | 1.09 |
| 14 | | 2.90% | 6.35 | 2.67 | 0.88 | | 1.86% | 4.66 | 2.54 | 0.69 |
| 15 | | 11.74% | 3.03 | 13.13 | 2.34 | | 7.35% | 4.85 | 9.40 | 1.67 |
| 16 | | 4.36% | 2.43 | 3.07 | 0.75 | | 4.08% | 3.99 | 3.44 | 0.89 |
| 17 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 18 | | 6.59% | 2.18 | 5.38 | 1.26 | | 7.09% | 6.05 | 5.37 | 1.54 |
| 19 | | 5.73% | 2.17 | 4.97 | 1.10 | | 4.98% | 5.98 | 7.52 | 1.45 |
| 20 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 21 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 22 | | 3.46% | 2.57 | 3.46 | 0.64 | | 2.78% | 4.09 | 4.21 | 1.06 |
| 23 | | 3.33% | 1.74 | 3.58 | 0.76 | | 2.71% | 3.17 | 3.91 | 0.81 |
| 24 | | 7.39% | 2.39 | 3.03 | 0.74 | | 4.07% | 4.04 | 3.88 | 1.01 |
| 25 | | 3.62% | 5.92 | 3.80 | 1.11 | | 2.99% | 5.87 | 3.64 | 1.10 |
| 26 | | 2.61% | 3.78 | 2.56 | 0.81 | | 4.71% | 5.64 | 3.85 | 1.08 |
| 27 | | 7.27% | 4.52 | 5.62 | 1.25 | | 6.26% | 6.43 | 6.48 | 1.41 |
| 28 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 29 | | 6.25% | 4.33 | 8.47 | 1.41 | | 5.68% | 7.03 | 10.76 | 1.51 |
| 30 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 31 | | 6.38% | 2.04 | 4.26 | 1.09 | | 8.54% | 4.05 | 4.26 | 1.16 |
| 32 | | 2.09% | 2.82 | 2.91 | 0.41 | | 2.60% | 5.46 | 3.31 | 0.40 |
| 33 | | 2.81% | 3.50 | 3.35 | 0.22 | | 4.32% | 5.14 | 3.78 | 0.21 |
| | Mean | 5.19% | 3.37 | 4.51 | 1.03 | | 4.66% | 5.22 | 4.90 | 1.06 |
| | SD | 2.32% | 1.58 | 2.30 | 0.43 | | 1.94% | 1.72 | 2.05 | 0.36 |

Tab. 1 Messdaten der MS-Patienten aus den Versuchen mit dem 250 Gramm und 500 Gramm schweren Greifobjekt und Verwendung der rechten Hand

ID= Identifikationsnummer, Koeff= Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%], Druck= durchschnittliche Druckkraft [N], Ori= Orientierungsindex, Pos= Positionsindex, ID= Patientennummer, SD= Standardabweichung, Mean= Mittelwert, n/a= nicht verfügbar

| ID | 250 g li | Koeff | Druck | Ori | Pos | 500 g li | Koeff | Druck | Ori | Pos |
|----|-------------|--------|-------|-------|------|----------|--------|-------|-------|------|
| 1 | | 6.72% | 2.07 | 9.00 | 1.50 | | 8.84% | 3.64 | 10.87 | 1.38 |
| 2 | | 3.10% | 3.00 | 3.59 | 1.21 | | 3.79% | 4.51 | 4.00 | 1.21 |
| 3 | | 3.64% | 6.18 | 3.51 | 1.11 | | 5.74% | 9.72 | 4.46 | 1.23 |
| 4 | | 3.59% | 1.49 | 4.22 | 0.92 | | 4.12% | 3.98 | 6.76 | 0.93 |
| 5 | | 4.25% | 5.01 | 5.95 | 0.73 | | 4.19% | 7.53 | 6.38 | 0.71 |
| 6 | | 4.06% | 1.89 | 3.77 | 1.12 | | 2.32% | 3.24 | 4.99 | 1.32 |
| 7 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 8 | | 6.46% | 5.94 | 6.94 | 1.63 | | 6.84% | 7.69 | 8.76 | 1.96 |
| 9 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 10 | | 3.05% | 3.16 | 4.74 | 2.07 | | 7.29% | 4.70 | 7.78 | 1.84 |
| 11 | | 3.96% | 2.10 | 4.53 | 1.26 | | 3.74% | 4.48 | 4.98 | 1.42 |
| 12 | | 3.70% | 3.16 | 4.69 | 1.31 | | 4.38% | 5.15 | 5.22 | 1.33 |
| 13 | | 8.45% | 2.24 | 6.29 | 1.58 | | 6.42% | 3.73 | 7.71 | 1.88 |
| 14 | | 3.45% | 5.52 | 3.75 | 1.13 | | 2.44% | 8.69 | 4.20 | 1.20 |
| 15 | | 11.23% | 2.82 | 14.96 | 1.72 | | 8.61% | 4.78 | 13.43 | 1.42 |
| 16 | | 5.84% | 4.78 | 4.41 | 1.26 | | 6.80% | 5.94 | 6.49 | 1.52 |
| 17 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 18 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 19 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 20 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 21 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 22 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 23 | | 3.07% | 2.04 | 3.65 | 0.99 | | 2.68% | 3.43 | 4.18 | 1.10 |
| 24 | | 5.05% | 3.78 | 4.17 | 1.29 | | 4.10% | 4.64 | 4.10 | 1.28 |
| 25 | | 6.29% | 3.59 | 4.23 | 1.26 | | 2.36% | 6.44 | 4.35 | 1.23 |
| 26 | | 4.89% | 4.74 | 4.28 | 1.23 | | 5.75% | 6.05 | 7.33 | 1.69 |
| 27 | | 5.45% | 2.99 | 6.55 | 1.35 | | 7.08% | 5.37 | 8.62 | 1.69 |
| 28 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 29 | | 14.09% | 4.19 | 20.08 | 1.89 | | 14.42% | 7.04 | 38.13 | 3.08 |
| 30 | | 5.52% | 4.01 | 9.84 | 1.67 | | 6.83% | 6.13 | 10.81 | 1.80 |
| 31 | | 8.49% | 4.79 | 4.70 | 1.42 | | 4.70% | 5.77 | 4.42 | 1.29 |
| 32 | | 1.92% | 2.39 | 3.07 | 0.39 | | 2.87% | 4.64 | 2.99 | 0.40 |
| 33 | | n/a | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | n/a |
| | Mean | 5.49% | 3.56 | 6.13 | 1.31 | | 5.49% | 5.53 | 7.87 | 1.43 |
| | SD | 2.85% | 1.38 | 4.05 | 0.37 | | 2.78% | 1.71 | 7.11 | 0.52 |

Tab. 2 Messdaten der MS-Patienten aus den Versuchen mit dem 250 Gramm und 500 Gramm schweren Greifobjekt und Verwendung der linken Hand

ID= Identifikationsnummer

Koeff= Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%]

Druck= durchschnittliche Druckkraft [N]

Ori= Orientierungsindex

Pos= Positionsindex

ID= Patientennummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

n/a= nicht verfügbar

| ID | Z 0.25 | Koeff | Druck | Kont | Z 0.5 | Koeff | Druck | Kont | Z 1 | Koeff | Druck | Kont |
|----|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|
| 1 | | 67.75 | 0.25 | 16.15 | | 39.96 | 0.40 | 19.71 | | 27.16 | 0.95 | 20 |
| 2 | | 41.58 | 0.13 | 14.37 | | 22.38 | 0.38 | 19.84 | | 20.75 | 0.76 | 20 |
| 3 | | 19.72 | 0.18 | 19.55 | | 21.99 | 0.40 | 20 | | 14.16 | 0.81 | 20 |
| 4 | | 26.39 | 0.16 | 18.8 | | 19.47 | 0.42 | 19.96 | | 9.603 | 0.86 | 20 |
| 5 | | 54.04 | 0.12 | 11.74 | | 34.19 | 0.34 | 19.7 | | 23.74 | 0.86 | 19.95 |
| 6 | | 24.06 | 0.20 | 19.57 | | 14.72 | 0.44 | 20 | | 10.78 | 0.86 | 20 |
| 7 | | 48.49 | 0.13 | 13.82 | | 87.89 | 0.16 | 13.28 | | 66.35 | 0.27 | 15.54 |
| 8 | | 48.49 | 0.13 | 13.82 | | 14.32 | 0.43 | 20 | | 11.65 | 0.90 | 20 |
| 9 | | 21.19 | 0.19 | 19.88 | | 24.09 | 0.40 | 20 | | 24.01 | 0.84 | 19.98 |
| 10 | | 68.93 | 0.08 | 7.78 | | 76.41 | 0.15 | 12.88 | | 84.8 | 0.26 | 13.43 |
| 11 | | 19.85 | 0.19 | 19.9 | | 15.4 | 0.44 | 20 | | 12.05 | 0.86 | 20 |
| 12 | | 71.78 | 0.09 | 9.801 | | 24.24 | 0.36 | 19.89 | | 20.64 | 0.72 | 19.96 |
| 13 | | 28.16 | 0.24 | 19.05 | | 26.56 | 0.45 | 19.96 | | 21.63 | 0.86 | 20 |
| 14 | | 20.86 | 0.18 | 18.85 | | 19.06 | 0.44 | 19.98 | | 13.4 | 0.91 | 20 |
| 15 | | 39.75 | 0.13 | 14.37 | | 27.73 | 0.37 | 19.79 | | 35.27 | 0.56 | 19.56 |
| 16 | | 48.97 | 0.12 | 14.08 | | 27.97 | 0.35 | 19.57 | | n/a | n/a | n/a |
| 17 | | 102.4 | 0.17 | 11.34 | | 55.33 | 0.28 | 17.23 | | 38.96 | 0.57 | 18.8 |
| 18 | | 77.92 | 0.09 | 8.692 | | 46.97 | 0.27 | 17.88 | | 27.56 | 0.66 | 19.75 |
| 19 | | 31.14 | 0.31 | 18.72 | | 25.18 | 0.43 | 19.98 | | n/a | n/a | n/a |
| 20 | | 37.19 | 0.19 | 18.3 | | 24.62 | 0.40 | 20 | | 19.11 | 0.75 | 20 |
| 21 | | 55.26 | 0.14 | 14.15 | | 37.82 | 0.36 | 19.44 | | 24.26 | 0.72 | 20 |
| 22 | | 44.56 | 0.16 | 16.26 | | 30.48 | 0.41 | 19.82 | | 24.64 | 0.79 | 19.97 |
| 23 | | 33.15 | 0.16 | 17.88 | | 31.24 | 0.42 | 19.59 | | 22.38 | 0.78 | 19.99 |
| 24 | | 39.86 | 0.15 | 16.37 | | 38.72 | 0.34 | 19.14 | | 42.19 | 0.58 | 18.96 |
| 25 | | 31.38 | 0.16 | 18.05 | | 24.32 | 0.39 | 19.98 | | 19.38 | 0.80 | 20 |
| 26 | | 18.32 | 0.14 | 18.77 | | 14.31 | 0.38 | 20 | | 16.94 | 0.82 | 20 |
| 27 | | 56.7 | 0.33 | 17.95 | | 68.27 | 0.34 | 16.57 | | 38.34 | 0.75 | 19.45 |
| 28 | | 30.27 | 0.17 | 18.21 | | 23.08 | 0.40 | 19.51 | | 17.61 | 0.81 | 20 |
| 29 | | 92.17 | 0.07 | 6.279 | | 50.03 | 0.26 | 17.88 | | 27.77 | 0.71 | 20 |
| 30 | | 74.75 | 0.09 | 8.108 | | 55.89 | 0.24 | 16.47 | | 52.72 | 0.41 | 18.17 |
| 31 | | 82.47 | 0.11 | 10.19 | | 36.8 | 0.39 | 19.46 | | 33.16 | 0.82 | 19.94 |
| 32 | | 177.9 | 0.05 | 5.186 | | 57.16 | 0.28 | 17.64 | | 38.79 | 0.81 | 19.79 |
| 33 | | 56.5 | 0.11 | 10.61 | | 56.12 | 0.21 | 14.86 | | 22.83 | 0.75 | 20 |
| | Mean | 51.27 | 0.16 | 14.75 | | 35.54 | 0.36 | 18.79 | | 27.83 | 0.74 | 19.46 |
| | SD | 31.93 | 0.06 | 4.41 | | 18.7 | 0.08 | 1.96 | | 16.47 | 0.17 | 1.42 |

Tab.3 Messdaten der MS-Patienten aus den Versuchen zur Zungenmotorik mit den Druckniveaus von 0.25 [N], 0.5 [N] und 1 [N]

ID= Identifikationsnummer

Koeff= Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%]

Druck= durchschnittliche Druckkraft [N]

Kont= Kontaktzeit zum Drucksensor [s]

ID= Patientennummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

n/a= nicht verfügbar

| ID | AO | Oberfl | Länge | Geschw | AG | Oberfl | Länge | Geschw | Dy Post | Objekte | Zeit [s] |
|----|-------------|--------|--------|--------|----|--------|--------|--------|---------|---------|----------|
| 1 | | 1952.5 | 885.6 | 32.0 | | n/a | n/a | n/a | | 22.5 | 67.8 |
| 2 | | 724.2 | 544.6 | 19.9 | | n/a | n/a | n/a | | 23.0 | 55.6 |
| 3 | | 436.6 | 484.0 | 16.7 | | 653.8 | 617.2 | 21.5 | | 22.0 | 60.7 |
| 4 | | 513.3 | 534.2 | 18.3 | | 3446.3 | 2062.6 | 70.2 | | 24.0 | 48.8 |
| 5 | | 121.5 | 223.7 | 7.6 | | 354.8 | 514.9 | 17.7 | | 22.5 | 44.1 |
| 6 | | 195.5 | 245.3 | 8.5 | | 351.2 | 352.3 | 12.4 | | 24.0 | 50.8 |
| 7 | | 646.4 | 260.4 | 9.6 | | 690.2 | 445.9 | 16.4 | | 17.5 | 77.8 |
| 8 | | 506.2 | 690.7 | 24.3 | | 1186.2 | 1495.0 | 49.2 | | 22.5 | 70.5 |
| 9 | | 317.2 | 490.5 | 15.9 | | 1736.9 | 2424.1 | 77.3 | | 24.0 | 40.1 |
| 10 | | 2633.7 | 964.1 | 34.5 | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a |
| 11 | | 485.8 | 441.4 | 15.6 | | 1231.7 | 1185.4 | 39.9 | | 21.5 | 75.5 |
| 12 | | 187.3 | 280.0 | 9.9 | | 729.4 | 563.1 | 20.1 | | 23.5 | 53.0 |
| 13 | | 1067.7 | 1068.5 | 36.6 | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a |
| 14 | | 318.9 | 352.1 | 12.4 | | 882.2 | 706.0 | 24.7 | | 23.0 | 52.4 |
| 15 | | 1020.4 | 787.8 | 28.1 | | 5409.0 | 1526.9 | 53.8 | | 20.5 | 63.5 |
| 16 | | 67.8 | 134.3 | 4.3 | | 136.3 | 210.8 | 6.9 | | 24.0 | 44.4 |
| 17 | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a |
| 18 | | 206.4 | 238.6 | 8.3 | | 1292.0 | 714.4 | 25.3 | | 20.5 | 68.3 |
| 19 | | 831.4 | 348.5 | 12.6 | | 1294.4 | 673.3 | 24.4 | | 24.0 | 53.5 |
| 20 | | 1162.8 | 442.9 | 15.9 | | 1154.6 | 859.1 | 28.1 | | 21.5 | 66.0 |
| 21 | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a |
| 22 | | 189.0 | 199.2 | 6.9 | | 787.5 | 444.2 | 15.9 | | 23.0 | 51.3 |
| 23 | | 432.2 | 367.2 | 12.7 | | 704.2 | 751.3 | 25.3 | | 23.5 | 51.2 |
| 24 | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a |
| 25 | | 137.7 | 220.1 | 7.4 | | 103.1 | 264.0 | 9.1 | | 22.0 | 62.6 |
| 26 | | 202.3 | 314.6 | 11.2 | | 952.7 | 1004.1 | 34.9 | | 23.5 | 55.6 |
| 27 | | 637.3 | 979.6 | 32.1 | | 564.1 | 1035.0 | 31.0 | | 13.0 | 95.9 |
| 28 | | 146.1 | 200.6 | 6.8 | | 339.5 | 331.4 | 11.6 | | 23.5 | 59.9 |
| 29 | | 841.0 | 769.6 | 25.0 | | n/a | n/a | n/a | | 21.5 | 73.9 |
| 30 | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a | n/a | | n/a | n/a |
| 31 | | 87.4 | 205.1 | 7.2 | | 180.5 | 304.9 | 10.9 | | 23.5 | 35.3 |
| 32 | | 60.4 | 172.2 | 5.7 | | 105.6 | 274.8 | 9.2 | | 23.5 | 46.7 |
| 33 | | 379.1 | 321.9 | 11.8 | | n/a | n/a | n/a | | 22.0 | 72.0 |
| | Mean | 561.4 | 454.1 | 15.8 | | 1055.9 | 815.7 | 27.6 | | 21.2 | 57.0 |
| | SD | 570.2 | 273.1 | 9.5 | | 1189.0 | 584.6 | 19.1 | | 2.5 | 12.8 |

Tab.4 Messdaten der MS-Patienten aus der statischen und dynamischen Posturografie

ID= Identifikationsnummer

AO= Augen geöffnet

AG= Augen geschlossen

Dy Post= dynamische Posturografie

Oberfl= Gesamtoberfläche [mm²]

Länge= Gesamtlänge [mm]

Geschw= Geschwindigkeit [mm/s]

ID= Patientnummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

n/a= nicht verfügbar

| ID | 250 g re | Koeff | Druck | Ori | Pos | 500 g re | Koeff | Druck | Ori | Pos |
|----|-------------|-------|-------|------|------|----------|-------|-------|------|------|
| 1 | | 3.55% | 3.39 | 3.95 | 1.05 | | 7.88% | 4.79 | 5.10 | 1.24 |
| 2 | | 2.24% | 3.94 | 2.70 | 0.82 | | 7.69% | 11.96 | 4.10 | 1.10 |
| 3 | | 7.33% | 7.18 | 3.51 | 1.11 | | 3.49% | 5.42 | 3.95 | 0.81 |
| 4 | | 2.89% | 3.07 | 2.89 | 0.71 | | 3.08% | 4.55 | 2.34 | 0.68 |
| 5 | | 3.57% | 2.19 | 2.38 | 0.74 | | 3.84% | 2.96 | 5.18 | 1.38 |
| 6 | | 5.01% | 1.59 | 3.57 | 1.11 | | 4.73% | 2.93 | 2.64 | 0.68 |
| 7 | | 1.90% | 6.39 | 2.51 | 0.84 | | 2.97% | 11.01 | 3.25 | 0.89 |
| 8 | | 4.09% | 2.34 | 2.12 | 0.65 | | 2.60% | 7.57 | 2.95 | 0.83 |
| 9 | | 2.88% | 5.54 | 2.74 | 0.83 | | 4.57% | 3.58 | 6.18 | 1.59 |
| 10 | | 3.86% | 2.11 | 4.34 | 1.28 | | 4.12% | 4.84 | 3.08 | 0.84 |
| 11 | | 3.45% | 2.17 | 2.87 | 0.75 | | 2.94% | 5.02 | 2.33 | 0.69 |
| 12 | | 3.55% | 3.79 | 2.42 | 0.88 | | 1.98% | 3.16 | 2.00 | 0.52 |
| 13 | | 2.66% | 2.40 | 1.38 | 0.49 | | 3.08% | 5.02 | 2.36 | 0.65 |
| 14 | | 6.63% | 3.88 | 2.32 | 0.72 | | 2.38% | 8.10 | 1.78 | 0.54 |
| 15 | | 1.54% | 5.81 | 1.47 | 0.53 | | 1.92% | 5.30 | 3.14 | 0.84 |
| 16 | | 2.08% | 3.37 | 3.15 | 0.94 | | 3.66% | 2.72 | 5.98 | 1.13 |
| 17 | | 2.85% | 5.04 | 1.50 | 0.49 | | 2.56% | 4.17 | 2.82 | 0.76 |
| 18 | | 3.81% | 1.57 | 5.74 | 1.03 | | 2.91% | 6.32 | 2.51 | 0.70 |
| 19 | | 3.17% | 7.38 | 2.70 | 0.84 | | 5.06% | 8.37 | 2.57 | 0.69 |
| 20 | | 5.07% | 7.04 | 1.79 | 0.68 | | 5.53% | 7.43 | 2.58 | 0.84 |
| 21 | | 2.43% | 2.77 | 2.17 | 0.75 | | 2.07% | 5.99 | 1.85 | 0.52 |
| 22 | | 2.67% | 4.57 | 2.30 | 0.67 | | 2.67% | 7.73 | 3.15 | 0.87 |
| 23 | | 4.30% | 8.03 | 1.80 | 0.58 | | 3.45% | 4.94 | 3.28 | 0.91 |
| | Mean | 3.55% | 4.16 | 4.51 | 0.80 | | 3.70% | 5.82 | 3.27 | 0.86 |
| | SD | 1.42% | 2.02 | 2.30 | 0.21 | | 1.61% | 2.46 | 1.26 | 0.27 |

Tab. 5 Messdaten der gesunden Kontrollprobanden aus den Versuchen mit dem 250 Gramm und 500 Gramm schweren Greifobjekt und Verwendung der rechten Hand

ID= Identifikationsnummer

Koeff= Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%]

Druck= durchschnittliche Druckkraft [N]

Ori= Orientierungsindex

Pos= Positionsindex

ID= Probandennummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

| ID | 250 g li | Koeff | Druck | Ori | Pos | 500 g li | Koeff | Druck | Ori | Pos |
|----|-------------|-------|-------|------|------|----------|-------|-------|------|------|
| 1 | | 5.47% | 3.41 | 3.40 | 0.96 | | 5.05% | 4.76 | 3.91 | 1.12 |
| 2 | | 2.27% | 3.81 | 3.06 | 1.08 | | 3.40% | 5.02 | 4.53 | 1.26 |
| 3 | | 4.92% | 10.19 | 3.64 | 1.24 | | 6.28% | 14.22 | 4.04 | 1.10 |
| 4 | | 3.79% | 2.77 | 3.39 | 1.05 | | 4.34% | 4.55 | 4.99 | 1.40 |
| 5 | | 3.47% | 3.39 | 2.79 | 1.20 | | 2.82% | 4.91 | 3.00 | 1.15 |
| 6 | | 3.86% | 1.78 | 3.66 | 1.36 | | 3.82% | 2.83 | 6.45 | 2.07 |
| 7 | | 3.14% | 7.43 | 3.97 | 1.21 | | 6.12% | 8.52 | 5.18 | 1.42 |
| 8 | | 4.13% | 3.04 | 4.47 | 1.31 | | 3.63% | 3.44 | 5.73 | 1.49 |
| 9 | | 7.06% | 4.72 | 3.45 | 1.07 | | 3.16% | 7.71 | 2.74 | 1.05 |
| 10 | | 3.01% | 6.05 | 2.43 | 1.06 | | 4.62% | 3.94 | 8.47 | 2.22 |
| 11 | | 7.58% | 2.41 | 7.20 | 2.07 | | 5.98% | 5.58 | 3.52 | 1.05 |
| 12 | | 3.01% | 3.88 | 2.26 | 0.92 | | 3.02% | 5.57 | 2.73 | 0.95 |
| 13 | | 2.40% | 1.97 | 2.83 | 0.92 | | 2.10% | 3.11 | 3.64 | 1.13 |
| 14 | | 3.65% | 4.18 | 2.44 | 0.95 | | 2.62% | 6.01 | 3.04 | 1.00 |
| 15 | | 2.03% | 5.49 | 1.97 | 0.90 | | 2.74% | 8.58 | 2.18 | 0.88 |
| 16 | | 6.05% | 3.38 | 4.60 | 1.34 | | 5.43% | 4.59 | 5.16 | 1.48 |
| 17 | | 3.23% | 3.33 | 2.30 | 0.88 | | 2.69% | 3.98 | 3.12 | 1.01 |
| 18 | | 5.88% | 1.46 | 6.89 | 1.36 | | 3.84% | 2.50 | 5.96 | 1.13 |
| 19 | | 3.52% | 7.43 | 4.01 | 1.21 | | 3.02% | 11.60 | 3.80 | 1.20 |
| 20 | | 3.29% | 4.71 | 2.17 | 0.84 | | 3.53% | 5.48 | 3.24 | 1.02 |
| 21 | | 3.36% | 2.02 | 3.60 | 1.17 | | 2.55% | 3.67 | 3.87 | 1.25 |
| 22 | | 3.54% | 8.15 | 2.34 | 0.91 | | 3.50% | 11.76 | 2.66 | 0.85 |
| 23 | | 6.49% | 5.47 | 2.82 | 0.94 | | 5.80% | 6.04 | 3.50 | 1.02 |
| | Mean | 4.14% | 4.37 | 3.46 | 1.13 | | 3.92% | 6.02 | 4.15 | 1.23 |
| | SD | 1.56% | 2.25 | 1.35 | 0.26 | | 1.28% | 3.07 | 1.49 | 0.34 |

Tab 6 Messdaten der gesunden Kontrollprobanden aus den Versuchen mit dem 250 Gramm und 500 Gramm schweren Greifobjekt und Verwendung der linken Hand

ID= Identifikationsnummer

Koeff= Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%]

Druck= durchschnittliche Druckkraft [N]

Ori= Orientierungsindex

Pos= Positionsindex

ID= Probandennummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

| ID | Z 0.25 | Koeff | Druck | Kont | Z 0.5 | Koeff | Druck | Kont | Z 1 | Koeff | Druck | Kont |
|----|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|
| 1 | | 21.82 | 0.21 | 19.83 | | 24.56 | 0.41 | 19.86 | | 11.37 | 0.87 | 20.00 |
| 2 | | 72.95 | 0.15 | 12.52 | | 32.79 | 0.44 | 19.79 | | 23.15 | 0.86 | 19.98 |
| 3 | | 46.85 | 0.14 | 15.02 | | 30.62 | 0.35 | 19.92 | | 23.57 | 0.91 | 19.88 |
| 4 | | 28.42 | 0.20 | 18.85 | | 24.09 | 0.43 | 19.99 | | 17.82 | 0.88 | 19.98 |
| 5 | | 29.06 | 0.19 | 19.00 | | 20.05 | 0.45 | 19.99 | | 18.79 | 0.88 | 20.00 |
| 6 | | 20.71 | 0.21 | 19.97 | | 15.21 | 0.45 | 20.00 | | 12.89 | 0.91 | 20.00 |
| 7 | | 52.29 | 0.12 | 11.64 | | 32.66 | 0.40 | 19.69 | | 18.18 | 0.85 | 20.00 |
| 8 | | 61.36 | 0.15 | 14.40 | | 39.97 | 0.36 | 19.10 | | 28.43 | 0.74 | 19.95 |
| 9 | | 26.14 | 0.14 | 17.22 | | 23.18 | 0.35 | 19.78 | | 20.21 | 0.77 | 20.00 |
| 10 | | 40.11 | 0.19 | 17.67 | | 21.48 | 0.40 | 19.97 | | 16.61 | 0.75 | 20.00 |
| 11 | | 42.17 | 0.20 | 17.86 | | 35.99 | 0.35 | 19.89 | | 13.68 | 0.84 | 20.00 |
| 12 | | 32.76 | 0.20 | 18.47 | | 26.22 | 0.43 | 19.97 | | 23.97 | 0.83 | 19.95 |
| 13 | | 44.78 | 0.17 | 17.34 | | 21.08 | 0.41 | 19.93 | | 20.82 | 0.79 | 20.00 |
| 14 | | 34.08 | 0.16 | 17.08 | | 20.41 | 0.37 | 19.93 | | 26.05 | 0.82 | 19.77 |
| 15 | | 20.03 | 0.19 | 19.79 | | 13.54 | 0.42 | 20.00 | | 15.97 | 0.80 | 19.94 |
| 16 | | 30.06 | 0.18 | 18.39 | | 26.68 | 0.41 | 19.93 | | 12.51 | 0.85 | 20.00 |
| 17 | | 31.30 | 0.12 | 15.13 | | 24.72 | 0.33 | 19.76 | | 20.64 | 0.83 | 20.00 |
| 18 | | 49.37 | 0.19 | 16.87 | | 34.58 | 0.44 | 19.86 | | 16.20 | 0.74 | 20.00 |
| 19 | | 43.52 | 0.16 | 16.84 | | 25.19 | 0.41 | 19.88 | | 23.76 | 0.86 | 20.00 |
| 20 | | 22.39 | 0.15 | 18.79 | | 17.23 | 0.36 | 20.00 | | 17.08 | 0.69 | 20.00 |
| 21 | | 17.79 | 0.21 | 19.90 | | 12.99 | 0.44 | 20.00 | | 12.13 | 0.88 | 20.00 |
| 22 | | 56.61 | 0.12 | 12.39 | | 24.74 | 0.43 | 19.80 | | 16.95 | 0.95 | 20.00 |
| 23 | | 27.61 | 0.17 | 17.94 | | 20.70 | 0.43 | 20.00 | | 19.47 | 0.79 | 20.00 |
| | Mean | 37.05 | 0.17 | 17.08 | | 24.73 | 0.40 | 19.87 | | 18.71 | 0.83 | 19.98 |
| | SD | 14.63 | 0.03 | 2.47 | | 7.13 | 0.04 | 0.19 | | 4.65 | 0.06 | 0.05 |

Tab 7 Messdaten der gesunden kontrollprobanden aus den Versuchen zur Zungenmotorik mit den Druckniveaus von 0,25 [N], 0,5 [N] und 1 [N]

ID= Identifikationsnummer

Koeff= Koeffizient der Druckkraftvariabilität [%]

Druck= durchschnittliche Druckkraft [N]

Kont= Kontaktzeit zum Drucksensor [s]

ID= Patientennummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

| ID | AO | Oberfl | Länge | Geschw | AG | Oberfl | Länge | Geschw | Dy Post | Objekte | Zeit [s] |
|----|-------------|--------|-------|--------|----|--------|-------|--------|---------|---------|----------|
| 1 | | 267.9 | 222.4 | 7.9 | | 341.6 | 295.4 | 10.6 | | 24 | 45.4 |
| 2 | | 136.6 | 229.0 | 7.9 | | 288.7 | 334.1 | 11.7 | | 24 | 39.9 |
| 3 | | 180.5 | 265.7 | 9.2 | | 334.0 | 427.0 | 14.6 | | 22 | 66.2 |
| 4 | | 189.7 | 205.2 | 6.9 | | 193.1 | 248.7 | 8.4 | | 23.5 | 49.7 |
| 5 | | 80.3 | 134.9 | 4.7 | | 159.4 | 214.1 | 7.7 | | 23 | 54.9 |
| 6 | | 133.2 | 187.6 | 6.5 | | 349.6 | 426.6 | 14.4 | | 23.5 | 51.5 |
| 7 | | 50.4 | 146.1 | 4.7 | | 74.3 | 204.0 | 6.5 | | 24 | 38.1 |
| 8 | | 71.3 | 147.0 | 4.9 | | 112.4 | 251.0 | 8.6 | | 23.5 | 60.4 |
| 9 | | 82.6 | 169.6 | 5.5 | | 108.9 | 247.6 | 8.2 | | 21 | 67.8 |
| 10 | | 218.8 | 242.5 | 8.4 | | 246.5 | 350.6 | 12.1 | | 22.5 | 50.2 |
| 11 | | 97.0 | 278.6 | 9.1 | | 143.7 | 449.4 | 14.2 | | 23.5 | 56.6 |
| 12 | | 56.5 | 128.8 | 4.4 | | 89.0 | 188.9 | 6.6 | | 22.5 | 51.1 |
| 13 | | 134.2 | 158.0 | 5.7 | | 204.2 | 243.3 | 8.7 | | 23.5 | 55.7 |
| 14 | | 261.0 | 279.0 | 10.0 | | 178.0 | 278.2 | 9.8 | | 24 | 43.1 |
| 15 | | 83.5 | 172.0 | 5.9 | | 273.8 | 402.1 | 14.2 | | 23.5 | 47.4 |
| 16 | | 173.4 | 302.9 | 10.6 | | 160.0 | 215.1 | 7.6 | | 24 | 37.9 |
| 17 | | 64.9 | 127.4 | 4.3 | | 161.4 | 315.6 | 10.6 | | 24 | 35.3 |
| 18 | | 156.8 | 241.5 | 8.1 | | 130.3 | 335.3 | 10.9 | | 23.5 | 41.7 |
| 19 | | 84.0 | 245.6 | 8.0 | | 198.4 | 197.7 | 6.7 | | 24 | 50.6 |
| 20 | | 125.7 | 169.6 | 5.7 | | 161.0 | 281.3 | 9.7 | | 23 | 53.6 |
| 21 | | 79.1 | 159.8 | 5.4 | | 393.5 | 418.5 | 14.7 | | 24 | 34.3 |
| 22 | | 107.8 | 189.7 | 6.6 | | 215.8 | 283.0 | 9.8 | | 22 | 74.9 |
| 23 | | 72.1 | 154.1 | 5.5 | | 121.0 | 206.0 | 7.3 | | 23.5 | 49.0 |
| | Mean | 126.4 | 198.1 | 6.8 | | 201.7 | 296.2 | 10.2 | | 22.3 | 48.1 |
| | SD | 63.4 | 53.5 | 1.9 | | 90.1 | 83.0 | 2.8 | | 0.8 | 10.5 |

Tab 8 Messdaten der gesunden Kontrollprobanden aus der statischen und dynamischen Posturografie

ID= Identifikationsnummer

AO= Augen geöffnet

AG= Augen geschlossen

Dy Post= dynamische Posturografie

Oberfl= Gesamtoberfläche [mm²]

Länge= Gesamtlänge [mm]

Geschw= Geschwindigkeit [mm/s]

ID= Patientnummer

SD= Standardabweichung

Mean= Mittelwert

| ID | Alter [Jahre] | Geschlecht | Händigkeit | EDSS | MS-Form | ED | Medikation |
|-------------|---------------|------------|---------------|------|-------------|-----|-----------------------------------|
| 1 | 36 | m | r | 5.5 | PPMS | 3 | |
| 2 | 36 | w | r | 2.5 | RRMS | 15 | Cortison i.v. |
| 3 | 41 | w | r | 4 | SPMS | 5 | Cortison i.v. |
| 4 | 31 | w | r | 3.5 | RRMS | 14 | Cortison i.v. |
| 5 | 43 | w | r | 3 | RRMS | 0 | Rebif 22µg |
| 6 | 34 | m | r | 1.5 | RRMS | 8 | |
| 7 | 48 | w | r | 3.5 | RRMS | 8 | |
| 8 | 42 | w | r | 4.5 | PPMS | 1 | Lioresal 10 1-1-1 |
| 9 | 40 | w | r | 4 | PPMS | 5 | Propanolol |
| 10 | 51 | m | r | 4 | SPMS | 16 | Cortison i.v., Rebif, Cipramil |
| 11 | 42 | w | r | 5.5 | SPMS | 13 | Baclofen |
| 12 | 36 | w | r | 4 | RRMS | 14 | Cortison i.v., Rebif |
| 13 | 47 | m | r | 6 | RRMS | 9 | |
| 14 | 47 | m | r | 1 | RRMS | 1 | |
| 15 | 27 | w | r | 6 | SPMS | 2 | Cortison i.v., Copaxone, Lioresal |
| 16 | 26 | w | r | 1 | RRMS | n/a | |
| 17 | 36 | w | r | 6 | RRMS | 6 | Rebif |
| 18 | 43 | w | r | 5 | RRMS | 7 | Imurek |
| 19 | 38 | m | l | 2 | RRMS | 10 | |
| 20 | 36 | m | r | 5 | SPMS | 4 | Neurontin, Mitoxantron |
| 21 | 52 | w | r | 7.5 | SPMS | 38 | Lioresal |
| 22 | 24 | w | r | 2.5 | RRMS | 1 | |
| 23 | 49 | m | r | 3 | SPMS | 0 | Rebif, Ergenyl, Pk-levo |
| 24 | 61 | m | r | 6.5 | PPMS | 7 | Metoprolol, Trimipramin, Zopiclon |
| 25 | 24 | w | r | 1 | RRMS | 6 | Cortison i.v., Teriflunomid |
| 26 | 40 | w | r | 3 | RRMS | 5 | Rebif, PK-Merz |
| 27 | 27 | w | r | 6 | SPMS | 8 | |
| 28 | 19 | w | r | 1 | RRMS | 0 | |
| 29 | 57 | m | r | 3.5 | SPMS | 22 | Lioresal, Sirdalud |
| 30 | 31 | w | r | 6 | SPMS | 7 | Cipramil |
| 31 | 30 | w | r | 2 | RRMS | 0 | |
| 32 | 30 | w | r | 2 | RRMS | 0 | |
| 33 | 58 | w | r | 6.5 | SPMS | 9 | Concor, Lioresal, Dibenzylan |
| Mean | 38.8 | | Median | 4.0 | Mean | 7.6 | |
| SD | 10.5 | | | 1.9 | | 7.8 | |

Tab 9 Übersicht über das Kollektiv der MS-Patienten

ID= Identifikationsnummer

PPMS= primär progressive MS

RRMS= schubförmig remittierende/teilremittierende MS

SPMS= sekundär chronisch progrediente MS

ED= Erkrankungsdauer [Jahre]

n/a= nicht verfügbar

| ID | Alter [Jahre] | Geschlecht | Händigkeit |
|----|---------------|------------|------------|
| 1 | 25 | w | l |
| 2 | 25 | w | r |
| 3 | 55 | m | r |
| 4 | 51 | w | r |
| 5 | 30 | w | r |
| 6 | 42 | m | r |
| 7 | 24 | w | r |
| 8 | 42 | m | r |
| 9 | 47 | w | r |
| 10 | 33 | m | r |
| 11 | 36 | m | r |
| 12 | 31 | w | r |
| 13 | 42 | m | r |
| 14 | 47 | w | r |
| 15 | 43 | w | l |
| 16 | 40 | w | r |
| 17 | 36 | w | r |
| 18 | 25 | m | r |
| 19 | 53 | w | r |
| 20 | 30 | w | r |
| 21 | 38 | w | r |
| 22 | 45 | w | r |
| 23 | 43 | w | r |

Mean 38,4
SD 9,3

Tab 10 Übersicht über die gesunden Kontrollprobanden

ID= Identifikationsnummer

Mean= Mittelwert

SD= Standardabweichung