

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Jens Ricke

**Vergleich der Größe der Tonsilla pharyngea von Patienten
mit Multipler Sklerose mit einer Kontrollgruppe anhand
retrospektiver Auswertung
magnetresonanztomographischer Untersuchungen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katrin Top (geb. Moritz)

aus

München

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Maria Schuster

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Andreas Pomschar

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Einleitung	4
1.1. Multiple Sklerose	4
1.1.1. Definition, Verlaufsformen und Epidemiologie	4
1.1.2. Ätiologie	6
1.1.3. Pathogenese	17
1.1.4. Klinik und Diagnostik	23
1.1.5. Therapie	24
1.2. Adenoide	28
1.2.1. Definition, Anatomie und Physiologie	28
1.2.2. Pathophysiologie und Ätiologie	29
1.3. Lymphabflusswege des ZNS	31
1.4. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	34
2.1. Identifikation, Bildauswertung und klinische Charakterisierung der Patienten ..	34
2.1.1. Patientenidentifikation	34
2.1.2. MRT-Bildauswertung	36
2.1.3. Klinische Charakterisierung	38
2.2. Magnetresonanztomographie	39
2.3. Statistische Auswertung	40
3. Ergebnisse	42
3.1. Klinische Charakteristika	42
3.1.1. Klinische Charakteristika des Multiple Sklerose-Patientenkollektivs	42
3.1.2. Klinische Charakteristika des Kontrollgruppenkollektivs	44
3.2. Adenoidvolumen	45
3.2.1. Einfluss von Geschlecht und Alter als mögliche Confounder	45
3.2.2. Volumenunterschied zwischen den Gruppen	46
3.2.3. Untersuchung verschiedener Faktoren auf eine Korrelation mit dem Adenoidvolumen (Krankheitsdauer, EDSS, Läsionslast, Anzahl der Läsionen, letzte Glukokortikoidgabe, Verlaufsform)	49
3.3. Adenoidzysten	51
3.3.1. Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Existenz von Zysten	51
3.3.2. Vergleich der Anzahl der Adenoidzysten	52
3.4. Multivariate Regression	53
4. Diskussion	56
4.1. Methodikdiskussion	56
4.1.1. Studiendesign und Fallauswahl	56
4.1.2. MRT-Bildgebung, Volumenmessung und Bildanalyse	59

4.2. Ergebnisdiskussion und Interpretation.....	61
4.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	61
4.2.2. Ergebnisinterpretation.....	64
4.3. Limitationen	69
4.4. Ausblick.....	70
5. Zusammenfassung.....	72
6. Anhang	74
6.1. Abkürzungsverzeichnis.....	74
6.2. Literaturverzeichnis	76
6.3. Tabellenverzeichnis.....	84
6.4. Abbildungsverzeichnis.....	85
6.5. Danksagungen	86
6.6. Eidesstattliche Versicherung	87

1. Einleitung

Diese Arbeit hat die Intention einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß adenoider Vegetationen im lymphatischen Nasen-Rachengewebe und der Erkrankung Multiple Sklerose zu untersuchen. Multiple Sklerose ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen junger Erwachsener in Deutschland. In jüngster Zeit wurden zunehmend Zusammenhänge zwischen einer intrakraniellen Immunreaktion und extrakranieller immunologischer Prozesse diskutiert. Das Ziel dieser Arbeit ist, mögliche Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß des lymphatischen Nasen-Rachengewebes und dem Vorliegen einer Multiplen Sklerose basierend auf einer retrospektiven Analyse kranialer Magnetresonanztomographien (MRT) zu untersuchen. Das lymphatische Nasen-Rachengewebe bietet sich dabei als Surrogatparameter für eine extrakranielle Immunreaktion an, da es bei der kranialen MRT in der Regel mitabgebildet ist. Im Folgenden soll zunächst der aktuelle Erkenntnisstand zu den Erkrankungen Multiple Sklerose und Rachenmandelhyperplasie, sowie zu den Lymphabflusswegen des Zentralen Nervensystems, übersichtshalber dargestellt werden.

1.1. Multiple Sklerose

1.1.1. Definition, Verlaufsformen und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS), auch Enzephalomyelitis disseminata (ED) genannt, wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des Kompetenznetzes Multiple Sklerose definiert als „eine immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, die histopathologisch in unterschiedlicher Ausprägung zu Demyelinisierung und axonalem Schaden führt.“¹

Die Erkrankung kann sich in drei unterschiedlichen Verlaufsformen manifestieren:

- schubförmige „relapsing-remitting“ MS (RRMS)
- „sekundär progrediente“ MS (SPMS)
- „primär progrediente“ MS (PPMS)

Die häufigste Form ist die schubförmige RRMS, die im Verlauf in eine SPMS übergehen kann.² Die bei der RRMS in ungleichmäßigen Zeitabständen auftretenden Krankheitsschübe werden von Experten als „anamnestisch berichtete Symptome oder objektiv nachweisbare klinische Zeichen, die typisch für ein entzündlich-demyelinisierendes Ereignis sind, mindestens 24 Stunden anhalten und nicht im Rahmen eines fieberhaften Infekts aufgetreten sind“³ definiert. Während sich bei der RRMS die neurologischen Defizite nach einem solchen Schub teilweise oder vollständig zurückbilden, schreitet die Erkrankung bei der SPMS kontinuierlich voran. Außerdem existiert noch eine „primär progrediente“-Erkrankungsform, die sich von Beginn an nicht in Schüben, sondern in einer konstanten Symptomverschlechterung manifestiert.

Die MS ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS) in den Industrieländern. Schätzungen der WHO zu Folge sind weltweit 2-3 Millionen Menschen betroffen. Die globale Prävalenz liegt bei 50-300 MS-Patienten pro 100.000 Einwohner, mit steigender Tendenz und unterschiedlicher geographischer Ausprägung^{4,5}. In Deutschland besteht eine vergleichsweise hohe Prävalenz. Im Jahr 2015 konnten anhand von Versicherungsdaten 223.748 Patienten mit der Diagnose MS, d. h. mit der ICD-10-Codierung G35 erfasst werden. Somit lag die geschätzte Diagnoseprävalenz der Multiplen Sklerose in Deutschland 2015 bei 0,32 %. Ebenfalls aus Berechnungen und Auswertungen von Versicherungsdaten ergibt sich eine Inzidenz von 18,2 Neuerkrankungen bezogen auf 100.000 gesetzlich Krankenversicherte im Jahr 2015. Die geschlechtsspezifische Verteilung zeigt, dass Frauen mehr als doppelt so häufig betroffen sind als Männer. Die höchste Inzidenz besteht im Alter von ca. 30 Jahren, die höchste Prävalenz in der Altersgruppe der 45- bis 54- jährigen.^{6,7} Laut Todesursachenstatistik

verstarben 1343 Menschen 2015 in Deutschland an MS, davon 864 weibliche Patienten. Im Durchschnitt ergeben sich somit 1,6 an Multiple Sklerose Verstorbene pro 100.000 Einwohner in Deutschland im Jahr 2015.⁸

Diese statistischen Daten legen die Relevanz und Notwendigkeit weiterer Studien und Forschungen nahe, welche zur Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese und somit zur Therapie und gegebenenfalls auch zur Prävention der MS beitragen können.

1.1.2. Ätiologie

Bis heute ist trotz intensiver Forschungsbemühungen über die letzten Jahrzehnte die genaue Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose weiter ungeklärt. Es besteht ein allgemeiner Konsens, dass Multiple Sklerose durch eine heterogene Ätiologie bedingt ist und dass eine genetische Prädisposition sowie verschiedene Umweltfaktoren das Risiko, an MS zu erkranken, signifikant steigern.

1.1.2.1. Genetische Prädisposition

Hinweise auf eine Mitbeteiligung der Genetik an der Entstehung der MS ergeben sich bereits aus der Tatsache, dass für Verwandte ersten Grades von MS-Patienten eine höhere Prävalenz (2-5%) besteht und dass die Konkordanzrate bei homozygoten Zwillingen bei ca. 25% liegt. Dies impliziert ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für den homozygoten Zwilling einer an Multipler Sklerose erkrankten Person.⁹ Durch neue Errungenschaften auf dem Gebiet der Genforschung konnten in großen Studien verschiedene Genloci festgestellt werden, die mit einer Suszeptibilität für Multiple Sklerose verbunden sind. Nennenswert hierbei ist, dass nahezu alle dieser identifizierten Loci innerhalb von oder in direkter Nähe zu Genen liegen, die für das Immunsystem relevante Moleküle codieren. Dies bestätigt die Annahme, dass MS eine Erkrankung des

Immunsystems ist. Die stärkste Assoziation mit der Krankheit ist für das HLA-Gen DRB1*15:01 mit einer Odds Ratio von 3,08 nachweisbar.^{10,11}

Neben DRB1*15:01 stehen viele weitere HLA-Gene der Klasse II mit MS in Zusammenhang, wie z. B. HLA-DRB1*13:03, HLA-DRB1*13:01, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*01:08, HLA-DRB5*01:01, HLA-DQB1*02:01, HLA-DQB1*06:02. Veränderungen im HLA-A*02-Allel hingegen haben reproduzierbar eine protektive Assoziation mit MS gezeigt. Dem gegenüber stehen einige Nicht-HLA Genloci, für die eine Suszeptibilität für Multiple Sklerose bekannt ist, darunter die Gene, die die Interleukin (IL)-Rezeptoren für IL-2 und IL-7 codieren. Trotz der wertvollen neuen Erkenntnisse der aktuellen Forschung ist der genaue Pathomechanismus, wie die Genetik zur Genese der MS beiträgt, weiterhin ungeklärt. Auch ergaben sich bisher keine Hinweise darauf, dass Mutationen in den entsprechenden Genen auf den Krankheitsbeginn, die Schwere oder die Verlaufsform der Erkrankung rückschließen lassen.⁹⁻¹⁴

Technischer Fortschritt und die Erweiterung des Wissens auf dem Gebiet der Molekularbiologie haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass nicht nur das Genom, sondern auch epigenetische Veränderungen in den Fokus der MS-Forschung gerückt sind. Epigenetik ist der Einfluss äußerer Faktoren, die über Mechanismen wie unter anderem DNA-Methylierung, Histon-Modifikation und nichtkodierende RNA Auswirkungen auf die Aktivität der Gene und somit auf den Phänotyp, nicht aber die DNA an sich haben. Somit zeigt die Epigenetik eine mögliche Erklärung für die Interaktion zwischen genetischer Suszeptibilität und Umwelteinflüssen auf.¹⁵

1.1.2.2. Umweltfaktoren

Neben der genetischen Prädisposition scheinen Einflüsse der Umwelt auf den Organismus mit verantwortlich zu sein für die Genese der Multiplen Sklerose. *Belbasis et al.*¹⁶ untersuchten in ihrem „Umbrella-Review“ verschiedene Umweltfaktoren, die eine Relevanz für die Pathogenese der MS haben könnten. Sie zeigten dabei, dass allein für

die Risikofaktoren EBV-Infektion, d. h. Erhöhung der anti-EBNA-IgG im Serum, oder eine durchgemachte infektiöse Mononukleose sowie für Zigarettenrauchen ein relevanter, statistisch belegbarer Zusammenhang mit MS besteht. *Belbasis et al.* untersuchten noch weitere Risikofaktoren, für die ein Einfluss auf die Pathogenese der MS vermutet wurde oder wird. Es ergaben sich jedoch keine ausreichenden Evidenzen für einen Zusammenhang bzw. für einige Faktoren konnte ein Einfluss auf die Krankheitsentstehung der MS bereits widerlegt werden. In das Review eingeschlossen wurden Studien über verminderte Vitamin-D-Serumwerte, geographische und sozioökonomische Faktoren, diverse Viren und Bakterien, Impfungen (Masern, Mumps, Röteln, Diphtherie, Tetanus, Polio, BCG, Influenza, Hepatitis B, Typhus), organische Lösungsmittel, Zahn-Amalgam, Verletzungen oder chirurgische Eingriffe in der Vergangenheit (Tonsillektomie, Appendektomie, Adenoidektomie), Allergien, Ekzeme und die chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz. In den letzten Jahren rücken zwei weitere potentielle Risikofaktoren in den Fokus, die adoleszente Adipositas und Mikrobiom-Veränderungen des Darms.

1.1.2.2.1. Geographische und sozioökonomische Faktoren

In vielen Fällen lassen epidemiologische Daten Rückschlüsse auf eine mögliche Ätiologie einer Erkrankung und auf geographische und sozioökonomische Einflussfaktoren zu. Da jedoch für die MS keine flächendeckenden Daten vorhanden sind und keine einheitliche, standardisierte Form der Datenerhebung länderübergreifend vorgegeben ist, ist die Aussagekraft der Epidemiologie in Bezug auf die Erkrankung MS relativ eingeschränkt.

17,18

Die Prävalenz der MS ist, mit steigendem Quotienten, bei Frauen deutlich höher als bei Männern, die Schwere des Erkrankungsverlaufes hingegen verhältnismäßig geringer. Ein eindeutiger Pathomechanismus als Erklärung für diese Geschlechtsunterschiede konnte bisher nicht identifiziert werden.^{19,20} Als geschlechtsspezifische Faktoren kommen genetische Differenzen, hormonelle Unterschiede und Umwelteinflüsse in Betracht.

Bezüglich der Genetik konnte bisher kein X-chromosomaler Genlocus eindeutig mit einer Prädisposition für Multiple Sklerose in Zusammenhang gebracht werden. Nachgewiesen ist jedoch, dass Frauen häufiger das HLA-DRB1-Risiko-Allel tragen.^{21,22}

In Untersuchungen über den Einfluss hormoneller Unterschiede auf die Inzidenz und den Verlauf der MS wurde insbesondere ein Fokus auf Schwangerschaftszeiten gelegt, da hier anhand klinischer Daten aufgezeigt werden konnte, dass während der Schwangerschaft vornehmlich im letzten Trimenon ein deutlich verringertes Schubrisiko besteht. Mit der Geburt allerdings steigt dann das Risiko für erneute Schübe relevant an.^{21,23} Diese Tatsache führte zu der Erkenntnis, dass Östrogene und Progesteron in hoher Dosis einen protektiven Effekt haben. Vermutlich entsteht dieser Effekt über hormoninduzierte anti-inflammatorische Veränderungen des Immunsystems und einer Verschiebung der Immunantwort von der die MS-begünstigenden TH1- zur protektiveren TH2-Antwort. Die erhöhte Schubrate post-partum erklärt sich somit aus den nach der Geburt rasch abfallenden Östrogen- und Progesteron-Spiegeln.^{21,23}

Untersuchungen bezüglich des Einflusses von Testosteron auf die MS sowie andere Autoimmunerkrankungen zeigen einen ebenfalls protektiven, anti-inflammatorischen Effekt des männlichen Sexualhormones. An MS erkrankte Patienten haben häufiger erniedrigte Testosteronspiegel.^{21,24}

Da die steigende Inzidenz an MS erkrankter Frauen zeitlich eine alleinige genetische oder hormonelle Veränderung als Ursache für die Geschlechtsdifferenz nicht zulässt, werden Umweltfaktoren bzw. Interaktionen zwischen Genetik, Hormonen und Umwelteinflüssen diskutiert. In Anbetracht der starken Veränderungen kultureller und sozioökonomischer Lebensweisen insbesondere der weiblichen Bevölkerung im letzten Jahrhundert sind als extrinsische Faktoren unter anderem eine Veränderung der Ernährung, des Lebensstils, der Arbeitsweise, der Sonnenexposition, der Vitamin-D-Aufnahme, des Zigarettenkonsums, der Parität, der körperlichen Betätigung, der Anwendung von Kosmetika, oraler Kontrazeptiva, der EBV-Exposition oder des Body-Mass-Indexes denkbar.²² Welches

entscheidende Faktoren für die erhöhte weibliche Suszeptibilität für MS sind, ist nach dem aktuellen Erkenntnisstand noch ungewiss.²¹⁻²⁵

John F. Kurtzke beschreibt in einem Review-Artikel wie ihn die Betrachtung der Datenlage in Ländern, die eine landesweite Datenerhebung durchführten (Schweden, Norwegen, Finnland, Dänemark, Schweiz und USA), zu der Erkenntnis brachte, dass in jedem dieser Länder ein Gebiet mit besonders hohen Zahlen an Multiple Sklerose-Patienten besteht.²⁶ Er nennt diese Gebiete „*einzelne Fokusse*“ und postuliert in Anbetracht der geographischen Verteilung und einer deutlichen Korrelation von MS-Inzidenzraten mit geschichtlichen Ereignissen und Migration eine epidemieähnliche Ausbreitung der MS. Des Weiteren zeigen verschiedene Studien, dass Migration von einem Gebiet mit hohen Inzidenzraten in eines mit niedrigen, oder umgekehrt, insbesondere im Kindes- und Jugendalter eine Adaptation des Erkrankungs-Risikos an die neue Umgebung zur Folge hat. Bei älteren Migranten verbleibt das Risiko nahezu auf dem Niveau des Herkunftsgebiets. Ein möglicher Rückschluss hieraus könnte sein, dass eine Infektion, welche im Kindes- und Teenageralter übertragen wird, ein entscheidender Einflussfaktor für die Entstehung der Multiplen Sklerose ist.²⁷

Verschiedene Forschungsgruppen untersuchten in den letzten Jahren, ob ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Breitengraden und der Prävalenz oder Inzidenz der MS besteht, kamen aber zu keinen homogenen Ergebnissen.^{7,28}

1.1.2.2. Vitamin D und UV-Licht-Exposition

Basierend auf epidemiologischen Erkenntnissen wird ein Zusammenhang zwischen Sonneneinstrahlung, Vitamin-D-Serumwerten und der Erkrankung MS vermutet. Vitamin D hat neben seiner Funktion in der Regulation des Calcium-Haushalts einen immunregulatorischen Einfluss auf sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem, indem es die Differenzierung und Funktion antigenpräsentierender Zellen

inhibiert, die Proliferation und Differenzierung von B-Lymphozyten und damit die Immunglobulin-Sekretion hemmt, die Aktivierung von pro-inflammatorischen T1- und T17-Helferzellen supprimiert sowie anti-inflammatorische Th2-Zellen mobilisiert. Außerdem leistet Calcitriol einen Beitrag zur Reifung von Makrophagen und zur Regulation von Chemotaxis, Phagozytose und der Aktivität natürlicher Killerzellen. Damit trägt ein gesunder Vitamin-D-Stoffwechsel insgesamt entscheidend zu einer anti-inflammatorischen Konstitution des Körpers bei. Eine Störung in diesem System führt zu Beeinträchtigungen eines gesunden Immunstatus.²⁹⁻³²

In den letzten Jahren erhärteten sich die Hinweise darauf, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einem erniedrigten 25-Hydroxy-Vitamin-D3-Serumlevel und einem erhöhten MS-Erkrankungsrisiko besteht und ein Mangel an Vitamin D3 mit einer gesteigerten Krankheitsaktivität assoziiert ist. Allerdings konnte bisher nur in Tierversuchen ein eindeutiger Benefit durch eine präventive oder therapeutische Substitution gezeigt werden. Klinische Studien, insbesondere Studien mit hoher Probandenzahl und Qualität, stehen bisher nicht zur Verfügung. In den wenigen Studien, die durchgeführt wurden, ergaben sich sehr heterogene, teilweise gegensätzliche Ergebnisse, insbesondere bezüglich der Effektivität einer Hochdosistherapie. Ein Screening auf Vitamin-D-Mangel und gegebenenfalls dann eine Substitution auf suffiziente Serumwerte erscheint jedoch nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung im klinischen Alltag für viele Patienten sinnvoll.²⁹⁻³⁴

1.1.2.2.3. Zigarettenrauchen

Nikotinabusus bzw. Zigarettenkonsum ist ein weiterer multipel untersuchter Einflussfaktor auf die Pathogenese der Multiplen Sklerose. Zigarettenrauchen gilt nicht nur für kardiovaskuläre und onkologische, sondern auch für Autoimmunerkrankungen als etablierter Risikofaktor.³⁵ In einer Meta-Analyse untersuchten *Handel et al.*³⁶ den Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und MS. Die Ergebnisse zeigen, dass mit

einer Risk Ratio von ca. 1,5 Zigarettenrauchen statistisch mit einer erhöhten Suszeptibilität für MS assoziiert ist. Ähnliche Resultate erzielten nahezu alle bisher publizierten Studien. Des Weiteren zeigte sich, dass sowohl eine Assoziation zwischen genetischer Prädisposition für Multiple Sklerose und Zigarettenrauchen als auch zwischen erhöhten EBV-Antikörpertitern und Zigarettenkonsum besteht. ³⁷⁻⁴²

Der genaue Mechanismus, wie Zigarettenrauchen Einfluss auf die Inzidenz und Progression der MS nimmt, ist bisher nicht bekannt. Es existieren jedoch einige Hypothesen. *Hedstrom et al.*⁴³ zeigten, dass Schnupftabak im Gegensatz zur Inhalation des Zigarettenrauchs das Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken nicht steigert. Daher geht man davon aus, dass der pathogene Effekt des Zigarettenrauchens zum einen auf Zusatzstoffe wie Zyanid oder Stickstoffmonoxid zurückzuführen sein könnte, zum anderen aber auch eine Assoziation durch die intrabronchialen und pulmonalen Auswirkungen des Zigarettenrauchens bedingt sein könnte. Im Blut von Rauchern sind erhöhte Infektparameter wie CRP, IL-6 und eine Leukozytose nachweisbar. Dies und auch die Tatsache, dass Zigarettenrauchen auch für andere Autoimmunerkrankungen als Risikofaktor gilt, lässt einen immunmodulatorischen oder pro-inflammatorischen Effekt auf das Immunsystem vermuten. Dass eine Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und Zigarettenrauch besteht, lässt eventuelle Rückschlüsse auf eine epigenetische Modulation, wie z. B. Veränderungen in der DNA-Methylierung, zu.⁴⁴ Eine weitere Hypothese, um den Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und MS zu erklären, ist, dass die Inhalation des Zigarettenrauchs über häufigere und länger anhaltende Infekte des Respirationstrakts das Risiko an MS zu erkranken steigert und neue Schübe triggert.^{42,45}

1.1.2.2.4. Übergewicht und Adipositas

In den letzten Jahren rückte der Zusammenhang zwischen Adipositas, insbesondere im Jugendalter, und Autoimmunerkrankungen wie MS immer mehr in den Fokus. Laut

Schätzungen der WHO waren 2016 39% der erwachsenen Weltbevölkerung (älter als 18 Jahre) übergewichtig (Body-Mass-Index (BMI): 25-29 kg/m²) oder adipös (BMI: ≥ 30 kg/m²).⁴⁶ Unter anderem zeigten *Munger et al.*⁴⁷ in einer groß angelegten Studie, dass bei Frauen mit Adipositas im Jugendalter das Risiko an MS zu erkranken mehr als doppelt so hoch ist, wie bei den Frauen mit einem normalen BMI im Alter von 18 Jahren. Relevant scheint hier das Jugendalter zu sein, denn weder für Adipositas im Kindesalter noch zu Beginn der Erkrankung konnte die Forschungsgruppe einen Zusammenhang mit MS feststellen. Weitere Studien bestätigen ebenfalls statistisch signifikant eine Korrelation zwischen Übergewicht bzw. Adipositas im Jugendalter und einem erhöhten Risiko an MS zu erkranken.⁴⁸ Evidenzbasierte Einigkeit über den genauen Mechanismus, der zu einer Assoziation zwischen Adipositas und MS führt, gibt es bisher nicht. Es existieren verschiedene Hypothesen, welche jedoch in zukünftigen Studien und Forschungen noch bestätigt oder widerlegt werden müssen. Der Einfluss des Übergewichts bzw. der Adipositas könnte über erniedrigte Serum-25-Hydroxyvitamin-D3 Werte von adipösen Individuen im Vergleich zu Normalgewichtigen, über Effekte der durch die Adipozyten sezernierten Adipokine, insbesondere Leptin, oder über eine veränderte Besiedelung der Darmflora entstehen.⁴⁹⁻⁵³

1.1.2.2.5. Infektionen, insbesondere Infektion mit EBV

Verschiedene Forschungsgruppen untersuchten unterschiedliche Infektionen als möglichen entscheidenden Umweltfaktor für die Genese der MS, u.a. Herpes simplex-Viren, Humanes-Herpes-Virus-6, Epstein-Barr-Virus (EBV), Varizella-Zoster-Virus, Cytomegalie-Virus, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori und Borrelia burgdorferi.^{16,54,55} Es besteht jedoch allein für eine Assoziation zwischen MS und EBV eine hinreichende Evidenz, d. h. explizit zwischen MS und dem Nachweis von Anti-EBNA-Antikörpern oder einer infektiösen Mononukleose in der Anamnese.¹⁶

Das Epstein-Barr-Virus ist ein DNA-Doppelstrang-gamma-Herpesvirus und wird über Tröpfchen- und Kontaktinfektion übertragen. Bei der Primärinfektion bindet sich das Virus über sein Oberflächenmolekül gp350 an naive B-Zellen im lymphatischen Nasenrachengewebe und wird daraufhin in die Zellen aufgenommen. Dies führt zunächst zur Aktivierung der B-Zelle zu einem Plasmablasten, welcher virale Antigene wie Epstein-Barr-Nuclear-Antigens (EBNAs) und Latente-Membran-Proteine exprimiert. Das Virus verbleibt in der Zelle, und nachdem die B-Zelle den Differenzierungszyklus durchlaufen hat, resultiert daraus eine latent EBV-infizierte B-Gedächtniszelle, die dann ausgehend vom Keimzentrum in den Tonsillen im Blut zirkuliert. Wenn eine dieser Zellen zurück in die Tonsillen gelangt, kann sie sich zu einer Plasmazelle weiterentwickeln und das Virus replizieren. Somit reichert sich das Virus über Infektion der Epithelzellen der Tonsillen im Speichel an und kann übertragen werden oder auch weitere naive B-Zellen in demselben Individuum infizieren.⁵⁶⁻⁵⁸

Eine Primärinfektion in den ersten Lebensjahren verläuft meist asymptomatisch. Bei Primärinfektion im Jugend- oder Erwachsenenalter steigt das Risiko einer infektiösen Mononukleose. Weltweit sind ca. 90 % der erwachsenen Bevölkerung mit diesem lebenslang persistierenden Virus infiziert. Epidemiologische Daten lassen bereits auf einen möglichen Zusammenhang zwischen MS und EBV-Infektion schließen. Das Risiko einer symptomatischen EBV-Infektion und einer infektiösen Mononukleose steigt mit höherem Alter bei der Primärinfektion, so dass die Prävalenz mit besseren hygienischen Verhältnissen, höherem sozioökonomischem Status und in Gebieten höherer Breitengrade zunimmt, ähnlich der epidemiologischen Verteilung der MS.⁵⁷⁻⁵⁹

In ihrem Umbrella-Review zeigten *Belbasis et al.*¹⁶, dass sich mit guter statistischer Zuverlässigkeit ein Zusammenhang zwischen MS und anti-EBNA-IgG im Blut bzw. infektiöser Mononukleose belegen lässt. Mehr als 99 % der untersuchten MS-Patienten sind seropositiv für EBV. Das Risiko an einer MS zu erkranken ist für nicht mit EBV infizierte Individuen sehr gering. Nach durchgemachter EBV-Infektion steigt das Risiko

dann jedoch an. Das relative Risiko für MS nach infektiöser Mononukleose liegt bei 2,2-2,3.^{55,60}

Es bestehen zwar immer weniger Zweifel, dass eine Korrelation zwischen einer EBV-Infektion und MS besteht, bezüglich der Kausalität und des Pathomechanismus sind jedoch noch viele Fragen offen und mögliche Hypothesen müssen evidenzbasiert bestätigt oder widerlegt werden. Ein denkbarer pathogener Weg ist über Kreuzreaktivität, d. h. „Molekulares Mimikry“, wobei T-Zellen dem EB-Virus strukturell ähnliche, jedoch körpereigene Myelin-Peptide erkennen und angreifen. Ein weiterer möglicher Weg ist über EBV-„Bystander Damage“, d. h. die Schädigung am ZNS entstünde als Kollateralschaden im Rahmen der Immunreaktion auf EBV. Vorstellbar ist auch, dass über „mistaken self“ aufgrund von Expression gleicher Oberflächenmoleküle, wie alpha B-Crystallin auf EBV-infizierten Zellen und Myelinzellen, im ZNS eine Autoimmunreaktion ausgelöst wird oder dass mit EBV infizierte autoreaktive B-Zellen in das ZNS gelangen und dort ihre pathogene Wirkung ausüben. Alle diese Hypothesen bieten mögliche Erklärungen für den Zusammenhang von MS mit einer EBV-Infektion. Keine von diesen schließt jedoch alle bisher zu MS und EBV bekannten Tatsachen ein und bis heute konnte keine dieser Hypothesen hinreichend wissenschaftlich belegt werden.^{56-59,61,62}

1.1.2.2.6. Chirurgische Eingriffe

*Lunny et al.*⁶³ konnten in ihrer Meta-Analyse aller bisher durchgeführten Studien über den Einfluss von Operationen auf das MS-Risiko ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Zustand nach Tonsillektomie oder Zustand nach Appendektomie jeweils vor dem 21. Lebensjahr feststellen. Wurden die Eingriffe nach dem 21. Lebensjahr durchgeführt, ergab sich kein relevanter Unterschied zu der Kontrollgruppe mehr. Keinen statistischen Zusammenhang sahen sie zwischen Multipler Sklerose und Adenoidektomie oder anderen chirurgischen Eingriffen. Tonsillektomie oder Adenoidektomie hatte keinen relevanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei MS-Patienten.⁶⁴

1.1.2.2.7. Impfungen

Farez and Correale⁶⁵ werteten bestehende Studien zu dem Effekt von Impfungen auf die Entstehung und die Schubrate der MS aus. Dabei stellte sich in der Meta-Analyse heraus, dass Impfungen gegen Hepatitis B, Masern/Mumps/Röteln, Polio, Typhus, BCG und Influenza das Risiko an einer MS zu erkranken nicht signifikant verändern. Für Personen, die gegen Diphtherie und Tetanus geimpft sind, könnte ein vermindertes Risiko für Multiple Sklerose bestehen. Eine Impfung gegen Influenza hatte keinen Einfluss auf die Schubrate bei MS-Patienten. Aktuellere Studien konnten keine Assoziation zwischen MS und Impfungen gegen Humanes Papilloma Virus aufzeigen.^{66,67} Für Impfungen gegen Varizella Zoster Virus, Haemophilus influenza B, Diphtherie/Pertussis/Tetanus, Hepatitis A, Gelbfieber, Meningokokken, Japanische Enzephalitis, Masern, Mumps, Röteln, Rotavirus, Pertussis und Tollwut ist die aktuelle Datenlage insuffizient, um eine evidenzbasierte Aussage bezüglich eines veränderten Risikos an MS zu erkranken treffen zu können. In mehreren Studien und insbesondere in Fallberichten ist auffällig, dass nach Impfungen jeglicher Art das Kurzzeitrisko erstmaliger Symptome einer MS erhöht ist. Dies interpretieren *Langer-Gould et al.*⁶⁷ am ehesten als durch die veränderte Immunlage akzelerierte Transition von einer asymptomatischen zu einer manifesten Erkrankung.

1.1.2.2.8. Weitere untersuchte Faktoren

Die Vermutung, dass Zahnamalgam ein ätiologischer Faktor der MS ist, bestätigte sich in der Meta-Analyse von *Aminzadeh und Etmiran*⁶⁸ nicht als statistisch signifikant. Auch für Erkrankungen wie Allergien, Asthma, Heuschnupfen und Ekzeme ergab sich statistisch kein Hinweis auf eine Assoziation mit MS.⁶⁹ *Warren et al.*⁷⁰ fassten in ihrem Review über den Einfluss von traumatischen Verletzungen auf die Entstehung einer MS hierzu bestehende Daten zusammen und konnten keinen statistisch relevanten Zusammenhang herstellen. Für den Kontakt mit organischen Lösungsmitteln hingegen deutet die bisherige Studienlage auf eine Steigerung des MS-Risikos besonders für genetisch prädisponierte

Personen hin. Organische Lösungsmittel schaffen durch Veränderungen in der Zellproliferation, der Zellapoptose und in gewebespezifischen Zellfunktionen ein modifiziertes Immunsystem, welches zur Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beitragen kann.^{71,72}

Zamboni et al.⁷³ postulierten vor einigen Jahren, dass eine chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz (CCSVI) zur Erkrankung an Multipler Sklerose führen könnte. Allerdings konnten multiple, seither durch andere, unabhängige Forschungsgruppen durchgeführte Studien diese Ergebnisse nicht verifizieren.^{74,75} Die Hypothese gilt daher inzwischen als weitgehend widerlegt.

Aktuelle Forschungen sehen Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer veränderten Besiedelung der Darmflora und MS. Studien in den letzten Jahren haben gezeigt, dass bestimmte Darmkeime pro-, andere anti-inflammatorische Wirkung haben. Somit könnte eine veränderte Darmflora über systemische Immunmodulation einen Einfluss auf die Suszeptibilität für MS haben. Die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse hierzu gehen allerdings noch nicht über den Grundlagenbereich hinaus.^{76,77}

1.1.3. Pathogenese

In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurde viel Forschung betrieben, um die Pathogenese der MS aufzudecken. Da direkte Untersuchungen an menschlichen Gehirnzellen in vivo nur sehr begrenzt möglich sind und MS nach dem aktuellen Wissensstand in dieser Form nur beim Menschen vorkommt, wurden hierzu in vielen Studien Tiermodelle verwendet. Das am häufigsten angewandte Modell ist die „experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis“ (EAE). Hierzu zählen alle Modelle, in denen eine Immunisierung mit einem Antigen, z. B. durch Injektion oder Übertragung von T-Zellen oder Lymphknoten, zu einer Inflammation und Demyelinisierung im ZNS führt. EAE ist in einigen Tieren und auch im Menschen induzierbar. In der Regel werden Mäuse

als Versuchstiere verwendet. Es bestehen viele Parallelen zwischen MS und EAE, jedoch wird in einigen Punkten auch offensichtlich, dass nicht alle in der Forschung an EAE festgestellten Ergebnisse auf MS und den Menschen übertragbar sind.⁷⁸

Trotz zahlreicher und relevanter neuer Erkenntnisse ist die Pathogenese der MS weiterhin bis heute nicht geklärt. Je mehr ‚Puzzleteile‘ im Gesamtbild der MS-Pathogenese entdeckt werden, desto deutlicher wird die Komplexität der Erkrankung erkennbar, und einige etablierte Hypothesen müssen erneut in Frage gestellt werden. Hierzu zählen unter anderem die Annahmen, dass MS eine Autoimmunerkrankung ist oder dass die Demyelinisierung der Axone in der weißen Substanz der relevante pathogene Faktor ist. Um eine Erkrankung als Autoimmunerkrankung zu klassifizieren sind einige Kriterien von entscheidender Bedeutung, wie z. B. der Nachweis eines spezifischen Autoantigens, gegen welches eine Immunantwort gerichtet ist. Hier erfüllt die Erkrankung MS nach dem aktuellen Wissensstand nur wenige der Kriterien nachweislich und reproduzierbar.^{79,80} Somit ist die Annahme MS zähle zu den Autoimmunerkrankungen zwar möglich, aber bisher nicht zweifelsfrei erwiesen. Des Weiteren haben Erkenntnisse in den letzten Jahren gezeigt, dass eine Demyelinisierung der Axone eher nicht als alleiniger Faktor für die Entstehung der neurologischen Symptome und die Schädigung der Axone verantwortlich ist. Zum einen korreliert die auf MRT-Bildern darstellbare Demyelinisierung nicht eindeutig mit dem klinischen Bild und den neurologischen Defiziten, zum anderen konnten im Tiermodell trotz ausgeprägter Demyelinisierung eine Signalweiterleitung und persistierende Funktion der Axone nachgewiesen werden. Dies stellt die These in Frage, dass ausschließlich Demyelinisierung durch verminderte Versorgung und Reduktion der Signalweiterleitungskapazität der Axone zu Multipler Sklerose führt.⁸⁰

Die auch in der MRT sichtbaren MS-Läsionen sind fokale Gebiete mit Demyelinisierung, Axonschädigung, Inflammation und Infiltration von Immunzellen. Man kann diese histologisch in aktive, chronische und remyelinisierende Plaques einteilen. *Lucchinetti et al.*⁸¹ stellten in ihren Untersuchungen an Biopsie- und Autopsie-Präparaten von MS-

Patienten vier unterschiedliche Formen von Plaques fest. Zwei Formen (I und II) waren vereinbar mit einer autoimmunen Genese der Läsionen durch T-Zellen oder durch T-Zellen und Antikörper vermittelt. Die weiteren beiden Formen (III und IV) ließen aufgrund primärer Schädigung der Oligodendrozyten auf eine eher infektiöse oder toxische Genese der Demyelinisierung schließen. In einem Patienten konnte in mehreren Plaques jeweils die gleiche Form nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse implizieren eine heterogene Krankheitsursache und Entstehung der Demyelinisierung. Dies kann möglicherweise in einigen Fällen für die teils kontroversen Ergebnisse anderer Forschungen eine Erklärung bieten.⁸²⁻⁸⁵

Die Immunopathogenese ist nicht vollständig geklärt, jedoch wird davon ausgegangen, dass in genetisch suszeptiblen Personen autoreaktive Immunzellen in der Peripherie aktiviert werden, durch verschiedene Mechanismen die Blut-Hirn-Schranke (Blood Brain Barrier - BBB) passieren und im Parenchym des ZNS eine Entzündungsreaktion hervorrufen, welche eine destruktive Wirkung auf die Axone und Oligodendrozyten hat. Der Mechanismus, wie autoreaktive Zellen in der Peripherie aktiviert werden, ist bisher unbekannt. Zwei denkbare und oft in diesem Zusammenhang genannte Hypothesen sind „Molekulares Mimikry“ und „Bystander Activation“. Auch eine Kombination dieser beiden ist möglich. Molekulares Mimikry bezeichnet eine Aktivierung von autoreaktiven T- und B-Zellen über Kreuzreaktivität, d. h. dass die Immunzellen ein bestimmtes Protein oder eine Antigen-Determinante eigener Zellen erkennen, welches dem eines pathogenen exogenen Proteins oder Antigen-Anteils ähnelt oder entspricht. In Bezug auf die MS sind hier insbesondere Oberflächenmoleküle der Myelinzellen und virale Anteile, wie z. B. EBV, denkbar.^{9,84,85}

Werden im Rahmen einer allgemeinen Immunreaktion auf z. B. eine virale Infektion auch ‚unbeteiligte Zellen‘ wie autoreaktive T- und B-Zellen aktiviert, bezeichnet man dies als

„Bystander Activation“. Ob dies der entscheidende pathogene Mechanismus für die Genese der MS ist, konnte bisher nicht nachgewiesen werden.^{9,84,85}

Eine weitere Hypothese besteht in der Annahme, dass lösliche Autoantigene aus dem ZNS in den Liquor drainieren und von dort in die nasale Mukosa und zu zervikalen Lymphknoten gelangen, wo sie von antigen-präsentierenden Zellen (APZ) präsentiert und von autoreaktiven Zellen erkannt werden können. Diese Bindung führt dann konsekutiv zu einer Aktivierung der autoreaktiven Immunzellen.^{12,85}

Nach Aktivierung der Immunzellen gelangen diese über Expression und Ausschüttung verschiedener Adhäsionsmoleküle, Chemokine oder Matrixmetalloproteinasen oder über Bindung spezieller Antigene durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS. Kommt es nun zu einer Bindung der Immunzellen an Autoantigene im ZNS und zur Reaktivierung der Lymphozyten, triggert dies eine inflammatorische Kaskade mit folgender Ausschüttung von Chemokinen und Zytokinen, Rekrutierung und Aktivierung weiterer T- und B-Lymphozyten, Makrophagen, Mikroglia und Monozyten sowie gesteigerter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke.^{84,86}

Welche Zellen des Immunsystems und in welcher Weise diese an der Genese der MS, der Demyelinisierung, Axonschädigung, aber auch der Regeneration beteiligt sind, ist trotz vieler Forschungsaktivitäten bisher nicht eindeutig geklärt. Da im EAE-Tiermodell die Erkrankung durch myelinspezifische CD4+ -T-Helferzellen induziert werden kann, bestand jahrelang der Konsens, dass MS eine CD4+-T-Zell-vermittelte Erkrankung ist. Ein weiterer relevanter Hinweis für die Beteiligung von CD4+-Zellen an der Genese der MS ist die Tatsache, dass das Allel, welches mit dem höchsten genetischen Risiko für MS assoziiert ist, ein HLA-Klasse-II-Molekül codiert. Außerdem fanden sich in MS-Läsionen autoreaktive T-Helferzellen gegen die Myelinproteine MBP, MAG und MOG. Abhängig von spezifischen Zytokinen differenzieren CD4+-Zellen in unterschiedliche Phänotypen mit jeweils charakteristischer Wirkweise, spezifischem Zytokinprofil und somit jeweils verschiedenartigem Einfluss auf die Pathogenese der MS. Th1- und Th17-Zellen wirken

proinflammatorisch, Th2-Zellen antiinflammatorisch und regulatorische T-Helferzellen regulieren Th1-, Th2- und Th17-Zellen.^{12,87-92}

Neben CD4+-T-Zellen wird zunehmend die Bedeutung von zytotoxischen CD8+-T-Zellen für die Pathogenese der MS erkannt. Auch hier lassen sich verschiedene Subtypen differenzieren, welche teils konträre Effekte haben. Einige Zellen des ZNS, insbesondere Oligodendrozyten und Neuronen, exprimieren nur MHC-Klasse-I- Moleküle und können somit nur von CD8+-Zellen direkt erkannt werden. In MS-Plaques finden sich deutlich mehr CD8+-T-Zellen als CD4+-, und es konnten im Blut, Liquor und in den ZNS-Läsionen von MS-Patienten klonal expandierte CD8+-Zellen nachgewiesen werden. Des Weiteren können CD8+-Immunzellen über die Produktion von Perforin, Granzyme B und Zytokinen wie IL-17 Axone und Oligodendrozyten direkt schädigen. Alle diese Forschungsergebnisse sprechen für eine entscheidende Rolle von CD8+-T-Zellen in der Genese der MS.^{9,12,89,90,93-95}

Wurde jahrzehntelang von MS als T-Zell-induzierte Erkrankung ausgegangen, muss nun diese Sichtweise zumindest teilweise revidiert werden. Eine Mitbeteiligung anderer Immunzellen, insbesondere von B-Lymphozyten, wird zunehmend deutlich. Die Tatsache, dass im Liquor von mehr als 90 % aller MS-Patienten oligoklonale Banden, d. h. Antikörper, nachweisbar sind, lässt nicht nur auf eine Involvierung von B-Zellen schließen, sondern wird auch in der Diagnostik der Erkrankung genutzt. Allerdings konnte bis zum aktuellen Zeitpunkt, trotz intensiven Forschungsaufwands hierzu, kein relevantes Ziel-Antigen für die Antikörper in Liquor und Serum gefunden werden. Weitere Erkenntnisse, die die Bedeutung von B-Lymphozyten für die MS-Pathogenese unterstreichen, sind: 1) In den von *Lucchinetti et al.* beschriebenen Formen der histopathologischen Strukturen der MS-Läsionen ist eine Plaque-Form (II) insbesondere durch Ablagerungen von Antikörpern und Komplement charakterisiert; 2) Einige Patienten profitieren insbesondere im akuten Schub von einer Behandlung mit Plasmapherese; 3) Im Liquor von MS-Patienten konnten klonal expandierte B-Zellen entdeckt werden; 4) Verschiedene Zellen des ZNS

produzieren bei an MS Erkrankten Faktoren, die ein für B-Lymphozyten förderliches Milieu schaffen; 5) Im ZNS von Patienten mit SPMS konnten meningeale B-Zell-Infiltrate mit Keimzentren nachgewiesen werden, welche strukturelle Ähnlichkeiten mit Lymphfollikeln aufweisen. Eine Vielzahl dieser B-Zellen sind mit EBV infiziert; 6) Eine Therapie von MS-Patienten mit anti-CD20-monoklonalen Antikörpern, wie z. B. Rituximab führt zu einer raschen und relevanten klinischen Verbesserung und Reduktion der neu auftretenden Läsionen nachweisbar mittels MRT. Da CD20 nicht von Antikörper-produzierenden Plasmazellen exprimiert wird und die Therapie somit keinen raschen direkten Effekt auf Liquor-Antikörper ausüben kann, geht man davon aus, dass die anti-CD20-Antikörper durch Reduktion der Funktion der Lymphozyten als antigenpräsentierende Zellen und ihrer proinflammatorischen Wirkung zustande kommt. B-Zellen haben vermutlich sowohl über die Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie z. B. TNF- α , IFN- γ und IL-12, als auch über ihre antigenpräsentierende Funktion und somit Aktivierung autoreaktiver T- Zellen, als auch über die Produktion von Auto-Antikörpern einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese der MS. Einige B-Zell-Subtypen haben jedoch auch regulatorische, protektive Effekte. ^{12,83,85,88,91,94,96-99}

Nicht nur das erworbene, sondern auch das angeborene Immunsystem spielen eine relevante Rolle im Krankheitsprozess der MS. Mikroglia, Makrophagen und Monozyten tragen einerseits zur Inflammation und Neurodegeneration bei, indem sie proinflammatorische Zytokine, reaktive Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxid und Proteinase bilden sowie als antigenpräsentierende Zellen mit T-Lymphozyten interagieren. Andererseits haben sie über die Ausschüttung von antiinflammatorischen Zytokinen und ihre Schutzfunktion vor infektiösen Erregern eine wichtige, neuroprotektive Wirkung. Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) regulieren die Funktion von T-Lymphozyten, Mikroglia und Astrozyten über Zytokinausschüttung und direkte Zelltoxizität. Der genaue Mechanismus, wie NK-Zellen Einfluss auf MS haben, ist bisher unbekannt. Es wird aber

von einer eher modulatorisch, regulatorischen, protektiven Wirkung ausgegangen. Dendritische Zellen haben durch ihre Funktion als antigenpräsentierende Zellen und somit Aktivierung von T-Lymphozyten ebenfalls eine zentrale Rolle im MS-Krankheitsprozess. MS-Patienten weisen einen veränderten aktivierten Phänotyp mit aberrantem Zytokinprofil und verminderter Aktivierung regulatorischer T-Zellen auf. Des Weiteren scheinen dendritische Zellen eine Rolle bei der Progredienz von RRMS zu SPMS zu spielen. Für weitere Zellen, wie u. a. Mastzellen, Astrozyten und Oligodendrozyten, konnten teils positive, teils negative Effekte auf die Genese der MS festgestellt werden.^{87,91,100}

1.1.4. Klinik und Diagnostik

Die klinischen Veränderungen und Symptome der MS können stark variieren, da diese von der ZNS-Lokalisation der entzündlichen Läsionen abhängig sind. Typischer Prädilektionsort für die Entmarkungsherde ist die periventrikuläre weiße Substanz. Die Läsionen können jedoch im gesamten ZNS-Bereich, d. h. im Rückenmark und im Gehirn, supra- und infratentoriell auftreten und dort zu neuronalen Defekten führen.¹⁰¹ Entsprechend den Läsionsorten treten Symptome auf wie z. B. Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, paralytische und spastische Paresen, Ataxie, Schwindel, Dysphagie, Nystagmus, vegetative Störungen der Blasen-, Darm-, und sexuellen Funktion, Fatigue, kognitive und psychische Beeinträchtigungen. Zur genauen Quantifizierung und besseren Vergleichbarkeit der Symptome entwickelte John F. Kurtzke 1983 die Expanded Disability Status Scale (EDSS). Diese Skala beinhaltet die Untersuchung und Beurteilung acht verschiedener funktioneller Systeme: Pyramidenbahn, Zerebellum, Hirnstamm, Sensorik, Darm und Blase, Visus, zerebrale Funktionen und Andere. Die Skala reicht von Grad 0,0 mit keinerlei neurologischen Beeinträchtigungen bis Grad 10,0 - Tod durch Multiple Sklerose.¹⁰²

Aufgrund der variablen Symptomatik und somit auch sehr zahlreichen Differentialdiagnosen bestehen seit 2001 Kriterien zur Diagnose der MS, die McDonald-Kriterien.¹⁰³ In den Jahren 2005, 2010 und zuletzt 2017 wurden diese nochmals überarbeitet und ergänzt.^{3,104,105} Im Allgemeinen gilt der Grundsatz, dass die endgültige Diagnose MS nur dann gestellt werden darf, wenn jegliche andere Erkrankung, durch welche die vorhandenen Symptome eines Patienten besser erklärt werden könnten, ausgeschlossen wurde.^{3,105}

Die Grundlage der McDonald-Kriterien besteht im Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination der ZNS-Läsionen.¹⁰³ Die örtliche Dissemination gilt als bestätigt, wenn an Hand von MRT-Aufnahmen mindestens eine Läsion in mehr als einer der folgenden Gehirnregionen nachgewiesen werden kann: periventrikulär, juxtakortikal, kortikal, infratentoriell oder spinal. Zeitlich sind die MS-Läsionen disseminiert, wenn in der MRT entweder kontrastmittelanreichernde, d. h. „enhancende“ Läsionen neben nicht-enhancenden Läsionen bestehen, oder sich im Vergleich zu Voraufnahmen mindestens eine neue Läsion zeigt.¹⁰⁵ Seit der Überarbeitung 2017 gelten nun auch symptomatische neben asymptomatischen Läsionen als zeitlich disseminiert, auch wenn keine Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen nachweisbar sind. Neben der MRT-Bildgebung tragen klinische Symptome, oligoklonale Banden im Liquor und visuell evozierte Potentiale wesentlich zur Diagnosestellung bei. Eine weitere Neuerung seit 2017 ist, dass bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (Clinically Isolated Syndrome – CIS) eine MS formal diagnostiziert werden kann, wenn zusätzlich zu den genannten Kriterien Liquor-spezifische oligoklonale Banden nachgewiesen werden.^{2,3,105}

1.1.5. Therapie

In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit hat die Art der Therapie und deren Wirkweise insofern große Bedeutung, dass einige der Medikamente systemisch immunwirksam sind

und somit auch Einfluss auf die Größe und Morphologie der Adenoide nehmen können. Aus diesem Grund werden im Folgenden die leitliniengerechte Medikation und deren Wirkweise erläutert. Der Fokus liegt auf der Therapie, welche die Patienten in der vorliegenden Studie zum Untersuchungszeitpunkt erhielten, daher wird insbesondere auf die Leitlinien zu der Zeit der Datenerhebung zwischen 2005-2011 eingegangen.

In der therapeutischen Behandlung der MS wird zwischen akuter Schubtherapie, verlaufsmodifizierender Therapie bei moderater oder aktiver Verlaufsform und adjuvanter Behandlung der Symptome differenziert (s. Tabelle 1)

Indikation	CIS		RRMS			SPMS	
Verlaufsmodifizierende Therapie	Schwere Verlaufsform		1. Wahl: Alemtuzumab Fingolimod Natalizumab	2. Wahl: Mitoxantron (nur eingeschränkt zugelassen: Cyclophosphamid)	In Ausnahmefällen: Experimentelle Verfahren	mit Schüben: Interferon-β 1a oder 1b Mitoxantron (nur eingeschränkt zugelassen: Cyclophosphamid)	ohne Schübe: Mitoxantron (nur eingeschränkt zugelassen: Cyclophosphamid)
	Milde/Moderate Verlaufsform	Glatirameracetat Interferon-β 1a oder 1b	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a oder 1b PEG-IFN-β 1a s.c. Teriflunomid (nur eingeschränkt zugelassen: Azathioprin und Immunglobuline)				
Schubtherapie	2. Wahl: Plasmapherese						
	1. Wahl: Stoßtherapie mit Glukokortikoiden						

Anordnung aller Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; Darstellung impliziert keine Überlegenheit einer Substanz

Tabelle 1: Empfehlungen der Stufentherapie der Multiplen Sklerose; in Anlehnung an: Ergänzung 2014 der S2e-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose 2012: Stufentherapie der Multiplen Sklerose¹⁰⁶

In der Situation des akuten Schubs ist eine Stoßtherapie mit Glukokortikoiden die Methode der Wahl. Hierbei erhalten die Patienten über wenige Tage hinweg hochdosiert Steroide. Insbesondere Methylprednisolon, aber auch Dexamethason sind in Deutschland die bevorzugten Präparate. Glukokortikoide bewirken u. a. über eine Suppression des zellulären und humoralen Immunsystems eine Verbesserung der Symptome und des EDSS-Scores in den ersten Wochen des Schubs.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Tritt in Folge der

Glukokortikoidgabe auch nach einer Eskalation dieser Medikation in Dosis und Therapiedauer keine Besserung ein oder liegen absolute Kontraindikationen für eine Steroidgabe vor, kann zur Therapie des Schubs eine Plasmapherese oder eine Immunadsorption in Erwägung gezogen werden. Bisher liegen nur wenige Daten zu dieser Behandlungsmethode bei der MS vor, aber in den dokumentierten Fällen wurden teils gute Ergebnisse erzielt.^{110,111}

Als verlaufsmodifizierende Medikamente zur Langzeittherapie werden in den 2014 ergänzten Leitlinien von 2012 Dimethylfumarat, Interferon- β 1a, Interferon- β 1b, PEG-Interferon- β 1a, Teriflunomid und Glatirameracetat empfohlen. Unter besonderen Umständen und nur in Einzelfällen gerechtfertigt können auch Azathioprin und eine intravenöse Immunglobulingabe angewandt werden.¹⁰⁶

β -1b-Interferone und β -1a-Interferone sind Proteine, die durch eine Verminderung der Expression von MHC-II-Komplexen, die Ausschüttung von Interleukin 10 und die Reduktion der T-Helfer-Zellzahl (Th-1 und Th-17) immunregulatorisch wirken. Somit haben β -Interferone systemisch antiinflammatorische, antivirale und antineoplastische Effekte. Der genaue Wirkmechanismus in der Therapie der MS ist allerdings nicht bekannt.^{112,113}

Glatirameracetat, ein Copolymer aus Aminosäuren, wirkt nach aktuellem Forschungsstand zum einen spezifisch als Antagonist an den T-Zell-Rezeptoren für MBP und vermindert durch diese Blockade der Bindungsstellen die Entzündungsreaktion, welche zur Läsion der Myelinschicht führt. Zum anderen führt es systemisch zur relativen Zunahme der antiinflammatorischen TH2-Zellen und damit auch der antientzündlich wirkenden Zytokine Il-4, Il-6 und Il-10, induziert die Veränderung von T-Zellen in regulatorische T-Zellen und könnte, neuesten Erkenntnissen zur Folge, auch direkt neuroprotektive Effekte haben.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Azathioprin wirkt als Zytostatikum systemisch immunsuppressiv, indem es die DNA- Replikation und damit die Vermehrung von T- und B-Immunzellen hemmt.¹¹²

Kommt es trotz Basismedikation zum Fortschreiten der Erkrankung oder besteht ein sehr rapider Verlauf einer RRMS, werden Medikamente zur Eskalationstherapie eingesetzt. Natalizumab und Fingolimod stehen hierbei als Medikamente der ersten Wahl zur Verfügung. Die Zytostatika Mitoxantron und Cyclophosphamid sind Medikamente der zweiten Wahl und nur unter adäquater Risiko-Nutzen-Abwägung anzuwenden.

Der Effekt von Natalizumab lässt sich auf die Hemmung von α 4-Integrinen durch monoklonale Antikörper zurückführen. α 4-Integrine spielen für die Migration von Leukozyten in das ZNS und für deren Überleben, Priming und Aktivierung im Gehirn eine entscheidende Rolle, d. h. Natalizumab vermindert die Migration von Leukozyten in das Gehirn und schwächt so die Immunreaktion ab.¹¹² Fingolimod dagegen verhindert als Sphingosin-Analogon die Emigration von Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert so die Anzahl an zirkulierenden Immunzellen im Blut und im ZNS. Außerdem konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass es auch neuroprotektiv wirksam ist.¹¹² Mitoxantron und Cyclophosphamid wirken als Zytostatika durch Intervention in die DNA-Synthese systemisch immunsuppressiv.^{112,118}

Seit 2013 ist auch Fumarsäure, bisher eingesetzt zur Behandlung der Psoriasis, als orales Basistherapeutikum für RRMS-Patienten zugelassen.¹¹⁹⁻¹²¹ Ebenfalls in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt ist eine Therapie von MS-Patienten mit anti-CD20-monoklonalen Antikörpern, wie z. B. Rituximab.^{85,99,106} Da sowohl Rituximab, als auch Fumarsäure zum Zeitpunkt der Datenerhebung und der MRT-Untersuchungen der Patienten, welche in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, für die Therapie der MS noch nicht zugelassen waren, haben sie in Bezug auf diese Arbeit aktuell keine Relevanz, sind aber aufgrund ihrer Bedeutsamkeit für zukünftige Forschungen erwähnenswert.

Zur Linderung der Krankheitssymptome, wie z. B. spastische Lähmungen, neurogene Blasenstörungen, Fatigue und Depressionen werden neben spezifischen,

symptomlindernden Medikamenten hauptsächlich Physikalische-, Physio-, Ergo- und Psychotherapie verschrieben.¹⁰⁶

1.2. Adenoide

1.2.1. Definition, Anatomie und Physiologie

Die Definition der Leitlinie Adenoide Vegetation/Rachenmandelhyperplasie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie besagt: „Das Krankheitsbild der sogenannten adenoiden Vegetation entsteht durch die Hyperplasie der Tonsilla pharyngealis, die mit einer partiellen mechanischen Verlegung und/oder chronisch-entzündlichen Veränderungen im Nasenrachen verbunden ist. In Folge dessen kommt es zu unterschiedlichen Störungen und Folgeerkrankungen lokal (Nase, Ohr) und im Gesamtorganismus.“¹²² Die Tonsilla pharyngea ist Teil des lymphatischen Waldeyerschen Rachenringes und gehört zu den sekundären lymphatischen Organen. Als Teil des Mukosa assoziierten lymphatischen Gewebes hat sie sowohl die Funktion eines lymphatischen Effektororgans, als auch sezernierende Aufgaben. Histologisch bestehen die Rachenmandeln aus vier Zonen: dem retikulären kryptischen, mehrreihigen Zylinderepithel, den extrafollikulären Gebieten, der Mantelzone und den follikulären Keimzentren.¹²³

M-Zellen und dendritische Zellen, die im Oberflächenepithel lokalisiert sind, nehmen Antigene aus dem Respirationstrakt auf und verarbeiten und präsentieren diese an T-Lymphozyten, insbesondere CD4+-T-Zellen. In der extrafollikulären Zone werden B-Lymphozyten nun mit Hilfe dieser T-Zellen aktiviert und wandern in die Primärfollikel, aus denen schließlich Keimzentren entstehen. Dort wird über Bildung und Apoptose von Zentroblasten ein Blast selektiert, der das spezifische Antigen bindet. Dies führt letztlich zur Entstehung von Plasmoblasten, welche die Fähigkeit zur Produktion hochaffiner spezifischer Antikörper besitzen. Diese verlassen nun die Keimzentren, um zu

systemischen oder regionalen Sekretionsorten zu gelangen, wo eine endgültige Differenzierung zu Plasmozyten stattfindet.¹²³⁻¹²⁶

1.2.2. Pathophysiologie und Ätiologie

Im Allgemeinen wird eine Rachenmandelhyperplasie (AH) vorwiegend im Kindesalter beobachtet. Im Kindesalter hypertrophieren die Adenoide physiologischerweise. Nur bei einer Größe, die Symptome in Folge der Obstruktion oder der chronischen Entzündung hervorruft, wird die Hypertrophie als Erkrankung und als therapiebedürftig definiert. Mit Beginn der Pubertät reduziert sich das Volumen der Adenoide wieder, bis sie ungefähr im Alter von 16 Jahren meist weitgehend atrophiert sind. Bei einigen Erwachsenen lässt sich allerdings eine persistierend vergrößerte Tonsilla pharyngealis nachweisen.^{127,128}

Es existieren zahlreiche Studien zu Adenoiden im Kindesalter, doch die Rachenmandelhyperplasie bei Erwachsenen ist kaum erforscht. Auch in Bezug auf die Prävalenz von hypertrophierten Rachenmandeln bei Erwachsenen in Deutschland sind nur wenige umfassende und aktuelle Daten verfügbar. Von 15.000 über 16-jährigen Individuen, die *Minnigerode und Blass*¹²⁹ in Deutschland 1974 untersuchten, hatten nur 2,5 % erkennbare Adenoide. Zwischen 2007 und 2011 hingegen konnten bei 18,0 % von 6693 mittels MRT untersuchten Patienten in Deutschland hypertrophierte nasopharyngeale Adenoide festgestellt werden. Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten waren zwischen Null und 82 Jahre alt.¹³⁰ *Kapusuz et al.*¹³¹ untersuchten 525 Patienten in der Türkei und stellten bei 26,28 % dieser Patienten vergrößerte Adenoide unterschiedlichen Ausmaßes fest. Im Rahmen einer Studie im Libanon waren bei 55,1 % der gesunden Kontrollgruppe und bei 63,6 % der Patienten mit nasaler Obstruktion die Adenoide hypertrophiert.¹³²

Die genauen Mechanismen, die zur pathologischen Hypertrophie des lymphatischen Nasen-Rachengewebes führen, sind noch unbekannt. Verschiedene Studien zeigen, dass

eine Vergrößerung der Adenoide hauptsächlich durch eine Hyperplasie und Hypertrophie der Follikel und eine erhöhte Anzahl an B-Zellen begründet ist.^{133,134}

*Yildirim et al.*¹²⁷ verglichen lymphatisches Rachengewebe von betroffenen Kindern und Erwachsenen. Die Adenoide der Kinder zeigten eine Hypertrophie aufgrund von zahlreichen Lymphfollikeln und prominenten Keimzentren. In den Adenoiden der Erwachsenen dagegen fanden sich chronisch entzündliche Zellinfiltrate und sekundäre Veränderungen, wie squamöse Metaplasie des Oberflächenepithels und Fibrose. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass AH bei Erwachsenen auf sekundäre Veränderungen durch chronische Entzündungsprozesse und immer wiederkehrende Infekte oder auf eine anatomische Prädisposition, wie z. B. ein Nasenseptumdefekt, der bei 25 % der betroffenen Patienten nachgewiesen wurde, zurückzuführen ist.¹²⁷ Andere Autoren haben die Theorie zur Ätiologie von pathologisch vergrößertem Nasen-Rachengewebe aufgestellt, dass chronische Infektionen eine Persistenz der kindlichen Adenoide bewirken, und dass Entzündungen oder Irritationen, wie z. B. häufiger Zigarettenkonsum, eine erneute Proliferation des Gewebes verursachen.^{122,135} In immunsupprimierten Patienten, medikamentös oder viral induziert, finden sich überdurchschnittlich häufig vergrößerte Adenoide. Durch mehrere Studien gut belegt ist, dass sich eine HIV-Infektion bei Patienten durch eine Zunahme des Lymphgewebes im Nasen-Rachenraum präsentieren kann und dass für transplantierte Kinder das Risiko einer adenotonsillären Hypertrophie erhöht ist.¹³⁶⁻¹³⁹ Die Tatsache, dass intranasale Kortikosteroide und orale Leukotrienrezeptor-Antagonisten einen reduzierenden Effekt auf die Adenoidgröße haben, lässt darauf schließen, dass auch allergische Reaktionen zu AH führen können.^{131,135-144}

Ein Teil der Pathologie adenoider Vegetationen sind Zysten, die im lymphatischen Gewebe detektiert werden können. Zysten in den Adenoiden sind häufig Zufallsbefunde bei nasopharyngealer Bildgebung und können in bis zu 6-10 % aller Fälle gefunden werden.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ *Surov et al.*¹³⁰ konnten bei 35,9% aller Patienten mit AH Zysten in den

Adenoiden nachweisen. Meist handelt es sich dabei um Retentionszysten, welche durch den Verschluss eines intraparenchymalen Ausführungsganges und darauffolgende Dilation entstehen, wodurch das Plattenepithel hyperplastisch wird und eine Zyste formt. Sind diese im lymphatischen Gewebe lokalisiert, werden sie von manchen Autoren als intraadenoide Zysten bezeichnet.^{148,149}

1.3. Lymphabflusswege des ZNS

Das Lymphsystem des ZNS unterscheidet sich signifikant von den Lymphsystemen anderer Organe, da es keine klassischen Lymphbahnen besitzt. Zudem existieren im ZNS sowohl Liquor als auch interstitielle Flüssigkeit, die man aber eindeutig voneinander differenzieren muss und die auch über unterschiedliche Abflusswege drainieren.

Die interstitielle ZNS-Flüssigkeit (ISF) entsteht teils durch metabolische Aktivität des Gehirns, teils aus dem Blut. Aufgrund verschiedener Forschungsergebnisse aus Tierexperimenten und Studien zu A β -Amyloid, welches beim Menschen als physiologischer Tracer dient, geht man davon aus, dass die ISF zur Elimination aus dem Interzellularraum in die Basalmembran von Kapillaren diffundiert. Von dort fließt sie dann zu den Arterien und entlang dieser wird die ISF innerhalb der Tunica media aus dem Gehirn und zu zervikalen Lymphknoten an der Schädelbasis drainiert.^{150,151}

Liquor cerebrospinalis hingegen wird vom Plexus choroideus der Ventrikel produziert. Bei Tieren (Ratten, Hasen und Schafen) werden etwa 50 % des Liquors direkt über Pacchioni-Granulationen in das Blut aufgenommen, die übrigen 50 % werden entlang der Filiae olfactorii durch die Lamina cribrosa in den Nasen-Rachenraum und von dort zu zervikalen Lymphknoten drainiert.¹⁵⁰⁻¹⁵³ Beim Menschen gewinnt dieser Abflussweg über den Nasopharynx im Rahmen der Pathogenese-Forschung neuroimmunologischer Erkrankungen vermehrt an Bedeutung. Größere Moleküle wie Lymphozyten, antigen-präsentierende Zellen, Monozyten, dendritische Zellen, Proteine und Antigene gelangen

vermutlich ebenfalls über diesen Weg zu den zervikalen Lymphknoten. Die Diffusion dieser Moleküle über die Basalmembran von Kapillaren aus der ISF oder deren Resorption über Pacchioni-Granulationen ins Blut ist aufgrund ihrer Größe unwahrscheinlich.

Im Gegensatz zu der verbreiteten Annahme, dass für das ZNS keine Lymphbahnen wie für andere Organe existieren, entdeckten *Louveau et al.* 2015 bei Mäusen Lymphgefäße entlang der Sinus durae matris. *Absintha et al.* fanden 2017 ähnliche Strukturen auch bei Primaten und beim Menschen. Forschungen, die diese Befunde bestätigen und weiter Aufschluss über die Bedeutung dieser Lymphbahnen des ZNS geben, sind notwendig.^{150,151,153-163}

1.4. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist, mögliche Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß des lymphatischen Nasen-Rachengewebes und dem Vorliegen einer MS basierend auf einer retrospektiven Analyse kranialer MRT zu untersuchen. Hierbei sollen MRT-basierte Messungen des nasopharyngealen Adenoidgewebes von Patienten mit MS zu einer alters-gematchten Kontrollpopulation verglichen werden. Das lymphatische Nasen-Rachengewebe bietet sich dabei als Surrogatparameter für eine extrakranielle Immunreaktion an, da es bei der kranialen MRT in der Regel mitabgebildet ist.

Die zentrale Fragestellung lautet:

- Sind die Adenoide bei Patienten, die an MS erkrankt sind, signifikant vergrößert im Vergleich zu einer Kontrollgruppe?

Hieraus ergeben sich die Nullhypothesen:

- H_0 : Bei MS-Patienten sind genauso häufig vergrößerte Adenoide MR-tomographisch identifizierbar wie bei der Kontrollgruppe.

- H_0 : Die Adenoidvolumina von MS-Patienten unterscheiden sich nicht von denen der Kontrollgruppe.

In diesem Zusammenhang ist zu klären:

- Haben Geschlecht oder Alter einen relevanten Einfluss auf die Größe der Adenoide?

Neben der Hauptfragestellung ergeben sich weitere zu untersuchende Fragen:

- Korreliert die Läsionslast oder die Anzahl der zerebralen Läsionen mit der Größe der Adenoide?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und der Größe der Adenoide?
- Korreliert die Symptomlast (EDSS) mit der Adenoidgröße?
- Hat der Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe Einfluss auf die Größe der Adenoide?
- Hat die Verlaufsform der MS-Erkrankung einen Einfluss auf die Adenoidgröße?
- Sind im lymphatischen Nasen-Rachengewebe von MS-Patienten signifikant häufiger und mehr Zysten nachweisbar im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv?

2. Material und Methoden

2.1. Identifikation, Bildauswertung und klinische Charakterisierung der Patienten

2.1.1. Patientenidentifikation

Die Studiengenehmigung zur retrospektiven Datenauswertung wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München erteilt (Projekt Nummer: 18-416). In die retrospektive Studie wurden 202 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen September 2005 und Oktober 2011 eine Bildgebung des Neurokraniums mittels Magnetresonanztomographie im Universitätsklinikum Großhadern in München erhalten haben. Zunächst wurde eine Gruppe von 101 Patienten eingeschlossen (Fallgruppe), die aufgrund eines Verdachts auf MS oder einer gesicherten Diagnose einer MS untersucht wurden. Als Kontrollgruppe wurden 101 Patienten ausgewählt, die entweder im Rahmen einer Diagnostik bei Verdacht auf Morbus Menière oder zur Planung eines Cochleaimplantates eine MRT des Neurokraniums erhalten hatten.

Einschlusskriterien für beide Kollektive waren:

- Alter von mindestens 18 Jahren
- Vorliegende MRT-Untersuchung des Neurokraniums

Ausschlusskriterien für beide Kollektive waren:

- Strukturelle Veränderungen des Neurokraniums in der MRT außerhalb der Diagnose der MS innerhalb des MS-Kollektivs
- Veränderungen der Schädelbasis oder des Nasopharynx, die die Auswertung beeinflussen könnten
- Zustand nach Transplantationen, Chemotherapie und / oder Bestrahlung
- Nicht vollständige Abbildung der Adenoide
- Bildartefakte, die die Auswertung beeinträchtigen

Zusätzliches Ausschlusskriterium für das Kollektiv der Patienten mit MS war:

- Nicht-Erfüllen der McDonald-Kriterien

Zusätzliches Ausschlusskriterium für das Kontrollkollektiv war:

- Vorliegen unklarer Läsionen der weißen Substanz

Das Alter der ausgewählten Patienten lag zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zwischen 18 und 77 Jahren.

51 der 202 Patienten, davon 30 der Fallgruppe und 21 der Kontrollgruppe, erhielten zwar aus den zuvor angeführten Indikationen eine MRT des Neurokraniums, mussten aber aus folgenden Gründen von der Datenauswertung ausgeschlossen werden:

- Nicht vollständige oder unscharfe Abbildung der Adenoide, z. B. aufgrund von ausgeprägten Bewegungsartefakten
- Daten erfüllen nicht die McDonald-Kriterien zur Sicherung der MS-Diagnose im MS-Kollektiv
- Patienten des MS-Kollektives haben Läsionen, die nicht typisch für die Diagnose MS sind
- Marklagerläsionen unklarer Genese bei Patienten des Kontrollkollektivs
- Sonstige, die Datenauswertung potentiell beeinflussende Erkrankungen:
 - Arteriovenöse Malformationen
 - Z.n. Bestrahlung
 - Z. n. pilozytischem Astrozytom
 - Periventrikuläre Leukomalazie
 - Ventrikulo-peritonealer Shunt
 - Ausgeprägte hyperplastische Conchen
 - Zystische Raumforderung links frontal
 - V. a. Hypophysenadenom
 - Z. n. Lungentransplantation

- Hydrozephalus und diffuse Leukodystrophie
- Z. n. zweifacher Liquorleckage

Anschließend wurde jedem Patienten aus der Fallgruppe eine Person aus der Kontrollgruppe zugeordnet, d. h. die Gruppen wurden in Bezug auf Alter (mit einer Abweichung von bis zu +/- 4 Jahren) und so weit möglich auch bezüglich Geschlecht gematcht. Die verbliebenen Patienten der Kontrollgruppe wurden zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ebenfalls ausgeschlossen. Somit wurden letztlich die Daten von 142 Patienten statistisch ausgewertet. Die Fallgruppe umfasst 71 Patienten, 49 Frauen und 22 Männer. Die Kontrollgruppe setzt sich aus 36 männlichen und 35 weiblichen, d. h. insgesamt ebenfalls 71 Patienten zusammen.

2.1.2. MRT-Bildauswertung

Bei diesen Kollektiven wurde nun anhand der T1-gewichteten- oder FLAIR-Sequenz kernspintomographisch erfasst, ob Adenoide erkennbar waren. Lag ein positiver Befund vor, wurden der transversale, der kranio-kaudale und der sagittale Durchmesser jeweils der beiden lateralen und des medialen Anteils des lymphatischen Nasen-Rachengewebes bestimmt. Aus diesen Werten wurde das Adenoidgesamtvolumen mittels folgender Formel berechnet, welche sich von der Volumenberechnung eines Ellipsoids ableitet:

$$V = \frac{4}{3}\pi a_1 b_1 c_1 + \frac{4}{3}\pi a_2 b_2 c_2 + \frac{4}{3}\pi a_3 b_3 c_3$$

Wobei gilt (s. Abbildung 1, Abbildung 2 und Abbildung 3):

a_1 : 0,5 des rechts-links Durchmessers des rechten Adenoidanteils in mm

b_1 : 0,5 des antero-posterioren Durchmessers des rechten Adenoidanteils in mm

c_1 : 0,5 des kranio-kaudalen Durchmessers des rechten Adenoidanteils in mm

a_2 : 0,5 des rechts-links Durchmessers des linken Adenoidanteils in mm

b_2 : 0,5 des antero-posterioren Durchmessers des linken Adenoidanteils in mm

c_2 : 0,5 des kranio-kaudalen Durchmessers des linken Adenoidanteils in mm

a_3 : 0,5 des rechts-links Durchmessers des mittleren Adenoidanteils in mm

b_3 : 0,5 des antero-posterioren Durchmessers des mittleren Adenoidanteils in mm

c_3 : 0,5 des kranio-kaudalen Durchmessers des mittleren Adenoidanteils in mm

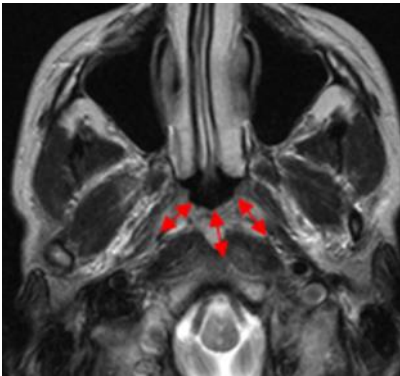


Abbildung 1: Anterior-posteriorer Durchmesser der Adenoide: b_1 , b_2 , b_3

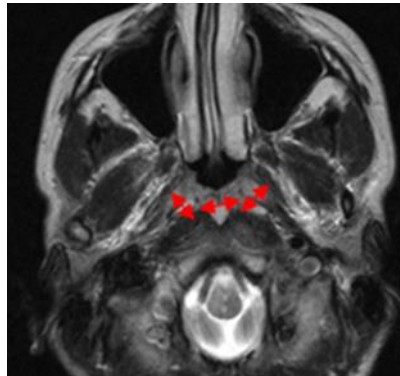


Abbildung 2: Rechts-links Durchmesser der Adenoide: a_1 , a_3

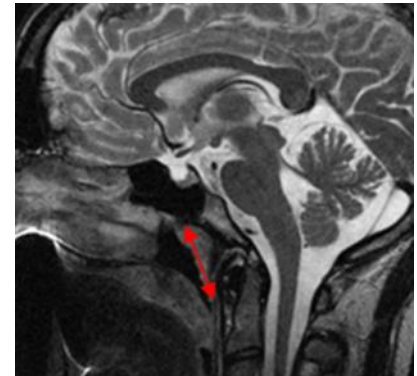


Abbildung 3: Kranio-kaudaler Durchmesser des mittleren Anteils: c_3

Außerdem wurde die Anzahl der Zysten in den Adenoiden und der Durchmesser der größten Zyste dokumentiert. Für die Patientengruppe der MS-Erkrankten wurden auf den Bildern der T2-gewichteten oder FLAIR-Sequenzen die MS-typischen Läsionen jeweils sowohl supra- als auch infratentoriell gezählt. Zudem wurde die supra- und infratentorielle Läsionslast auf einer Skala von eins bis sechs bestimmt, wobei eins eine sehr geringe und sechs eine massive Läsionslast bedeuteten. Die Einteilung erfolgte an Hand einer subjektiven Einschätzung unter Berücksichtigung der Anzahl und Morphologie der Läsionen. Um das Ausmaß der Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung besser erfassen zu können, wurden ergänzend konfluierende Läsionen, Atrophiezeichen, Black Holes und enhancing Läsionen (vgl. Abbildung 4) tabellarisch aufgeführt.

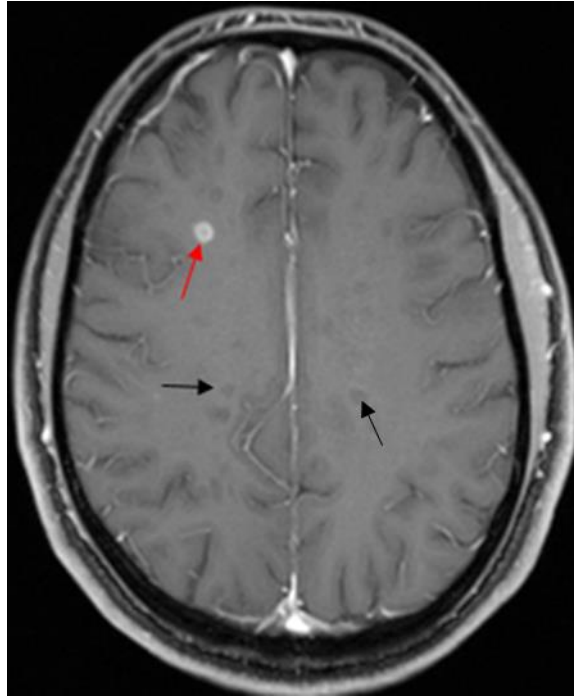


Abbildung 4: MRT-Aufnahme (T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe) eines MS-Patienten mit kontrastmittelaufnehmender Läsion (roter Pfeil) und nicht-enhancenden Läsionen (schwarze Pfeile)

2.1.3. Klinische Charakterisierung

Die klinischen Daten wurden entweder Arztbriefen der Neuroimmunologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern oder den vorliegenden Entlassungsbriefen stationärer Aufenthalte entnommen. Dabei gelang es nicht in allen Fällen, zu den MRT- Aufnahmen zeitnahe und für diese Studie relevante Informationen zu finden. Für 10 der MS-Patienten liegen daher abgesehen von den MRT-Bildern keine weiteren Daten vor. Die MRT- Untersuchungen der MS-Patienten erfüllten jedoch in allen Fällen die McDonald-Kriterien.

Wenn möglich wurden folgende klinische Angaben und Befunde dokumentiert:

- Verlaufsform, d. h. RRMS, SPMS oder PPMS
- Erstmanifestation und Krankheitsdauer
- Zeitpunkt des letzten Schubs
- Zeitlicher Abstand der letzten Glukokortikoidgabe vor der MRT- Aufnahme;

zur vereinfachten Auswertung Einteilung in Gruppen:

- Gruppe 1: letzte Glukokortikoidgabe in der Woche vor der MRT
 - Gruppe 2: letzte Glukokortikoidgabe 1-4 Wochen vor der MRT
 - Gruppe 3: letzte Glukokortikoidgabe 1-6 Monate vor der MRT
 - Gruppe 4: letzte Glukokortikoidgabe 6-12 Monate vor der MRT
 - Gruppe 5: letzte Glukokortikoidgabe mehr als 12 Monate vor der MRT
 - Gruppe 6: bisher keine Glukokortikoidtherapie dokumentiert
- Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der Erhebung der klinischen Daten folgte die Anonymisierung der Patienten in Bezug auf den Vornamen, Nachnamen und das Geburtsdatum.

2.2. Magnetresonanztomographie

Sowohl MS-Läsionen als auch Adenoide lassen sich in der MRT aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrasts gut darstellen. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose eine MRT-Untersuchung des Neurokraniums durchzuführen.¹ Somit liegen von allen MS-Patienten bereits MRT-Aufnahmen vor, die zur Datenauswertung für diese Studie verwendet werden konnten. Allerdings bestehen Differenzen in der Bildqualität der Aufnahmen, da die Untersuchungen an den folgenden MR-Tomographen mit unterschiedlicher magnetischer Flusddichte* durchgeführt wurden: Harmony (1,0 Tesla; Siemens), Sonata (1,5 Tesla; Siemens), Symphony (1,5 Tesla; Siemens), Aera (1,5 Tesla; Siemens), Vision (1,5 Tesla; Siemens), Avanto (1,5 Tesla; Siemens), Verio (3,0 Tesla; Siemens), Signa (3,0 Tesla; GE Healthcare), Achieva (3,0 Tesla; Philips), Trio (3,0 Tesla; Siemens).

* In medizinischen Fachkreisen wird häufig die Feldstärke eines MRT mit der Einheit Tesla angegeben. Der Zusammenhang zwischen Flusddichte (B in Tesla) und Feldstärke (H in A/m) ist: $B = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot H$; wobei gilt μ_0 ist die magnetische Feldkonstante und μ_r ist die Permeabilitätszahl. Zum vereinfachten Verständnis und zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden die medizinisch üblichere Bezeichnung Feldstärke für die Einheit Tesla verwendet.

Für die Beurteilung der Strukturen des Zentralen Nervensystems wurden die entsprechenden Strukturen in den T2-gewichteten Sequenzen, in den T1-gewichteten Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel sowie in der FLAIR betrachtet und ausgewertet.

2.3. Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurden Excel (MS Office 2016) und die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics verwendet (SPSS 25.0, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und das Signifikanzniveau auf 1 %, d. h. $p < 0,01$ oder 5 %, d. h. $p < 0,05$ festgelegt.

Für die klinische Charakterisierung der Kollektive bezüglich des Geschlechts wurde eine Kreuztabelle mit prozentualen Anteilen angewandt. Bezüglich des Alters wurde eine deskriptive Statistik mit Mittelwertbestimmung, Standardabweichung, Minimum und Maximum für das jeweilige Kollektiv erstellt und nach Nachweis der Normalverteilung mittels T-Test verglichen. Um Alter und Geschlecht als mögliche Confounder auszuschließen, erfolgte eine Untersuchung auf Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Adenoidvolumen mittels Mann-Whitney-U-Test und zwischen dem Alter und dem Adenoidvolumen mittels linearer Regressionsanalyse. Für die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit, ob ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen dem Adenoidvolumen und der Erkrankung MS besteht, wurde für die Betrachtung „Adenoide darstellbar“ und „Adenoide nicht darstellbar“ eine Kreuztabelle erstellt und die Odds Ratio berechnet. Außerdem wurde für das Adenoidvolumen der jeweiligen Gruppe eine deskriptive Statistik mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum erstellt. Die Werte wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen, denn die Adenoidvolumina sind unverbundene Stichproben und nicht normalverteilt. Bezüglich des Nachweises von Retentionszysten im Parenchym der Tonsilla pharyngea erfolgte die qualitative Testung eines Zusammenhangs zwischen der Existenz von Zysten und der Adenoidgröße sowie

zwischen dem Nachweis von Zysten und der Erkrankung MS. Hierfür wurden nach der Deskription der Mann-Whitney-U-Test, eine Kreuztabelle und der Chi²-Test angewandt und mit einer Odds Ratio beschrieben. Die quantitative Untersuchung einer Korrelation der Anzahl der Zysten mit dem Adenoidvolumen wurde mittels Korrelationsanalyse nach Pearson und linearer Regression getestet. Der Mann-Whitney-U-Test fand Anwendung, um einen Zusammenhang zwischen der Zystenanzahl und MS zu untersuchen.

Um Einflussfaktoren verschiedener klinischer und radiologischer Krankheitsaspekte der MS auf das Adenoidvolumen zu detektieren, wurde jeweils eine Korrelation des Adenoidvolumens mit der Läsionslast, der Anzahl der Läsionen, der Krankheitsdauer, dem EDSS, der Verlaufsform und der letzten Kortisongabe geprüft. Für die Läsionslast, den EDSS und den zeitlichen Abstand zur letzten Kortisongabe wurde die Korrelationsanalyse nach Kendall-Tau-b und nach Spearman-Rho angewandt. Für die Anzahl der Läsionen und die Krankheitsdauer wurden die lineare Regressionsanalyse und die Korrelationsanalyse nach Pearson und für die Verlaufsform der Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Soweit sinnvoll wurden die jeweiligen Daten durch eine deskriptive Statistik und Diagramme dargestellt.

Um gemeinsame Einflüsse und Wechselwirkungen der verschiedenen Faktoren zu untersuchen, erfolgte eine multifaktorielle Testung. Da sich unter den Einflussgrößen qualitative und quantitative Merkmale befinden, wurde mittels allgemeinem linearem Modell getestet. Des Weiteren wurden die Daten auch über multiple lineare Regression statistisch geprüft. Für beide Verfahren konnten jedoch die Voraussetzungen der Homoskedastizität und der Normalverteilung der Residuen, auch trotz Transformation der Daten mittels Quadrieren, nur näherungsweise erfüllt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Charakteristika

3.1.1. Klinische Charakteristika des Multiple Sklerose-Patientenkollektivs

Das initial eingeschlossene Kollektiv der Patienten mit MS, d. h. der Fallgruppe, bestand zunächst aus 101 Patienten. 30 Patienten wurden nachträglich aus den unter 2.1.1. erwähnten Gründen ausgeschlossen, so dass sich die Anzahl der inkludierten MS-Patienten auf 71 reduzierte. Die Geschlechtsverteilung in der Fallgruppe zeigt, den weltweiten epidemiologischen Daten entsprechend, einen mit 69 % deutlich höheren Frauenanteil, wie auch aus Abbildung 5 zu entnehmen ist:

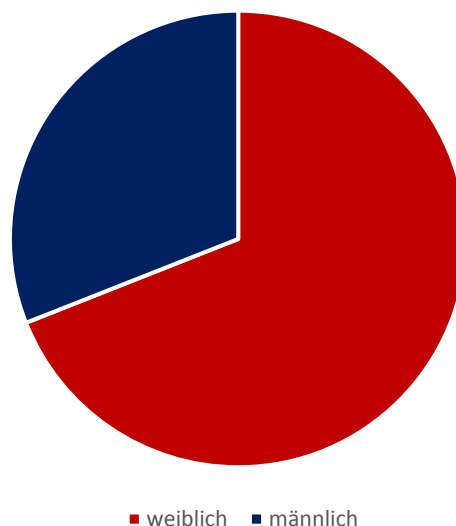


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung im Kollektiv der Multiple Sklerose-Patienten

In Bezug auf das Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt zeigt sich eine Normalverteilung mit einem Mittelwert von 41 Jahren. Die Altersspanne liegt zwischen 18 und 75 Jahren (siehe Tabelle 2 und Abbildung 6).

	Alter MS-Patienten	Alter Kontrollgruppe
Anzahl [-]	71	71
Mittelwert [a]	41	41
Std.-Abweichung [a]	13	13
Minimum [a]	18	19
Maximum [a]	75	74

Tabelle 2: Altersverteilung in der Gruppe der MS-Patienten und der Kontrollgruppe

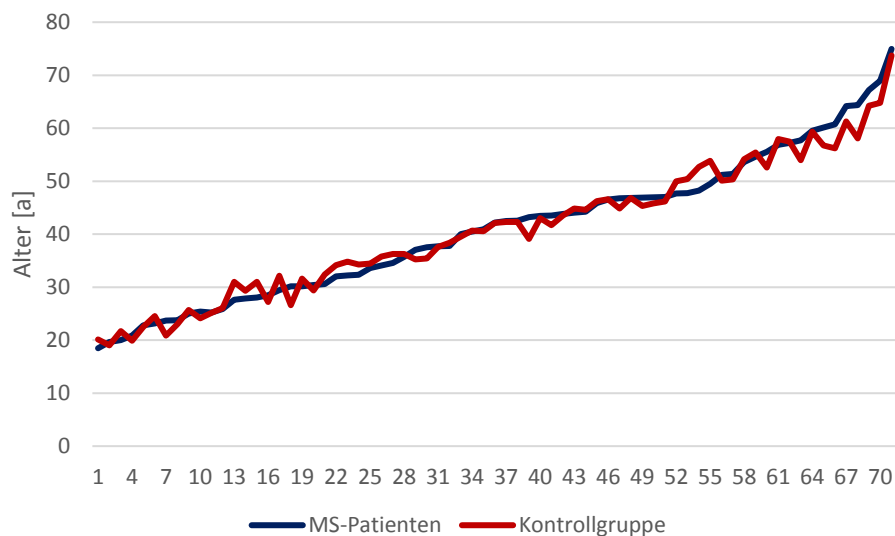


Abbildung 6: Altersverteilung in der Gruppe der MS-Patienten und der Kontrollgruppe

Nicht für alle MS-Patienten waren vollständige klinische Daten insbesondere zur weiteren Information über die Erkrankung zu eruieren. Für 63 der 71 Patienten konnte der Zeitpunkt der Erstdiagnose in Erfahrung gebracht werden, so dass eine Krankheitsdauer zum Untersuchungszeitpunkt in Monaten errechnet werden konnte. Diese liegt im Mittel bei 118 Monaten (min. 1 Monat; max. 380 Monate), d. h. die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich seit ca. 10 Jahren an MS erkrankt. Für 36 Patienten war ein EDSS zu ermitteln. Diese zeigten eine Symptomlast auf der EDSS-Skala zwischen 0 und 9. Dabei liegt mit 8 Patienten ein EDSS von 6 am häufigsten vor (s. Abbildung 7).

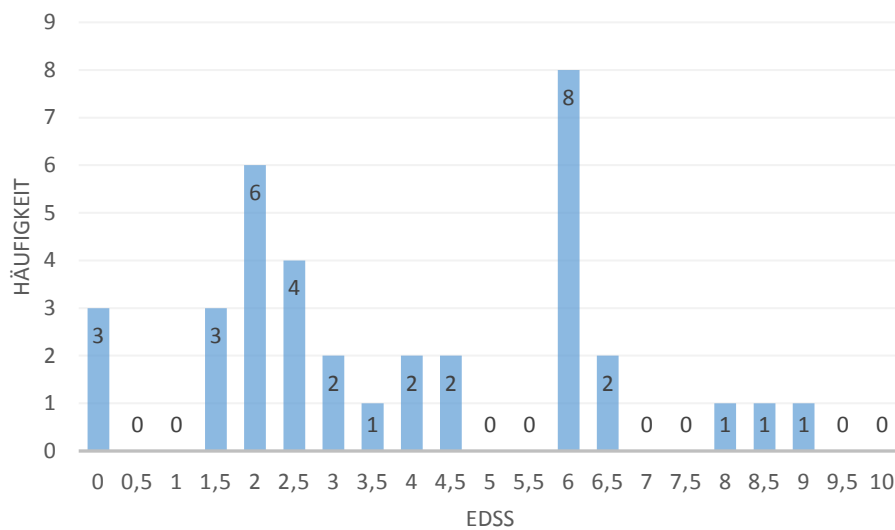


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit einem bestimmten EDSS

Informationen in Bezug auf die Verlaufsform der MS liegen für 61 Patienten vor. Die häufigste Verlaufsform ist mit 65,6 % die schubförmige RRMS, bei 23,0 % der Patienten besteht bereits eine sekundär progrediente Form. 11,5 % der Patienten sind an der primär progredienten Verlaufsform erkrankt. Für 44 Patienten konnten Angaben über den Abstand zur letzten Therapie mit Glukokortikoiden in Erfahrung gebracht werden. 8 der 44 Patienten hatten in dem Jahr vor der MRT-Untersuchung keine derartige Medikation erhalten, die weiteren 36 Patienten wurden innerhalb der 12 Monate zuvor mit Kortison behandelt. Über die Verabreichungsform, Dosis oder Therapiedauer liegen keine weiteren Spezifizierungen vor.

3.1.2. Klinische Charakteristika des Kontrollgruppenkollektivs

Die initial ausgewählte Gruppe der Kontrollpatienten, welche nicht an einer MS erkrankt sind, bestand ebenfalls aus 101 Patienten. Wie unter 2.1.1. ausführlicher begründet, reduzierte sich die Kontrollgruppe nach Ausschluss von 30 Patienten auf insgesamt 71 eingeschlossene Kontrollpersonen. Das Kontrollkollektiv setzt sich aus 35 Frauen und 36 Männern (50,8 %) zusammen (s. Abbildung 8)

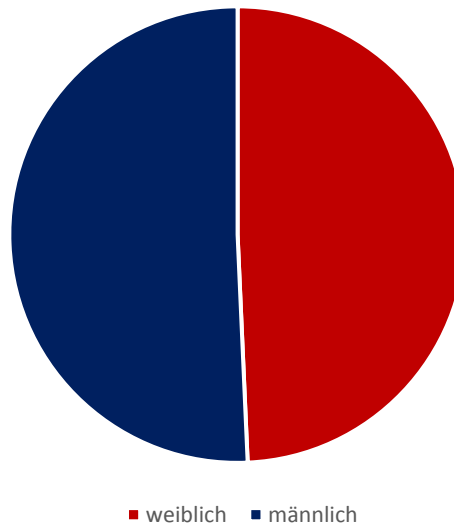


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung im Kontrollkollektiv

Die Personen der Kontrollgruppe sind zwischen 19 und 74 Jahre alt, im Mittel 41 Jahre (s. Tabelle 2). Es besteht ebenfalls eine Normalverteilung. Somit unterscheiden sich die beiden miteinander verglichenen Gruppen bezüglich des Alters weder in dem eingeschlossenen Altersbereich noch in ihrem Mittelwert signifikant voneinander ($p = 0,92$, d. h. $p > 0,05$).

3.2. Adenoidvolumen

3.2.1. Einfluss von Geschlecht und Alter als mögliche Confounder

Aufgrund der ungleichen Geschlechtsverteilung in den untersuchten Kollektiven ist insbesondere das Geschlecht als möglicher Confounder von Interesse. Im Vergleich der Adenoidvolumina bei Männern und Frauen ergab der Mann-Whitney-U-Test eine Signifikanz mit $p = 0,40$, so dass auf einem Signifikanzniveau von 5 % die Nullhypothese H_0 „Es besteht kein signifikanter Volumenunterschied der Adenoide zwischen den Geschlechtsgruppen.“ nicht verworfen werden kann. Das Geschlecht wird somit nicht als wesentlicher Confounder in Betracht gezogen.

Das Alter hingegen korreliert mit der Größe der Adenoide. Sowohl im Streudiagramm (Abbildung 9) als auch in der Regressionsanalyse zeigt sich auf einem 5 % Signifikanzniveau ein linearer Zusammenhang. Mit steigendem Alter nimmt das Adenoidvolumen ab. Um die Verzerrung der Ergebnisse durch das Alter als relevanter Confounder so gering wie möglich zu halten, erfolgte das altersbezogene Matching und wie unter 3.1.2. beschrieben unterscheiden sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Altersverteilung nicht signifikant.

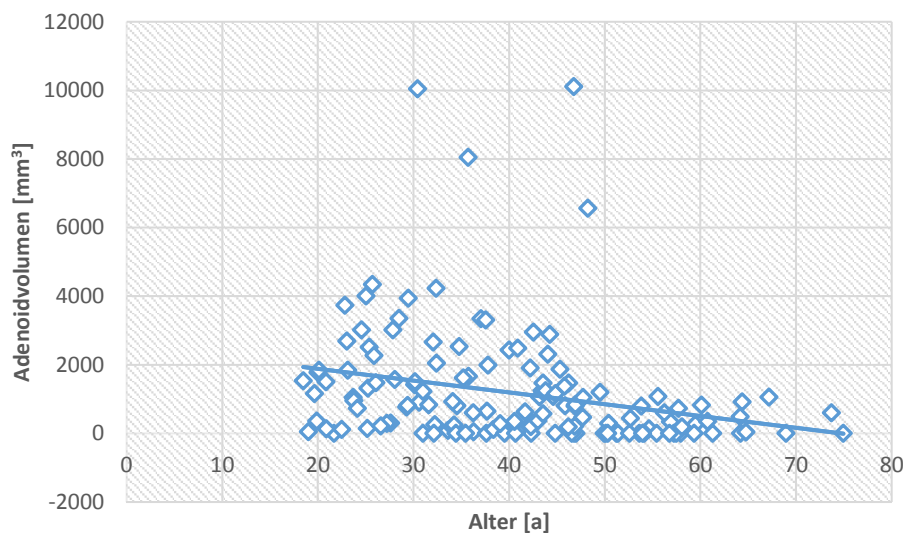


Abbildung 9: Adenoidvolumen bezogen auf das Alter der Patienten

3.2.2. Volumenunterschied zwischen den Gruppen

Mittels der unter 2.1.2. dargestellten Formel wurde das Volumen der Adenoide für alle Fälle und Kontrollen berechnet. Hierbei ergibt sich wie auch in Tabelle 3 aufgeführt für die MS-Patienten ein Bereich von 0 mm³ bis 10.105 mm³ (vgl. Abbildung 10), ein Mittelwert von 1.743 mm³, ein Median von 1.075 mm³ und eine Standardabweichung von 2.079 mm³. In der Kontrollgruppe ist der Bereich mit einem Minimum von 0 mm³ und einem Maximum von 4.345 deutlich geringer. Der Mittelwert liegt bei 586 mm³, der Median bei 209 mm³ und die Standardabweichung bei 851 mm³.

	Adenoidvolumen der MS-Patienten	Adenoidvolumen der Kontrollgruppe
Anzahl [-]	71	71
Mittelwert [mm ³]	1743	586
Median [mm ³]	1075	209
Std.-Abweichung [mm ³]	2079	851
Varianz [mm ⁶]	4322234	724554
Schiefe [-]	2	2
Kurtosis [-]	7	5
Minimum [mm ³]	0	0
Maximum [mm ³]	10105	4345

Tabelle 3: Vergleich der Adenoid-Volumina der MS- und Kontrollpatienten



Abbildung 10: Beispiel für einen Patienten aus der Fallgruppe mit sehr großen Adenoiden

Wie bereits aufgrund der Schiefe und Kurtosis zu vermuten und im Kolmogorov-Smirnov- sowie im Shapiro-Wilk-Test bestätigt, liegt keine Normalverteilung vor. In der Fallgruppe zeigten sich 8 Patienten (11,27 %) mit einem Adenoidvolumen von 0 mm³, in der Kontrollgruppe hingegen 24 Patienten (33,80 %), bei welchen keine Adenoide messbar waren. Somit ist mit einer Odds Ratio von 4,5 die Wahrscheinlichkeit für MS-Patienten höher, dass Adenoide MR-tomographisch messbar vorhanden sind.

Zur weiteren statistischen Untersuchung der Signifikanz der Unterschiede im Adenoidvolumen zwischen den beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Mit einem $p < 0,001$ bei einem Signifikanzniveau von 5% muss die

Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese H_1 „Die Adenoidvolumina von MS-Patienten unterscheiden sich in der Größe von denen der Kontrollgruppe“ angenommen werden (vgl. Abbildung 11 und Abbildung 12). Das Effektmaß ist bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,405$ deutlich.

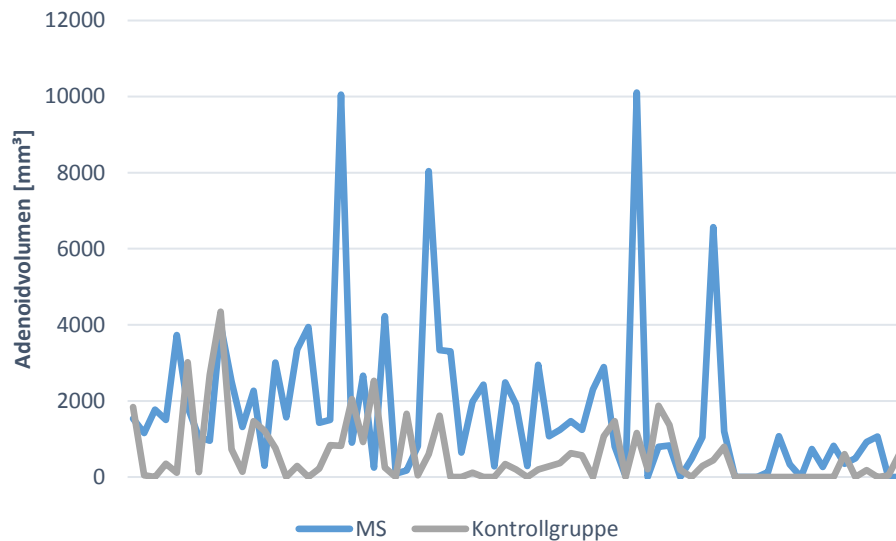


Abbildung 11: Vergleich der Adenoidvolumina in der Fallgruppe (MS-Patienten) und Kontrollgruppe

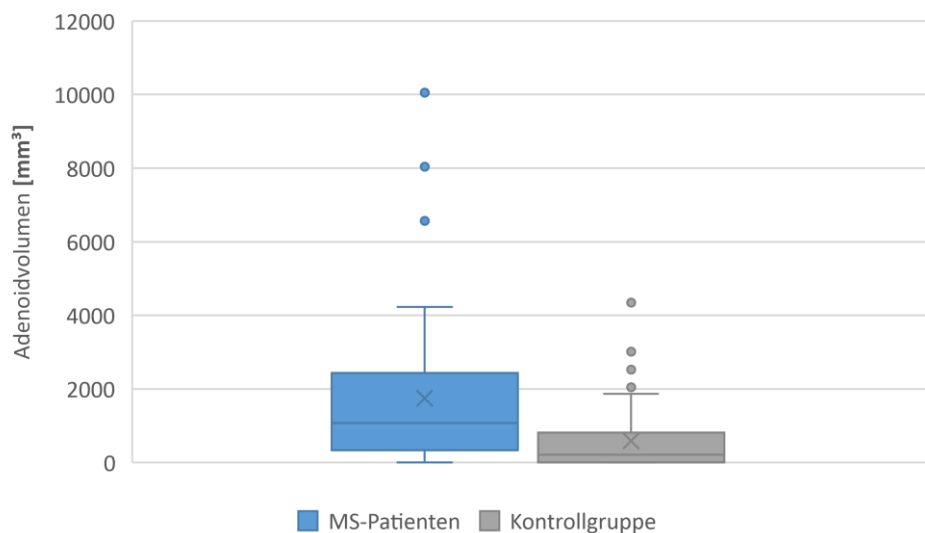


Abbildung 12: Vergleich der Adenoidvolumina in der Fall- (MS-Patienten) und Kontrollgruppe

3.2.3. Untersuchung verschiedener Faktoren auf eine Korrelation mit dem Adenoidvolumen (Krankheitsdauer, EDSS, Läsionslast, Anzahl der Läsionen, letzte Glukokortikoidgabe, Verlaufsform)

In der weiteren Testung wurden mögliche Einflussfaktoren auf das Adenoidvolumen der Patienten mit MS näher betrachtet. Zunächst ist insbesondere von Interesse, ob eine Korrelation zwischen der Läsionslast bzw. der Anzahl der MR-tomographisch darstellbaren Läsionen im ZNS besteht. Da bei 6 Patienten die exakte Anzahl der Läsionen aufgrund von Konfluieren nicht differenzierbar ist, konnten diese nur bei der Analyse der Läsionslast eingeschlossen werden. Bei den für die Untersuchung der Läsionszahl betrachteten Personen konnten minimal 3 und maximal 152 Läsionen in der MRT dargestellt werden. Es liegt keine Normalverteilung vor. Der Mittelwert liegt bei 51,8 Läsionen. Weder in der Regressionsanalyse noch in der Korrelation nach Pearson konnte mit einem p-Wert von 0,599 die Nullhypothese H_0 „Das Adenoidvolumen und die Anzahl der Läsionen sind unabhängig voneinander.“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % verworfen werden, d. h. es besteht kein signifikanter Nachweis einer Korrelation.

Um den Effekt von Ausreißern zu minimieren und alle Patienten der Fallgruppe in Betracht ziehen zu können, wurden die Patienten hinsichtlich der Läsionslast in 6 Gruppen eingeteilt. Hierbei wurde eine Skala von 1 für „keine Läsionen“ bis 6 für „maximale Läsionslast“ verwendet. Auch hier ergab sich mit einem $p = 0,705$ nach Spearman-Rho und $p = 0,746$ nach Kendall-Tau-b (Signifikanzniveau jeweils 5 %) keine signifikante Korrelation zwischen dem Adenoidvolumen und der Läsionslast bei Patienten mit MS.

Ein weiteres Maß der Krankheitsschwere ist die Symptomlast, die mittels EDSS erfasst wird. Die Analysen nach Spearman-Rho und auch die nach Kendall-Tau-b zeigen eine auf dem 0,01-Niveau (zweiseitig) signifikante Korrelation zwischen EDSS und Adenoidvolumen. Dass der Korrelationskoeffizient einen negativen Wert annimmt, bedeutet dass ein höherer EDSS mit niedrigerem Adenoidvolumen korreliert und vice versa.

Ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer in Monaten und dem Adenoidvolumen wurde mittels Regressionsanalyse und Korrelation nach Pearson untersucht. (s. Abbildung 13) Bei einem p-Wert von jeweils $p = 0,365$ muss die Nullhypothese H_0 „Das Adenoidvolumen ist unabhängig von der Krankheitsdauer.“ auf dem Signifikanzniveau 5 % beibehalten werden. Die Korrelation nach Pearson ist negativ, d. h. mit steigender Krankheitsdauer nimmt das Adenoidvolumen eher, jedoch nicht in signifikantem Maß, ab.

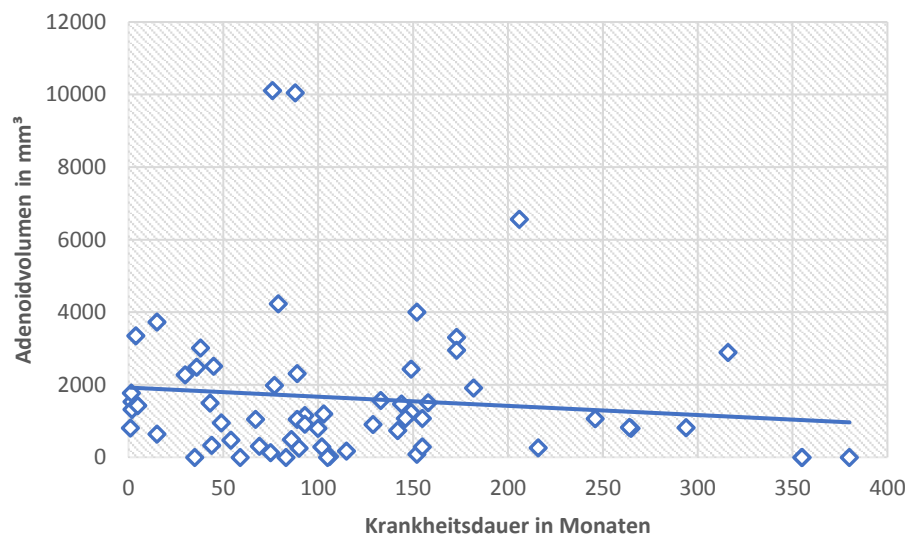


Abbildung 13: Nicht signifikante lineare Regression zwischen dem Adenoidvolumen (in mm^3) und der Krankheitsdauer in Monaten

Ein weiterer untersuchter Einflussfaktor auf das Volumen der Adenoide ist der Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe. Hierfür wurden die Patienten, für welche Angaben über den Zeitpunkt der letzten Glukokortikoid-Therapie vorlagen (44 Patienten), in Bezug auf den zeitlichen Abstand zu dieser in 6 Gruppen eingeteilt. Einzelheiten hierzu sind unter 2.1.3. näher erläutert. Bei einem p-Wert $p > 0,05$ (Signifikanzniveau 5 %; zweiseitig) in der Korrelationstestung nach Kendall-Tau-b und auch in der nach Spearman-Rho hat die Annahme, dass kein Zusammenhang zwischen dem Adenoidvolumen und dem Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe besteht, weiter Bestand.

Für 61 Patienten liegen Daten über die Verlaufsform der MS vor. Inwieweit die Verlaufsform in Bezug auf das Adenoidvolumen eine Rolle spielt, wurde mittels Kruskal-

Wallis-Test und zur genaueren Differenzierung mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht. Mit $p = 0,008$ muss auf einem 0,01-Niveau die Alternativhypothese H_1 „Es besteht ein Unterschied der Mittelwerte der Adenoidvolumina zwischen den Verlaufsformen.“ angenommen werden. Im Rahmen der paarweisen Testung kann eine signifikante Differenz zwischen der Gruppe der Patienten mit RRMS und den SPMS-Patienten festgestellt werden ($p = 0,002$; zweiseitig, exakte Signifikanz; Signifikanzniveau 5 %; Korrelationskoeffizient $r = 0,406$). Das Adenoidvolumen der PPMS-Patienten unterscheidet sich hingegen nicht signifikant vom Volumen der RRMS- oder der SPMS-Gruppe.

3.3. Adenoidzysten

3.3.1. Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Existenz von Zysten

Bei der MR-tomographischen Auswertung der Adenoide fällt auf, dass sich im nasopharyngealen lymphatischen Gewebe häufig Zysten zeigen (vgl. Abbildung 14). Die quantitative Analyse zeigt, dass bei 75, d. h. bei 52,8 % der 142 eingeschlossenen Patienten Zysten in den Adenoiden vorkommen und dass mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ auf einem Niveau von 0,05 (zweiseitig) eine Korrelation zwischen der Existenz von Adenoidzysten und der Größe der Adenoide angenommen werden kann.

Im Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der Existenz von Adenoidzysten finden sich in 73,2 % aller Adenoide der MS-Patienten Zysten, in der Kontrollgruppe hingegen nur bei 32,4 % (s. Abbildung 15). Dieser Unterschied kann mit einem $p < 0,001$ sowohl im Chi²-Test, als auch im Phi- und Cramer-V-Test auf einem Niveau von 0,05 (zweiseitig) als signifikant angenommen werden. Somit bestätigt sich für diese Studie der Verdacht einer Korrelation zwischen MS und dem Vorkommen von Zysten in den Adenoiden. Mit einer Odds Ratio von 5,71 liegt für MS-Patienten die Wahrscheinlichkeit

höher, dass Zysten in der Tonsilla pharyngea festgestellt werden können, als bei den Kontrollpatienten.

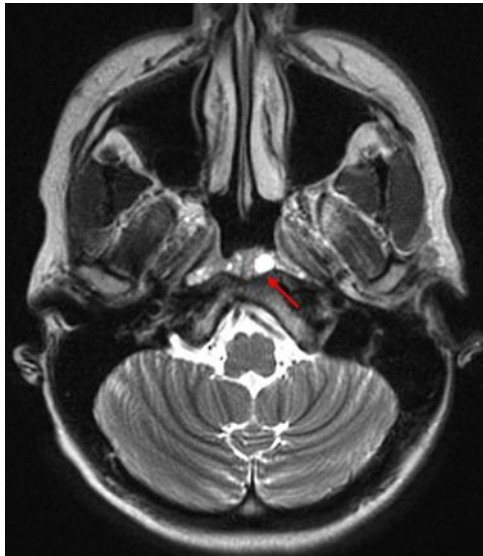


Abbildung 14: MS-Patient mit mehreren Zysten (Pfeil) in der Tonsilla pharyngea

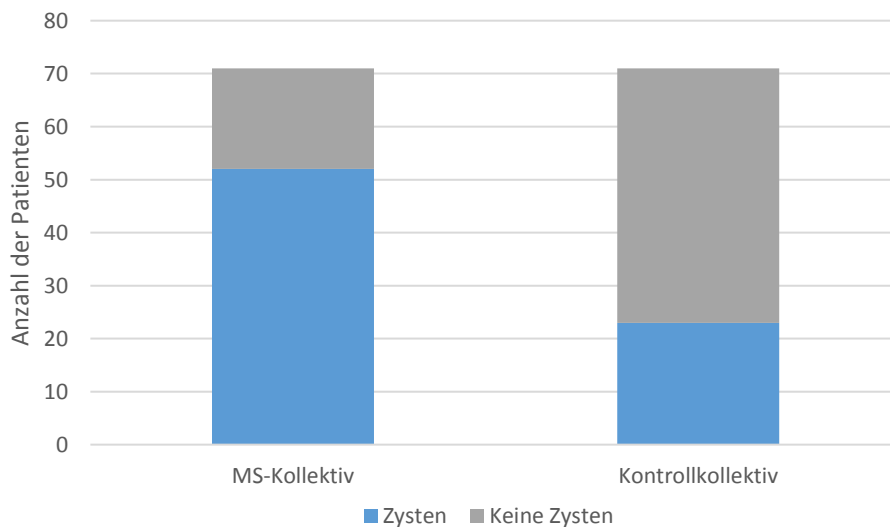


Abbildung 15: Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe bzgl. der Existenz von Zysten in den Adenoiden

3.3.2. Vergleich der Anzahl der Adenoidzysten

Da in den Adenoiden häufig mehr als eine Zyste nachweisbar ist, ist auch ein Vergleich der Anzahl der Zysten zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe von Interesse. In der Gruppe der MS-Patienten zeigen sich durchschnittlich ca. 4 Zysten, minimal keine Zyste

und maximal 25 Zysten. In der Kontrollgruppe hingegen liegt der Mittelwert bei 1 Zyste und der Bereich zwischen minimal 0 und maximal 16 Zysten (s. Tabelle 4). Für die Anzahl der Zysten liegt jeweils keine Normalverteilung vor. Mit einem $p < 0,001$ in der Korrelation nach Pearson (Signifikanzniveau von 5 %, zweiseitig) zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen der Größe des Adenoidvolumens und der Zystenanzahl. Je größer die Adenoide, desto höher die Anzahl der Zysten.

Im Vergleich der MS-Patienten mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Zystenanzahl ergibt sich im Mann-Whitney-U-Test mit $p < 0,001$ auf einem 5 %-Niveau (zweiseitig) und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,446$ ein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Adenoidzysten in der Fall- und der Kontrollgruppe. In der Gruppe der MS-Patienten sind somit deutlich mehr Zysten in den Adenoiden nachweisbar.

	Zystenanzahl bei MS-Patienten	Zystenanzahl in der Kontrollgruppe
Anzahl [-]	71	71
Mittelwert [-]	4	1
Std.-Abweichung [-]	5	2
Varianz [-]	30	5
Schiefheit [-]	2,007	4
Kurtosis [-]	4	25
Minimum [-]	0	0
Maximum [-]	25	16

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Anzahl der Adenoidzysten

3.4. Multivariate Regression

Um zu untersuchen, ob die verschiedenen Faktoren zwar nicht einzeln, aber in Kombination oder als komplexes Netzwerk einen Einfluss auf die Adenoidgröße haben, wurde eine multivariate Testung ergänzt. Hierbei ist die Einschränkung zu beachten, dass in beiden verwendeten Modellen die Grundvoraussetzungen nur näherungsweise erfüllt werden können. Die Residuen des Adenoidvolumens der Patienten mit MS sind nur näherungsweise normal verteilt und auch die Homoskedastizität der unabhängigen Variablen ist nicht vollständig gegeben. Aufgrund quantitativer und qualitativer Variablen

als mögliche Einflussfaktoren erfolgt die Testung mittels allgemeinem linearem Modell. Es ergibt sich nur die bereits von der einfaktoriellen Analyse bekannte Korrelation mit dem Alter und der Erkrankung MS (s. Tabelle 5). Untersucht man die Faktoren EDSS, Krankheitsdauer, Verlaufsform, Alter, Geschlecht, letzte Kortisontherapie und Läsionslast gemeinsam, erklärt zwar mit einem korrigierten R^2 von 0,82 das Modell 82 % der Varianz der abhängigen Variable ‚Adenoidvolumen‘, es zeigen sich aber keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen den Faktoren und Kovariaten untereinander (s. Tabelle 6).

	F	Sig.
Korrigiertes Modell [-]	5,396	0,000
MSvsKontrollen [-]	5,132	0,025
Geschlecht [-]	0,292	0,590
Alter [a]	7,851	0,006
MSvsKontrollen [-] *Geschlecht [-]	0,021	0,884
Geschlecht [-] *Alter [a]	0,000	0,984
MSvsKontrollen [-] *Alter [a]	0,661	0,417
MSvsKontrollen [-] *Geschlecht [-] *Alter [a]	0,211	0,646

*Tabelle 5: Testung möglicher Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, MS-Erkrankung) auf das Adenoidvolumen mittels des allgemeinen linearen Modells.
Abhängige Variable: Adenoidvolumen. $R^2 = 0,220$. Korrigiertes $R^2 = 0,179$.
F: F-Testung. Sig.: Signifikanz*

	F	Sig.
Korrigiertes Modell [-]	0,476	0,888
Konstanter Term [-]	2,076	0,223
EDSS [-]	0,611	0,766
Läsionslast [-]	1,146	0,432
Abstand zur letzten Kortisontherapie [-]	0,071	0,987
Verlaufsform [-]	0,186	0,689
Geschlecht [-]	0,010	0,927
Alter [a]	1,539	0,283
Krankheitsdauer [in Monaten]	0,306	0,610

*Tabelle 6: Testung möglicher Einflussfaktoren auf das Adenoidvolumen von MS-Patienten (EDSS, Läsionslast, Abstand zur letzten Kortisontherapie, Verlaufsform, Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer) mittels des allgemeinen linearen Modells.
Abhängige Variable: Adenoidvolumen. $R^2 = 0,740$. Korrigiertes $R^2 = -0,817$.
F: F-Testung. Sig.: Signifikanz*

Für die Testung mittels multipler linearer Regression, auch nach Anpassung der über Quadrieren transformierten Daten, erhält man ebenfalls ein entsprechendes Ergebnis (s. Tabelle 7 und Tabelle 8). Somit kann kein signifikanter Einfluss durch Wechselwirkungen nachgewiesen werden.

Modell	Nicht-standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	3732,336	684,778		5,450	0,000
MSvsKontroll [-]	-1247,884	260,381	-0,371	-4,793	0,000
Alter [a]	-31,794	10,003	-0,246	-3,179	0,002
Geschlecht [-]	428,887	269,550	-0,125	1,591	0,114

*Tabelle 7: Testung möglicher Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, MS-Erkrankung) auf das Adenoidvolumen mittels multipler linearer Regression.
Abhängige Variable: Adenoidvolumen.
T: T-Wert. Sig.: Signifikanz*

Modell	Nicht-standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	3287,521	5252,471		0,626	0,538
Alter [a]	-9,203	48,300	-0,049	-0,191	0,851
Geschlecht [-]	282,242	1033,092	0,058	0,273	0,787
EDSS [-]	-6,124	291,515	-0,006	-0,021	0,983
Läsionslast [-]	100,666	631,764	0,043	0,159	0,875
Verlaufsform [-]	-1263,292	1130,000	-0,310	-1,118	0,276
Abstand zur letzten Kortisontherapie [-]	9,541	508,706	0,005	0,019	0,985

*Tabelle 8: Testung möglicher Einflussfaktoren auf das Adenoidvolumen von MS-Patienten (EDSS, Läsionslast, Abstand zur letzten Kortisontherapie, Verlaufsform, Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer) mittels multipler linearer Regression.
Abhängige Variable: Adenoidvolumen der MS-Patienten.
T: T-Wert. Sig.: Signifikanz*

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmals das Adenoidvolumen und deren Morphologie bei Patienten mit MS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe betrachtet. Ziel der Untersuchung war es, Veränderungen der Adenoide im Rahmen einer MS-Erkrankung zu quantifizieren und herauszuarbeiten. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche und statistisch relevante Differenz zwischen der Gruppe der MS-Patienten und dem Kontrollkollektiv, sowohl im Volumen als auch in der Morphologie der Adenoide hinsichtlich der Existenz und Anzahl intraadenoider Zysten.

4.1. Methodikdiskussion

4.1.1. Studiendesign und Fallauswahl

Die initiale Auswahl der MS-Patientenfälle und des Kontrollkollektivs erfolgte retrospektiv über die Datenbank der Abteilung für Radiologie (vormals Institut für Klinische Radiologie) des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Suchkriterien waren beschränkt auf ein Untersuchungsdatum zwischen dem 15.09.2005 und dem 31.10.2011, eine MRT-Untersuchung des Neurokraniums und die entsprechende Grunderkrankung MS (Fallgruppe) bzw. Bildgebung im Rahmen von Symptomen eines Morbus Menière oder zur Planung eines Cochleaimplantates (Kontrollgruppe). Charakteristische Symptome eines Morbus Menière sind über mindestens 20 Minuten anhaltender Drehschwindel, einseitiger Tinnitus, sowie eine Hörminderung. Zum Ausschluss differentialdiagnostisch möglicher Erkrankungen, wie raumfordernder Prozesse im Kleinhirnbrückenwinkel, einer zentralen Genese des Schwindels oder einer Vestibularisparoxysmie, wird in den Leitlinien in Einzelfällen eine MRT-Untersuchung des Schädels empfohlen. Hierbei werden zumeist die Adenoide mitabgebildet.¹⁶⁴ In den in die Studie eingeschlossenen Fällen konnten diese Erkrankungen MR-tomographisch ausgeschlossen werden. Patienten mit Symptomen eines Morbus Menière sind insofern für die Studie als Kontrollgruppe geeignet, da zum

einen die notwendigen MRT-Bildsequenzen im Rahmen der Diagnostik angewandt wurden und retrospektiv zur Verfügung standen; zum anderen besteht kein bisher bekannter direkter Zusammenhang zwischen den Symptomen des Morbus Menière und der Adenoidgröße und Morphologie beim Erwachsenen. Allerdings ist ein Zusammenhang zwischen dem Adenoidvolumen und einer Hörminderung bekannt und Schwerhörigkeit als häufiges Symptom der adenoidalen Hypertrophie beschrieben, so dass dies möglicherweise auf das Ergebnis der Studie Einfluss nehmen könnte.¹²² Dieser Zusammenhang besteht jedoch im Rahmen einer Belüftungsstörung des Mittelohrs und ist bei einem Morbus Menière so nicht zu erwarten.

Neben den MRT-Untersuchungen, welche im Rahmen der Diagnostik bei Morbus Menière durchgeführt wurden, wurden auch Fälle eingeschlossen, die zur Planung eines Cochleaimplantates die entsprechende cMRT-Untersuchung erhielten. Die Indikation für ein Cochleaimplantat impliziert eine cochleäre Taubheit, d. h. die zentrale Gehörbahn ist vollständig intakt. Auch hier mussten aufgrund der bereits vorhandenen und für die vorliegende Studie geeigneten Bildsequenzen keine zusätzlichen MRT-Sequenzen durchgeführt werden, sondern die vorhandenen Sequenzen konnten retrospektiv ausgewertet werden. Für eine cochleäre Taubheit ist ebenfalls bisher kein direkter Zusammenhang mit der Adenoidgröße beschrieben. Eine mögliche Korrelation und somit eine Beeinflussung der Studienergebnisse im Sinne eines Selektionsbias ist jedoch nicht vollständig auszuschließen.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien für beide Gruppen und Matching der zwei Kollektive in Bezug auf Alter verblieben insgesamt 142 Probanden.

Die Kollektive unterscheiden sich mit einem Durchschnittsalter von 40,99 Jahren (MS-Patienten) und 40,78 Jahren (Kontrollen) in der Altersverteilung nicht signifikant voneinander. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da in der vorliegenden Studie die Adenoidgröße mit zunehmendem Alter der Patienten signifikant abnimmt. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Studie von *Surov et al.*, welche bei 1205 (d. h. 18 %)

von 6693 Patienten im Alter von 0 - 82 Jahren Adenoide MR-tomographisch feststellen konnten. Die Nachweisbarkeit der Tonsilla pharyngea war hier mit zunehmendem Alter von 60,3 % auf 1,0 % regredient. ¹³⁰

Hinsichtlich des Geschlechts verblieb jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Kollektiv der MS-Patienten ist der Anteil der Frauen mit 69 % deutlich höher als der Anteil der Männer. Dies entspricht den weltweiten epidemiologischen Daten zur Geschlechtsverteilung bei MS mit einer erhöhten Prävalenz des weiblichen Geschlechts. In der Kontrollgruppe hingegen ist die Geschlechtsverteilung mit 49,2 % Frauen ausgeglichener. Das Geschlecht kommt als möglicher Confounder jedoch insofern nicht in Betracht, da sich in der statistischen Testung zeigte, dass für das Adenoidvolumen kein signifikanter Geschlechtsunterschied besteht. Auch *Kupusuz et al.* sahen keine statistisch relevante Differenz ($p > 0,05$) in der Prävalenz der Adenoidhypertrophie zwischen den Geschlechtern. ¹³¹

Um weitere Einflussfaktoren auf die Größe und die Morphologie der Adenoide herauszufiltern, wurden für die Gruppe der MS-Patienten klinische Daten anhand von Arztbriefen erhoben. Die Arztbriefe beziehen sich annäherungsweise auf einen Zeitraum, in welchem die für die vorliegende Studie verwendete MRT-Untersuchung erfolgte, d. h. den entsprechenden Klinikaufenthalt bzw. die entsprechende Vorstellung in der neuroimmunologischen Ambulanz des Klinikums Großhadern der Ludwigs-Maximilians-Universität München. Es lagen nicht für alle Patienten Arztbriefe bzw. für die Studie relevante klinische Daten vor. Zum Teil waren aus den vorhandenen Arztbriefen Daten wie Krankheitsdauer, Verlaufsform, EDSS-Score, letzter Schub oder letzte Glukokortikoidgabe nicht zu ermitteln. Für die Gruppe der Kontrollpatienten lagen, bis auf die in der Anforderung der MRT-Untersuchung durch den behandelnden Arzt beschriebenen klinischen Daten, keine weiteren Informationen vor. Aufgrund des Studiendesigns und Faktoren wie ärztlicher Schweigepflicht, Datenschutz und limitierter Zugriffsmöglichkeiten auf klinische Daten anderer Abteilungen des Klinikums war es nur

eingeschränkt möglich, die ergänzenden klinischen Informationen, welche für ein Herausfiltern weiterer Einflussfaktoren und statistischer Fehlerquellen von Relevanz sind, in Erfahrung zu bringen. Daher kann ein das Ergebnis relevant beeinflussender unbekannter Faktor nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Hier ist unter anderem der Zigarettenkonsum zu erwähnen, da er sowohl, wie unter 1.1.2. ausgeführt, einen Risikofaktor für die Erkrankung MS darstellt, aber auch das Risiko an Infekten im Nasen-Rachenraum erhöht und insofern Einfluss auf die Adenoidgröße und Morphologie nehmen kann. Da zum Zigarettenkonsum der Patienten keine Informationen zu eruieren waren, konnte dies als möglicher Confounder nicht untersucht werden.

4.1.2. MRT-Bildgebung, Volumenmessung und Bildanalyse

Für die Erhebung aller radiologischen Daten wurde als bildgebendes Verfahren die Magnetresonanztomographie gewählt. Ein Grund hierfür ist die Verfügbarkeit der entsprechenden Untersuchungsdaten, welche im Rahmen der Routine-Diagnostik bei den jeweiligen Patienten bereits erhoben wurden, so dass die Studie retrospektiv durchgeführt werden konnte. Ein weiterer Grund ist, dass sich sowohl die cerebralen Läsionen der MS-Patienten als auch hypertrophe Rachenmandeln mittels MRT gut darstellen lassen. Leitliniengerecht wird im Rahmen der Diagnostik einer MS eine MRT des Schädels durchgeführt.¹ Auch die Adenoide können mit der Kernspintomographie bildgebend dargestellt und in Größe und Morphologie beurteilt werden. Verschiedene Forschungsgruppen untersuchten die Adenoide anhand von MRT-Aufnahmen. Das Weichteilgewebe der Tonsilla pharyngea stellt sich hier in der Intensität und der Kontrastmittelaufnahme lymphatischem Gewebe ähnlich dar. Charakteristisch ist auch ein gestreiftes Bild des Parenchyms, die Abbildung der Septen. Gelegentlich zeigen sich Zysten, insbesondere Retentionszysten.^{128,148}

Die für diese Arbeit vorliegenden Untersuchungen waren an 1-, 1,5- oder 3-Tesla-Geräten erfolgt. Die unterschiedliche Feldstärke kann einen potentiellen Einfluss auf die Darstellbarkeit von Strukturen und Pathologien haben. Je höher die Feldstärke des Kernspintomographen ist, desto höher ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei einer vergleichbaren Akquisitionszeit. *Sinnecker et al.* zeigten, dass bei einer Feldstärke von 7 Tesla mehr MS-Plaques identifiziert werden können als bei 1,5-Tesla-Aufnahmen und dass eine 3D-MPRAGE-Sequenz bei einer Feldstärke von 7 Tesla im Vergleich zu FLASH-Aufnahmen (Fast-Low Angle-Shots) eine genauere Darstellung und differenziertere Beurteilung der Marklagerläsionen und eine höhere Detektionsrate von kortikalen Läsionen ermöglicht.¹⁶⁵ Aufgrund der Differenz in der Magnetfeldstärke der für die vorliegende Studie verwendeten Geräte kann somit eine geringe Verfälschung der Ergebnisse durch Messungenauigkeiten in der Beurteilung des Adenoidvolumens und durch Diskrepanzen in der Detektion der Läsionen nicht ausgeschlossen werden. Dieser Umstand wurde zu Gunsten einer ausreichenden Fallzahl für eine höhere Aussagekraft in Kauf genommen.

Die Analyse wurde bezüglich des Kollektivs verblindet durchgeführt. Je nach Darstellbarkeit der Tonsilla pharyngea, des Kontrasts zum umliegenden Gewebe und der Genauigkeit in der Beurteilung wurden die Messungen jeweils in der geeignetsten Sequenz (T1-gewichtet, T2-gewichtet oder FLAIR) durchgeführt.

Hyperplastische Rachenmandeln haben bis zu drei Anteile, jeweils lateral rechts und links, sowie medial. Diese sind in der Form nicht ganz glatt und rund und können asymmetrisch sein. In bisherigen Studien zur Größe der Adenoide wurde das Volumen entweder nicht berechnet und stattdessen die jeweiligen Gesamtdurchmesser der Anteile unabhängig voneinander verglichen^{130,137} oder die einzelnen Anteile bezüglich ihrer Größe in Kategorien eingeteilt.¹²⁸ Um den Messfehler so gering wie möglich zu halten, wurden in der vorliegenden Studie jeweils der kraniokaudale, der sagittale und der transversale

Durchmesser des jeweiligen Anteils der Adenoide (rechts lateral, links lateral und medial) ausgemessen. Dann wurde mit der Formel zur Berechnung eines Ellipsoids das näherungsweise Volumen des Anteiles ermittelt und für das Gesamtvolumen wurden die entsprechenden Ergebnisse der Anteilsvolumina addiert. Ein geringer Fehler durch die nur näherungsweise mögliche Volumenberechnung verbleibt jedoch.

4.2. Ergebnisdiskussion und Interpretation

4.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die initiale Annahme, dass MS-Patienten im Durchschnitt größere Adenoidvolumina aufweisen, welche sich auch in der Morphologie hinsichtlich der Anzahl und Größe intraadenoider Zysten von den Rachenmandeln der Kontrollgruppe unterscheiden. Die Wahrscheinlichkeit, dass MR-tomographisch Adenoide auch im Erwachsenenalter noch nachweisbar sind, ist mit einer Odds Ratio von 4,5 für an MS Erkrankte höher als in der Kontrollgruppe. Und nicht nur für die Persistenz der Adenoide ins Erwachsenenalter sondern auch für deren Größe konnte ein mit $p > 0,001$ (Signifikanzniveau von 5 %) hochsignifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der MS-Patienten und dem Kontrollkollektiv festgestellt werden. Der Mittelwert des Adenoidvolumens liegt in der Kontrollgruppe bei 586 mm^3 , im Fallkollektiv der MS-Patienten bei 1.743 mm^3 . Die Standardabweichung ist für die Werte beider Kollektive eher hoch, für die Fallgruppe ist die Streuung jedoch noch deutlich breiter. Bei einigen MS-Patienten konnten vergleichsweise sehr große Adenoidvolumina festgestellt werden, so dass der Maximalwert für diese Gruppe deutlich über dem der Kontrollgruppe liegt (vgl. auch Abbildung 12 unter 3.2.2.). Lässt man diese Ausreißer außer Betracht, verbleibt aber weiterhin eine relevante Differenz im durchschnittlichen Adenoidvolumen zwischen den beiden Kollektiven bestehen. Bisher liegen in der Literatur keine vergleichbaren Studien vor.

Neben dem Größenunterschied der Adenoide zwischen den beiden Gruppen ist auch auffällig, dass sich, verglichen mit dem Kontrollkollektiv, in den Adenoiden der MS-Patienten deutlich häufiger und mehr Zysten zeigen. Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ (Signifikanzniveau von 5 %) wird die Hypothese, dass eine Korrelation zwischen der Erkrankung Multiple Sklerose und der Existenz von intraadenoiden Zysten besteht, angenommen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Zysten in den Adenoiden nachweisbar sind, ist für MS-Patienten mit einer Odds Ratio von 5,71 höher als für die Patienten der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe haben 23 von 71 Individuen (32,4 %) Zysten in den Adenoiden. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen einer Analyse von *Surov et al.*¹³⁰, die in 433 von 6693 Fällen (35,9 %) Zysten in Adenoiden vorfanden. Auch *Bhatia et al.*¹²⁸ sahen bei 41 von 100 (41,0 %) mittels MRT untersuchten Patienten nasopharyngeale Zysten. In diesen Studien wurden, wie auch in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie, die Zysten nicht weiter differenziert in seromuköse Retentionszysten und intraadenoide Zysten. *Alf*¹⁶⁶ unterschied histopathologisch zwischen diesen Zysten und fand bis zu 55 % Retentionszysten, allerdings nur 6 % intraadenoide Zysten bei 120 betrachteten Individuen. Mit 32,4 % scheint demnach die Häufigkeit des Auftretens von Adenoidzysten in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie vergleichbar zu sein mit der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung.

In Bezug auf die Anzahl von Zysten in den Adenoiden kann ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$; zweiseitiges Signifikanzniveau 0,01; Korrelationskoeffizient $r = 0,446$) zwischen dem Kollektiv der MS-Patienten und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die an MS Erkrankten zeigen durchschnittlich 4 nasopharyngeale Zysten, die Kontrollpatienten hingegen nur im Mittel eine Zyste. Außerdem ergibt sich in dem vorliegenden Kollektiv eine Korrelation zwischen der Quantität der Zysten und dem Adenoidvolumen. Je größer die Tonsilla pharyngea ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Zysten auftreten. Diesen Zusammenhang sahen *Bathia et al.*¹²⁸ nicht, bei welchen sich keine relevante Assoziation zwischen vergrößerten

Adenoiden und nasopharyngealen Zysten ergab. Es finden sich bisher keine weiteren Studien in der Literatur, welche explizit diese Korrelation untersuchten. Da allerdings sowohl vergrößerte Adenoide als auch seromuköse Retentionszysten durch Infektionen der oberen Respirationstraktes und der nasopharyngealen Schleimhaut ätiologisch begünstigt werden, ist ein entsprechender Zusammenhang auch theoretisch nachvollziehbar.^{122,145,146,167,147-149,149} Für eine Assoziation zwischen dem Ausmaß der Adenoide und dem Nachweis von Zysten in der Tonsilla pharyngea spricht auch die Tatsache, dass Surov et al.¹³⁰ bei der Untersuchung von Patienten mit AH in 35,9% aller Fälle Zysten in den Adenoiden nachweisen konnten, was im Vergleich zu einer Prävalenz von ca. 6-10% aus Daten der Gesamtbevölkerung deutlich höher ist.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Des Weiteren ist von Interesse, inwieweit verschiedene klinische Faktoren der MS-Patienten auf das Adenoidvolumen Einfluss nehmen. Hierzu wurden zunächst die einzelnen Faktoren auf eine Korrelation mit der Größe der Tonsilla pharyngea überprüft. Untersucht wurde eine Assoziation der Adenoidgröße mit der Läsionslast, der quantitativen Läsionszahl, dem EDSS-Grad, der Verlaufsform, dem Abstand der Untersuchung zur letzten Glukokortikoidgabe und der Krankheitsdauer. Bis auf eine Korrelation mit dem EDSS-Score und teilweise mit der Verlaufsform ergab sich für keinen dieser Faktoren einzeln ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Auch durch die Betrachtung mehrerer Faktoren simultan mittels multifaktorieller Analysen konnte kein Einfluss durch Wechselwirkungen nachgewiesen werden. Der EDSS-Grad allerdings korrelierte mit dem Adenoidvolumen. Je höher die Symptomlast, desto größer waren die pharyngealen Tonsillen. Ein signifikanter Volumenunterschied zwischen Patienten mit RRMS und SPMS konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

Die Läsionslast und die Anzahl der supra- und infratentoriellen Läsionen wurden für alle Patienten anhand der vorliegenden MRT-Bilder ermittelt, so dass für diese Variablen die Fallzahl unverändert bleibt. Teilweise liegen jedoch nicht für alle Patienten mit MS und für

keinen Patienten der Kontrollgruppe die entsprechenden klinischen Informationen bezüglich EDSS, Verlaufsform, Krankheitsdauer und Zeitpunkt der letzten Glukokortikoidgabe vor, so dass die Fallzahl hier deutlich reduziert ist. Diese Tatsache mindert die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse im Vergleich mit den übrigen Resultaten, die in der vorliegenden Studie erzielt wurden.

4.2.2. Ergebnisinterpretation

Ursprünglich ging man vom ZNS als immunprivilegiertes Organ ohne Anschluss an das Lymphsystem aus. Doch aktuelle Forschungen zeigen, dass Lymphe, Immunzellen und Antigene aus der interstitiellen ZNS-Flüssigkeit und dem Liquor, wenn auch nicht über klassische Lymphbahnen, vermutlich über alternative Wege drainiert werden. ISF fließt entlang der Gefäße in der Basalmembran von Kapillaren und perivaskulär in der Adventitia und Tunica media von Arterien des Gehirns zu zervikalen Lymphknoten bzw. vom Rückenmark zu lumbalen Lymphknoten. Da dieser Weg sehr eng und schmal ist, können hierüber nur Flüssigkeit und kleine, lösliche Moleküle, wie z. B. Antigene transportiert werden. Liquor hingegen wird teilweise über Pacchioni-Granulationen ins Blut resorbiert, ein weiterer Teil fließt über den Bulbus olfactorius und die Lamina cribrosa entlang der Filiae olfactorii zur nasopharyngealen Schleimhaut und dann weiter zu den tiefen zervikalen Lymphknoten.^{151,152,158,162} Verschiedene Forschungsgruppen zeigten, dass Monozyten¹⁶³, antigen-präsentierende Zellen¹⁵⁵, CD4+-T-Lymphozyten¹⁵³, dendritische Zellen^{160,168}, Proteine und neuronale- sowie Myelin- Antigene^{158,169-172} aus dem Gehirn zu den tiefen cervikalen Lymphknoten drainieren. 2015 entdeckten *Louveau et al.*¹⁵⁴ bei Mäusen Lymphgefäße entlang der Sinus durae matris. *Absintha et al.*¹⁵⁶ konnten diese 2017 auch bei Primaten und beim Menschen nachweisen. Inwieweit ein solches Lymphsystem des ZNS für verschiedene neuroimmunologische Erkrankungen und deren Therapien von Relevanz ist, ist bisher jedoch nicht geklärt.

Vor dem Hintergrund des Wissens, dass ein relevanter Teil an Zellen, Proteinen und Liquor über die Lamina cribrosa in den Nasen-Rachenraum und dann in die zervikalen Lymphknoten drainiert, erscheint die genauere Betrachtung der Adenoide als sinnvoll. Sie können als erste Lymphstation und auch als erste Kontaktstelle der Immunzellen und Antigene des Gehirns mit nasopharyngeal aufgenommenen Krankheitserregern und Agenzien bedeutungsvoll für die Pathogenese von neuroimmunologischen Erkrankungen wie MS sein. Bisher wurde ein Zusammenhang zwischen MS und Veränderungen der Adenoide nicht systematisch untersucht. Die Relevanz der vorliegenden Studie wird auch durch die Forschung von *Di Giuliano et al.*¹⁷³ unterstrichen, die mittels Sonographie bei MS-Patienten vergrößerte tiefe Halslymphknoten nachweisen konnten. Dieser Befund war signifikant im Vergleich mit einer Kontrollgruppe und unabhängig von der Therapie, so dass dieses Ergebnis eine mögliche Korrelation zwischen dem Lymphabfluss des Gehirns in die zervikalen Lymphknoten und dem Vorliegen einer MS vermuten lässt. An Lewis-Ratten konnte die Krankheitsaktivität der durch Kryoläsionen induzierten experimentellen Autoimmunenzephalitis (EAE) um 40 % reduziert werden, indem alle zervikalen Lymphknoten entfernt wurden.^{174,175} *Podkowa et al.* wandten durch fokussierten Ultraschall an zervikalen Lymphknoten induzierte Hyperthermie an, um an EAE erkrankte Ratten zu therapieren und wiesen ebenfalls einen signifikanten positiven Effekt auf den Erkrankungsverlauf nach.¹⁷⁶

Die bisherigen Forschungen konzentrierten sich hauptsächlich auf die zervikalen Lymphknoten und nicht so sehr auf das lymphatische Gewebe des Waldeyer-Rachenringes. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen erstmals eine Korrelation zwischen der Tonsilla pharyngea und MS auf. MS-Patienten hatten verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant größere Adenoide mit vermehrtem Nachweis von Zysten. Inwieweit ein kausaler Zusammenhang besteht kann allerdings nur hypothetisch diskutiert werden. Um diese Hypothesen zu verifizieren sind weitere Studien notwendig.

Eine mögliche Hypothese ist, dass ZNS-spezifische Antigene, wie z. B. Myelin-Antigene und antigen-präsentierende Zellen, aus dem Liquor und Hirnparenchym über die Lamina cribrosa des Os ethmoidale in den Nasen-Rachenraum und zu den Tonsillen drainieren, wo sie teilweise in den Tonsillen verbleiben und teils weiter zu den tiefen zervikalen Lymphknoten abfließen. Somit entsteht ein Kontakt zwischen den Immunzellen der Adenoide und ZNS-spezifischen Antigenen. Wird nun der Körper, insbesondere der obere Respirationstrakt, einer Infektion ausgesetzt, gelangen die pathogenen Keime mit den jeweiligen Antigenen ebenfalls zu den Lymphorganen des Waldeyer-Rachenrings und evozieren eine Immunreaktion. Insbesondere ist hier die EBV-Infektion von Bedeutung, welche einerseits die in den Adenoiden gereiften B-Zellen infiziert und hier eine schnellere B-Zell-Proliferation auslöst als in allen bisher bekannten B-Zell-Typen¹⁷⁷ und andererseits als etablierter Risikofaktor für die Erkrankung an Multipler Sklerose gilt. Nun sind mindestens drei Mechanismen denkbar. Erstens, dass autoreaktive B- und T-Lymphozyten über „Molekulares Mimikry“ in der Peripherie und somit auch in der Tonsilla pharyngea aktiviert werden, indem sie fälschlicherweise mit infektiösen Antigenen kreuzreagieren. Oder Zweitens, dass autoreaktive Immun-Zellen mittels „Bystander Aktivierung“ im Rahmen einer systemischen Infektion aktiviert werden. Drittens ist es auch möglich, dass autoreaktive T- und B-Zellen die ZNS-Autoantigene erkennen, welche in dem ZNS-drainierenden Lymphgewebe von APZs präsentiert werden und dass hierüber die Aktivierung stattfindet.^{12,85,151} Gelangen diese aktivierten autoreaktiven Immunzellen nun in das Gehirn, lösen sie dort durch Bindung an die entsprechenden Antigene die MS-typische Inflammation aus. Um die Blut-Hirnschranke zu überwinden, exprimieren diese Zellen spezielle Oberflächenmoleküle, u. a. $\alpha 4\beta 1$ -Integrine. Ob diese Lymphozyten ihr Priming mit dem ZNS-„Label“ in den zervikalen Lymphknoten erhalten oder auf anderem Weg, ist noch unklar.^{151,158}

Für eine Reifung und Aktivierung der Lymphozyten im nasopharyngealen Lymphgewebe und den zervikalen Lymphknoten spricht, dass *de Vos et al.*¹⁵⁷ in den zervikalen

Lymphknoten von MS-Patienten deutlich mehr reaktive T-Zellen gegen Myelin-Antigene beobachteten als in der Kontrollgruppe und dass B-Zellen den Beobachtungen von *Stern et al.*¹⁷⁸ zu Folge hauptsächlich in den sekundären Lymphorganen des ZNS reifen und anschließend zwischen ZNS und Peripherie verkehren. Ein weiterer entscheidender Hinweis, der für eine periphere Genese der pathogenen Immunzellen spricht, ist die Tatsache, dass Medikamente wie Natalizumab und Fingolimod, die am Weg der Lymphozyten aus der Peripherie ins ZNS angreifen, bei Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf eine gute Wirkung zeigen. Natalizumab hemmt den Übertritt von Lymphozyten aus dem Blut durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS. Somit können aktivierte autoreaktive B- und T-Zellen ihre pathologische Wirkung im Gehirn nicht ausüben. Fingolimod hingegen hemmt den Austritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten ins Blut. Dies führt ebenfalls dazu, dass die entsprechenden Immunzellen aus der Peripherie nicht an ihren Wirkort im ZNS gelangen können.^{85,112,178}

Ein weiterer Zusammenhang zwischen vergrößerten Adenoiden und MS könnte aufgrund der immunsuppressiven Therapie der MS bestehen. Viele der Arzneimittel, die zur Therapie der MS verwendet werden, wirken über eine systemische Suppression des Immunsystems regulierend auf die Entzündungsreaktion, die sich gegen die eigenen Zellen richtet. Zu diesen gehören u. a. Glukokortikoide, Azathioprin, Fingolimod, Mitoxantron, Cyclophosphamid und monoklonale Antikörper, wie z. B. Rituximab oder Ocrelizumab. Nebenwirkungen dieser Medikamente sind jedoch die Schwächung der Immunabwehr und damit eine erhöhte Infektanfälligkeit.^{99,112,118} Wie unter 1.2.2. dargelegt können rezidivierende Infektionen zu einer Hypertrophie des lymphatischen Gewebes im Nasen-Rachenraum führen.¹²⁷ Dies bedeutet, dass eine Vergrößerung der Adenoide bei MS-Patienten auch sekundär auf eine Nebenwirkung der Arzneimittel und nicht primär auf die Erkrankung MS zurückzuführen sein kann. Die Untersuchung der vorliegenden Studie hinsichtlich einer Assoziation zwischen dem Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe und

der Adenoidgröße ergab allerdings keine signifikante Relation. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch durch die geringe Fallzahl aufgrund fehlender klinischer Daten reduziert. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass nicht die aktuelle Gabe von Glukokortikoiden, sondern eher rezidivierende Stoßtherapien mit Hochdosis-Glukokortikoiden eine Hypertrophie der Adenoide begünstigen.

Neben den zwei dargelegten Hypothesen zur Erklärung eines Zusammenhangs zwischen MS und der Rachenmandelhyperplasie besteht auch die Möglichkeit, dass Infektionen des oberen Respirationstraktes in Folge der vergrößerten Adenoide wie z. B. eine Rhinitis, Otitis media oder Sinusitis neue Schübe der MS triggern bzw. dass Atemwegsinfekte sowohl pathologisch vergrößertes Lymphgewebe im Nasopharynx als auch MS-Schübe hervorrufen.¹⁷⁹

Ebenfalls möglich ist, dass nicht ein primärer Zusammenhang besteht, sondern dass sekundäre, in der vorliegenden Studie nicht untersuchte Confounder wie Zigarettenrauchen, juvenile Adipositas, das Mikrobiom des Darms, genetische Faktoren, chronische Infektionen, etc. einen Einfluss auf die Genese der Multiplen Sklerose haben und unabhängig davon auch eine Hypertrophie der Adenoide verursachen.

Eine Interpretation der Ergebnisse der statistischen Untersuchung, ob klinische Faktoren, wie die Krankheitsdauer, die Läsionslast, Anzahl der Läsionen, die Ausprägung der Symptome, die Verlaufsform oder der Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe mit dem Volumen der Tonsilla pharyngea korrelieren, ist durch die deutlich verringerte Fallzahl aufgrund fehlender klinischer Daten in ihrer Aussagekraft gemindert. Eine mögliche Erklärung der fehlenden Relation könnte sein, dass das lymphatische Nasenrachengewebe zwar an der Genese der MS-Erkrankung einen Anteil hat, aber auf den Krankheitsverlauf keinen relevanten Einfluss nimmt. Dies steht allerdings im Kontrast zu der signifikanten Korrelation zwischen EDSS bzw. Verlaufsform und Adenoidgröße. Die

Aussagekraft und Reproduzierbarkeit dieses Zusammenhanges müssen in weiteren Studien bestätigt werden.

Neben einer statistischen Korrelation zwischen MS und einem vergrößerten Volumen der Rachenmandeln zeigt sich auch, dass bei MS-Patienten häufiger und auch mehr Zysten in den Adenoiden nachweisbar sind. Dies ist zuvor noch nicht beschrieben worden.

Für Patienten mit Immunsuppression, wie z. B. bei HIV-Infizierten, ist zwar auch ein direkter Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und intraadenoiden Zysten bisher noch nicht in größerem Ausmaß untersucht worden, allerdings gibt es hier einige Studien, die auf eine mögliche Assoziation schließen lassen. Lymphgewebe ist besonders sensibel für das Virus.¹⁸⁰ Eine HIV- Infektion kann zu einer Hypertrophie der Adenoide führen.^{136,137} Eine Korrelation zwischen einem vermehrten Auftreten von Zysten in verschiedenen sezernierenden Organen, wie Parotis und Pankreas, und einer HIV-Infektion ist seit längerer Zeit bekannt.¹⁸¹⁻¹⁸³ *Dave et al.*¹⁸⁴ beschreiben einen Fall von zystischen Veränderungen der Adenoide bei einem HIV-positiven Kind, gehen allerdings nicht näher auf die Pathogenese ein. Für die vorliegende Studie wäre ein solcher Zusammenhang insofern interessant, da MS-Patienten häufig aufgrund ihrer Medikation immunsupprimiert sind, was somit eventuell als Risikofaktor für ein vermehrtes Auftreten von Zysten in den Adenoiden postuliert werden könnte.^{131,182,185-189}

4.3. Limitationen

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird limitiert durch folgende Faktoren:

- Teilweise unvollständige klinische Daten der MS-Patienten und der Kontrollgruppe
- Unterschiedliche Geschlechtsverteilung in den beiden Kollektiven
- Unterschiedliche Feldstärke der Untersuchungsgeräte und somit partielle Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Bilder

- Von Hand vermessene und berechnete Volumina der Tonsilla pharyngea, was eine mögliche Einschränkung aufgrund menschlicher Fehler und Ungenauigkeit bietet

Diese Limitationen waren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht vollständig vermeidbar.

4.4. Ausblick

Aus der vorliegenden Studie in Verbindung mit den Forschungen der letzten Jahre und Jahrzehnte lässt sich schlussfolgern, dass ein Zusammenhang zwischen MS und den Lymphabflusswegen des ZNS über nasopharyngeale und zervikale Lymphstationen besteht. Potenziell kann dies ein Hinweis auf die pathogenetischen Prozesse der MS sein. Dies ist insofern von Relevanz, da sich durch eine weitere Aufklärung der Erkrankungsentstehung auch neue Therapieoptionen auftun könnten. Wenn das lymphatische Nasen-Rachengewebe und die zervikalen Lymphknoten ein entscheidender Faktor in der Pathogenese der MS sind, besteht ggf. die Möglichkeit, Therapeutika lokal zu applizieren und somit systemische Nebenwirkungen zu verringern oder systemische Medikamente zu verabreichen, welche in peripheren Lymphorganen sehr viel einfacher eine pharmakologische Wirkung erzielen können, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden müssen. Außerdem könnte sich eine medikamentöse oder chirurgische Blockade bzw. gezielte Stimulation dieser Lymphwege als neue Therapieoption effektiv zeigen.¹⁵⁸ Die bisherigen Studien zum Einfluss von Adenoidektomie zeigten zwar keinen Effekt auf die MS-Genese oder den Verlauf, die Studien waren jedoch darauf ausgelegt, Adenoidektomie als Risikofaktor und nicht als präventive Maßnahme zu testen.⁶³

Um diese Korrelation und auch den potenziellen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der Tonsilla pharyngea bzw. dem Waldeyerschen-Rachenring und der MS zu sichern, sind weitere Forschungen nötig. Um eine gute Vergleichbarkeit der MRT-Bilder zu erzielen, sollten alle Patienten des Fall- und Kontrollkollektivs an Kernspintomographen

mit der gleichen Feldstärke und dem gleichen Protokoll mit identischen Sequenzen untersucht werden. Auch für die Volumenmessung sollte die menschliche Messung per Hand durch eine computergestützte, volumetrische Berechnung ergänzt werden, um eine höhere Genauigkeit zu bieten und das Bias durch menschliche Fehler weiter zu reduzieren. Um die Option einer Korrelation aufgrund eines Confounders so gering wie möglich zu halten, ist in zukünftigen Studien eine sorgfältige, vollständige und umfassende Erhebung klinischer Daten aller eingeschlossenen Personen notwendig. Hierzu zählen z. B. Raucheranamnese, respiratorische Infekte in der Vergangenheit, Medikamentenanamnese, Erkrankungsdauer, EDSS, Verlaufsform, Zeitpunkt des letzten Schubs bei RRMS, BMI (aktuell und im Jugendalter), EBV-Serologie, etc.

Eine pathohistologische Untersuchung des Gewebes der Tonsilla pharyngea von MS-Patienten im Vergleich mit Kontrollpatienten könnte weitere Klärung über den möglichen pathogenetischen Zusammenhang und die Ursache vergrößerter Adenoide bei MS-Patienten bringen. Auch eine systematisierte, longitudinale Studie bei Patienten mit Adenoidektomie/Tonsillektomie, ggf. unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie z. B. einer EBV-Infektion vor oder nach dem operativen Eingriff, könnte weiter Aufschluss bieten und auch bezüglich potenzieller Therapieoptionen weiterführend sein.

5. Zusammenfassung

Mit zunehmender Evidenz ergaben die Forschungen in den letzten Jahren, dass der Lymphabfluss aus dem ZNS zumindest teilweise über das nasopharyngeale Lymphgewebe erfolgt. Somit gewinnen die Adenoide als Teil des lymphatischen Nasen-Rachengewebes insbesondere in der Untersuchung der Genese neuroimmunologischer Erkrankungen an Bedeutung. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die Frage nach einer Korrelation zwischen der Adenoidgröße und MS zu klären und eine Grundlage für weitere Forschungen auf diesem Gebiet zu legen. Hierzu wurden anhand von MRT-Aufnahmen die Tonsilla pharyngea von MS-Patienten beurteilt, vermessen und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Adenoidgröße und Faktoren wie Läsionslast, Anzahl der Läsionen, EDSS, Verlaufsform, Krankheitsdauer oder zeitlichem Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe besteht.

Es zeigte sich, dass bei MS-Patienten mit einer Odds Ratio von 4,5 häufiger persistierende Adenoide nachweisbar waren als bei der Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Adenoidvolumen war mit 1.743 mm³ in der Gruppe der an MS Erkrankten signifikant größer als im Kontrollkollektiv mit 586 mm³ ($p < 0,001$; Signifikanzniveau von 5 %). Zusätzlich waren in den vergrößerten Rachenmandeln vermehrt Zysten auffällig. Statistisch ergab sich auch hier eine signifikante Korrelation zwischen MS und Zysten im lymphatischen Gewebe des Nasopharynx ($p < 0,001$; Signifikanzniveau von 5 %). Für die weiteren getesteten Faktoren bezüglich eines Zusammenhangs der Adenoidgröße mit krankheitsspezifischen Faktoren konnte nur eine Assoziation zwischen dem Volumen der Tonsilla pharyngea und dem EDSS-Score sowie der Verlaufsform gezeigt werden. Läsionslast, Anzahl der Läsionen, Krankheitsdauer oder der Abstand zur letzten Glukokortikoidgabe konnten nicht mit der Adenoidgröße in Beziehung gebracht werden. Eine mögliche Erklärung für die Korrelation zwischen einer Rachenmandelhyperplasie und der Erkrankung MS ist, dass im Nasopharynx die Lymphe des ZNS mit den

entsprechenden Autoantigenen auf Erreger trifft, welche über den oberen Respirationstrakt in den Körper gelangen, wie z. B. das Epstein-Barr-Virus. So könnten über Mechanismen, die in zukünftigen Forschungen noch zu klären sind, autoreaktive Immunzellen aktiviert werden, welche ihre pathogene Wirkung dann an den entsprechenden Ziel-Zellen im ZNS entfalten. Alternative Möglichkeiten, um diesen Zusammenhang zu deuten sind zum einen, dass rezidivierende respiratorische Infektionen sowohl zu einer Hypertrophie der Adenoide führen als auch MS-Schübe triggern könnten, und zum anderen, dass die systemische immunsuppressive Medikation zur Therapie der MS als Nebenwirkung ein vergrößertes Adenoidvolumen zur Folge haben könnte.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Größenunterschied im Volumen und eine relevante Differenz in der Anzahl der Zysten im lymphatischen Gewebe der Tonsilla pharyngea zwischen MS-Patienten und einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Um diese Korrelation zu bestätigen und einen kausalen Zusammenhang zu klären sind weitere Forschungen mit großer Probandenzahl und unter Berücksichtigung technischer und klinischer Einflussfaktoren notwendig.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AH	Hypertrophie der Adenoide
APZ	Antigen-präsentierende Zelle
BBB	Blood Brain Barrier/ Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
DANN	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis
EBNA	Epstein-Barr-Nuklear-Antigen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Encephalomyelitis disseminata
EDSS	Expanded Disability Status Scale
et al.	Et altera/ und andere
ggf.	Gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ISF	Interstitielle Flüssigkeit
MAG	Myelin Assoziiertes Glykoprotein
MBP	Myelin Basic Protein
MOG	Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein
MS	Multiple Sklerose
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OR	Odds Ratio

PPMS	Primär Progrediente Multiple Sklerose
RNA	Ribonukleinsäure
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sklerose
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
s.	siehe
Tab.	Tabelle
Th1	T-Helferzelle 1
Th2	T-Helferzelle 2
u. a.	unter anderen/m
V. a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
ZNS	zentrales Nervensystem

6.2. Literaturverzeichnis

1. S2e Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. (ed. Sklerose, D.G.f.N.u.K.M.) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2012).
2. Katz Sand, I.B. & Lublin, F.D. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* **19**, 922-943 (2013).
3. Klotz, L., et al. [Diagnosis of multiple sclerosis 2010 revision of the McDonald criteria]. *Nervenarzt* **82**, 1302-1309 (2011).
4. Thompson, A.J., et al. Atlas of MS 2013. (Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), 2013).
5. Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B. & Ciccarelli, O. Multiple sclerosis. *Lancet* **391**, 1622-1636 (2018).
6. Jakob Holstiege, A.S., Benjamin Goffrier, Jörg Bätzing. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. (2017).
7. Koch-Henriksen, N. & Sorensen, P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* **9**, 520-532 (2010).
8. Bundesamt, S. Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015. (2015).
9. Sospedra, M. & Martin, R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* **23**, 683-747 (2005).
10. Sawcer, S., et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* **476**, 214-219 (2011).
11. Gourraud, P.A., Harbo, H.F., Hauser, S.L. & Baranzini, S.E. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol. Rev.* **248**, 87-103 (2012).
12. Comabella, M. & Houry, S.J. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* **142**, 2-8 (2012).
13. Tan, M.S., Jiang, T., Tan, L. & Yu, J.T. Genome-wide association studies in neurology. *Annals of translational medicine* **2**, 124 (2014).
14. Cotsapas, C. & Mitrovic, M. Genome-wide association studies of multiple sclerosis. *Clinical & translational immunology* **7**, e1018 (2018).
15. Huynh, J.L. & Casaccia, P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol.* **12**, 195-206 (2013).
16. Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P. & Tzoulaki, I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* (2015).
17. Evans, C., et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. *Neuroepidemiology* **40**, 195-210 (2013).
18. Makhani, N., et al. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* **3**, 48-60 (2014).
19. Bentzen, J., Flachs, E.M., Stenager, E., Bronnum-Hansen, H. & Koch-Henriksen, N. Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950--2005. *Mult. Scler.* **16**, 520-525 (2010).
20. Kingwell, E., et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* **13**, 128 (2013).
21. Bove, R. & Chitnis, T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **20**, 520-526 (2014).
22. Voskuhl, R.R. & Gold, S.M. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 255-263 (2012).
23. Airas, L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* **132**, 62-70 (2015).
24. Greer, J.M. & McCombe, P.A. Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J. Neuroimmunol.* **234**, 7-18 (2011).
25. Ortona, E., et al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann. Ist. Super. Sanita* **52**, 205-212 (2016).
26. Kurtzke, J.F. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain* **136**, 2904-2917 (2013).

27. Gale, C.R. & Martyn, C.N. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog. Neurobiol.* **47**, 425-448 (1995).
28. Simpson, S., Jr., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I. & Taylor, B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 1132-1141 (2011).
29. Abelha-Aleixo, J., Fonseca, R., Bernardo, A., Mariz, E. & Costa, L. Vitamin D - immunomodulatory actions and new potentialities. *Acta reumatologica portuguesa* **39**, 355-356 (2014).
30. Dorr, J., Doring, A. & Paul, F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *The EPMA journal* **4**, 4 (2013).
31. Pierrot-Deseilligny, C. & Souberbielle, J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* **14**, 35-45 (2017).
32. Sintzel, M.B., Rametta, M. & Reder, A.T. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and therapy* **7**, 59-85 (2018).
33. Kriegel, M.A., Manson, J.E. & Costenbader, K.H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **40**, 512-531.e518 (2011).
34. Ascherio, A., *et al.* Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* **71**, 306-314 (2014).
35. George, J., Levy, Y. & Shoenfeld, Y. Smoking and immunity: an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Scand. J. Immunol.* **45**, 1-6 (1997).
36. Handel, A.E., *et al.* Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* **6**, e16149 (2011).
37. Ramagopalan, S.V., *et al.* Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study. *J. Neurol.* **260**, 1778-1781 (2013).
38. Hedstrom, A.K., Olsson, T. & Alfredsson, L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* (2015).
39. Wingerchuk, D.M. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **5**, 13-22 (2012).
40. Degelman, M.L. & Herman, K.M. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* **17**, 207-216 (2017).
41. Manouchehrinia, A., *et al.* Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* **136**, 2298-2304 (2013).
42. Hedstrom, A.K., Baarnhielm, M., Olsson, T. & Alfredsson, L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **17**, 788-793 (2011).
43. Hedstrom, A.K., Baarnhielm, M., Olsson, T. & Alfredsson, L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* **73**, 696-701 (2009).
44. Marabita, F., *et al.* Smoking induces DNA methylation changes in Multiple Sclerosis patients with exposure-response relationship. *Sci. Rep.* **7**, 14589 (2017).
45. Jafari, N. & Hintzen, R.Q. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **311**, 78-85 (2011).
46. WHO. Obesity and Overweight. (2016).
47. Munger, K.L., Chitnis, T. & Ascherio, A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* **73**, 1543-1550 (2009).
48. Hedstrom, A.K., *et al.* Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* **82**, 865-872 (2014).
49. Matarese, G., *et al.* Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 5150-5155 (2005).
50. Rasul, T. & Frederiksen, J.L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. *J. Neurol.* (2018).
51. Guerrero-Garcia, J.J., *et al.* Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators Inflamm.* **2016**, 4036232 (2016).
52. Mokry, L.E., *et al.* Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med.* **13**, e1002053 (2016).

53. Huitema, M.J.D. & Schenk, G.J. Insights into the Mechanisms That May Clarify Obesity as a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **18**, 18 (2018).
54. Saberi, A., Akhondzadeh, S. & Kazemi, S. Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review. *Acta Neurol. Belg.* (2018).
55. Jankosky, C., Deussing, E., Gibson, R.L. & Haverkos, H.W. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus Res.* **163**, 424-430 (2012).
56. Pender, M.P. The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* **17**, 351-367 (2011).
57. Ascherio, A. & Munger, K.L. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **5**, 271-277 (2010).
58. Pender, M.P. & Burrows, S.R. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clinical & translational immunology* **3**, e27 (2014).
59. Lucas, R.M., *et al.* Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 1142-1148 (2011).
60. Levin, L.I., Munger, K.L., O'Reilly, E.J., Falk, K.I. & Ascherio, A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **67**, 824-830 (2010).
61. Almohmeed, Y.H., Avenell, A., Aucott, L. & Vickers, M.A. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One* **8**, e61110 (2013).
62. Zaadstra, B.M., Chorus, A.M., van Buuren, S., Kalsbeek, H. & van Noort, J.M. Selective association of multiple sclerosis with infectious mononucleosis. *Mult. Scler.* **14**, 307-313 (2008).
63. Lunny, C., Knopp-Sihota, J.A. & Fraser, S.N. Surgery and risk for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Neurol.* **13**, 41 (2013).
64. Broadley, S.A., Deans, J., Chataway, S.J., Sawcer, S.J. & Compston, D.A. Multiple sclerosis and tonsillectomy: no evidence for an influence on the development of disease or clinical phenotype. *Mult. Scler.* **6**, 121-123 (2000).
65. Farez, M.F. & Correale, J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* **258**, 1197-1206 (2011).
66. Scheller, N.M., *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* **313**, 54-61 (2015).
67. Langer-Gould, A., *et al.* Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* **71**, 1506-1513 (2014).
68. Aminzadeh, K.K. & Etminan, M. Dental amalgam and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Public Health Dent.* **67**, 64-66 (2007).
69. Monteiro, L., Souza-Machado, A., Menezes, C. & Melo, A. Association between allergies and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol. Scand.* **123**, 1-7 (2011).
70. Warren, S.A., *et al.* Traumatic injury and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.* **40**, 168-176 (2013).
71. Barragan-Martinez, C., *et al.* Organic solvents as risk factor for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **7**, e51506 (2012).
72. Hedstrom, A.K., *et al.* Organic solvents and MS susceptibility: Interaction with MS risk HLA genes. *Neurology* **91**, e455-e462 (2018).
73. Zamboni, P., *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 392-399 (2009).
74. Comi, G., *et al.* Observational case-control study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: results from the CoSMo study. *Mult. Scler.* **19**, 1508-1517 (2013).
75. Tsvigoulis, G., *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a comprehensive meta-analysis of case-control studies. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **7**, 114-136 (2014).
76. Chu, F., *et al.* Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. *Mediators Inflamm.* **2018**, 8168717 (2018).
77. Burton, A. Multiple sclerosis: what's it got to do with your guts? *Lancet Neurol.* **17**, 207-208 (2018).

78. Kipp, M., *et al.* Experimental in vivo and in vitro models of multiple sclerosis: EAE and beyond. *Mult Scler Relat Disord* **1**, 15-28 (2012).
79. Rose, N.R. & Bona, C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol. Today* **14**, 426-430 (1993).
80. Lemus, H.N., Warrington, A.E. & Rodriguez, M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol. Clin.* **36**, 1-11 (2018).
81. Lucchinetti, C., *et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* **47**, 707-717 (2000).
82. Frohman, E.M., Racke, M.K. & Raine, C.S. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* **354**, 942-955 (2006).
83. Cross, A.H. & Waubant, E. MS and the B cell controversy. *Biochim. Biophys. Acta* **1812**, 231-238 (2011).
84. Garg, N. & Smith, T.W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* **5**, e00362 (2015).
85. Sospedra, M. & Martin, R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin. Neurol.* **36**, 115-127 (2016).
86. Larochelle, C., Alvarez, J.I. & Prat, A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.* **585**, 3770-3780 (2011).
87. Podbielska, M., O'Keefe, J. & Hogan, E.L. Autoimmunity in multiple sclerosis: role of sphingolipids, invariant NKT cells and other immune elements in control of inflammation and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.* **385**, 198-214 (2018).
88. Loma, I. & Heyman, R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr. Neuropharmacol.* **9**, 409-416 (2011).
89. Pilli, D., Zou, A., Tea, F., Dale, R.C. & Brilot, F. Expanding Role of T Cells in Human Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Front. Immunol.* **8**, 652 (2017).
90. Gonzalez, H. & Pacheco, R. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *J. Neuroinflammation* **11**, 201 (2014).
91. Duffy, S.S., Lees, J.G. & Moalem-Taylor, G. The contribution of immune and glial cell types in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international* **2014**, 285245 (2014).
92. Jadidi-Niaragh, F. & Mirshafiey, A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand. J. Immunol.* **74**, 1-13 (2011).
93. Johnson, T.A., Jirik, F.R. & Fournier, S. Exploring the roles of CD8(+) T lymphocytes in the pathogenesis of autoimmune demyelination. *Semin. Immunopathol.* **32**, 197-209 (2010).
94. Jones, A.P., *et al.* Circulating immune cells in multiple sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* **187**, 193-203 (2017).
95. Saxena, A., Martin-Blondel, G., Mars, L.T. & Liblau, R.S. Role of CD8 T cell subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis. *FEBS Lett.* **585**, 3758-3763 (2011).
96. Hartung, H.P. & Kieseier, B.C. Atacept: targeting B cells in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **3**, 205-216 (2010).
97. Probstel, A.K., Sanderson, N.S. & Derfuss, T. B Cells and Autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 16576-16592 (2015).
98. Wekerle, H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity* **50**, 57-60 (2017).
99. Staun-Ram, E. & Miller, A. Effector and regulatory B cells in Multiple Sclerosis. *Clin. Immunol.* **184**, 11-25 (2017).
100. Gandhi, R., Laroni, A. & Weiner, H.L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **221**, 7-14 (2010).
101. Uwe K. Zettl, E.M. *Bildgebung in der klinischen Neuroimmunologie*, (Thieme Verlagsgruppe, 2004).
102. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**, 1444-1452 (1983).
103. McDonald, W.I., *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121-127 (2001).
104. Polman, C.H., *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* **58**, 840-846 (2005).

105. Thompson, A.J., *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* **17**, 162-173 (2018).
106. Gold, R.e.a. S2e-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. (01/2012; Ergänzung: 08/2014).
107. La Mantia, L., *et al.* Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur. Neurol.* **34**, 199-203 (1994).
108. Burton, J.M., O'Connor, P.W., Hohol, M. & Beyene, J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, CD006921 (2012).
109. Filippini, G., *et al.* Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001331 (2000).
110. Gwathmey, K., Balogun, R.A. & Burns, T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. *J. Clin. Apher.* **29**, 211-219 (2014).
111. Habek, M., Barun, B., Puretic, Z. & Brinar, V.V. Treatment of steroid unresponsive relapse with plasma exchange in aggressive multiple sclerosis. *Ther. Apher. Dial.* **14**, 298-302 (2010).
112. Castro-Borrero, W., *et al.* Current and emerging therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **5**, 205-220 (2012).
113. Fachinformation Betaferon von Bayer (Schweiz) AG, Zürich. (Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, 2010).
114. Farina, C., Weber, M.S., Meinl, E., Wekerle, H. & Hohlfeld, R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol.* **4**, 567-575 (2005).
115. Hong, J., Li, N., Zhang, X., Zheng, B. & Zhang, J.Z. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 6449-6454 (2005).
116. Ruggieri, M., Avolio, C., Livrea, P. & Trojano, M. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: a review. *CNS Drug Rev* **13**, 178-191 (2007).
117. Aharoni, R., Teitelbaum, D., Arnon, R. & Sela, M. Copolymer 1 acts against the immunodominant epitope 82-100 of myelin basic protein by T cell receptor antagonism in addition to major histocompatibility complex blocking. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 634-639 (1999).
118. Filippini, G., *et al.* Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* **6**, CD008933 (2013).
119. Zoghi, S., *et al.* Cytokine secretion pattern in treatment of lymphocytes of multiple sclerosis patients with fumaric acid esters. *Immunol. Invest.* **40**, 581-596 (2011).
120. Wilms, H., *et al.* Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J. Neuroinflammation* **7**, 30 (2010).
121. Gold, R., *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1098-1107 (2012).
122. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, K.-u.H.-C. S1-Leitlinie: Adenoide Vegetation / Rachenmandelhyperplasie. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 04/2011).
123. Johannes W. Rohen, E.L.-D. *Funktionelle Histologie*, (F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 2000).
124. Ogasawara, N., *et al.* Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. *Acta Otolaryngol.* **131**, 116-123 (2011).
125. Brandtzaeg, P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **67 Suppl 1**, S69-76 (2003).
126. Brandtzaeg, P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Adv. Otorhinolaryngol.* **72**, 20-24 (2011).
127. Yildirim, N., Sahan, M. & Karslioglu, Y. Adenoid hypertrophy in adults: clinical and morphological characteristics. *J. Int. Med. Res.* **36**, 157-162 (2008).
128. Bhatia, K.S., King, A.D., Vlantis, A.C., Ahuja, A.T. & Tse, G.M. Nasopharyngeal mucosa and adenoids: appearance at MR imaging. *Radiology* **263**, 437-443 (2012).
129. Minnigerode, B. & Blass, K. [Persistent adenoid hypertrophy (author's transl)]. *HNO* **22**, 347-349 (1974).

130. Surov, A., Ryl, I., Bartel-Friedrich, S., Wienke, A. & Kosling, S. MRI of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. *Neuroradiol. J.* **29**, 408-412 (2016).
131. Kapusuz, Z., Ozkiris, M., Okur, A. & Saydam, L. The prevalence of adenoid hypertrophy in adults in a rural area of Turkey. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat* **22**, 225-227 (2012).
132. Hamdan, A.L., Sabra, O. & Hadi, U. Prevalence of adenoid hypertrophy in adults with nasal obstruction. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **37**, 469-473 (2008).
133. Alatas, N. & Baba, F. Proliferating active cells, lymphocyte subsets, and dendritic cells in recurrent tonsillitis: their effect on hypertrophy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **134**, 477-483 (2008).
134. Passali, D., *et al.* Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **11**, 1154-1157 (2004).
135. Scadding, G. Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of treating IgE-mediated inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* **21**, 1095-1106 (2010).
136. Wenig, B.M., *et al.* Lymphoid changes of the nasopharyngeal and palatine tonsils that are indicative of human immunodeficiency virus infection. A clinicopathologic study of 12 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **20**, 572-587 (1996).
137. Yousem, D.M., *et al.* Adenoidal width and HIV factors. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **18**, 1721-1725 (1997).
138. Huang, R.Y. & Shapiro, N.L. Adenotonsillar enlargement in pediatric patients following solid organ transplantation. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **126**, 159-164 (2000).
139. Herrmann, B.W., *et al.* Otolaryngological manifestations of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric thoracic transplant patients. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **70**, 303-310 (2006).
140. Endo, L.H., *et al.* Detection of Epstein-Barr virus in tonsillar tissue of children and the relationship with recurrent tonsillitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **58**, 9-15 (2001).
141. Di Berardino, F. & Romagnoli, M. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* **22**, 646 (2011).
142. Friedman, B.C. & Goldman, R.D. Anti-inflammatory therapy for obstructive sleep apnea in children. *Can. Fam. Physician* **57**, 891-893 (2011).
143. Kuhle, S. & Urschitz, M.S. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007074 (2011).
144. Zhang, L., Mendoza-Sassi, R.A., Cesar, J.A. & Chadha, N.K. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006286 (2008).
145. Rodriguez, D.P., Orscheln, E.S. & Koch, B.L. Masses of the Nose, Nasal Cavity, and Nasopharynx in Children. *Radiographics* **37**, 1704-1730 (2017).
146. Matsumoto, Y., *et al.* Intra-Adenoid Cyst: A Case Report with an Immunohistochemical Study and Review of Literature. *Clin. Med. Insights Case Rep.* **8**, 41-45 (2015).
147. Sekiya, K., *et al.* Nasopharyngeal cystic lesions: Tornwaldt and mucous retention cysts of the nasopharynx: findings on MR imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **38**, 9-13 (2014).
148. Kosling, S., Knipping, S. & Hofmockel, T. [Imaging of nasopharyngeal diseases]. *Radiologe* **49**, 17-26 (2009).
149. Ben Salem, D., *et al.* Imaging of nasopharyngeal cysts and bursae. *Eur. Radiol.* **16**, 2249-2258 (2006).
150. Weller, R.O., Galea, I., Carare, R.O. & Minagar, A. Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: Implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Pathophysiology* **17**, 295-306 (2010).
151. Weller, R.O., Djuanda, E., Yow, H.Y. & Carare, R.O. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* **117**, 1-14 (2009).
152. Cserr, H.F. & Knopf, P.M. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol. Today* **13**, 507-512 (1992).
153. Goldmann, J., *et al.* T cells traffic from brain to cervical lymph nodes via the cribroid plate and the nasal mucosa. *J. Leukoc. Biol.* **80**, 797-801 (2006).

154. Louveau, A., *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* **523**, 337-341 (2015).
155. Schiefenhover, F., Immig, K., Proding, C. & Bechmann, I. Indications for cellular migration from the central nervous system to its draining lymph nodes in CD11c-GFP(+) bone-marrow chimeras following EAE. *Exp. Brain Res.* **235**, 2151-2166 (2017).
156. Absinta, M., *et al.* Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *eLife* **6**(2017).
157. de Vos, A.F., *et al.* Transfer of central nervous system autoantigens and presentation in secondary lymphoid organs. *J. Immunol.* **169**, 5415-5423 (2002).
158. Laman, J.D. & Weller, R.O. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **8**, 840-856 (2013).
159. Furtado, G.C., *et al.* Swift entry of myelin-specific T lymphocytes into the central nervous system in spontaneous autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* **181**, 4648-4655 (2008).
160. Hatterer, E., *et al.* How to drain without lymphatics? Dendritic cells migrate from the cerebrospinal fluid to the B-cell follicles of cervical lymph nodes. *Blood* **107**, 806-812 (2006).
161. Johanson, C.E., *et al.* Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* **5**, 10 (2008).
162. Johnston, M., Zakharov, A., Papaiconomou, C., Salmasi, G. & Armstrong, D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* **1**, 2 (2004).
163. Kaminski, M., *et al.* Migration of monocytes after intracerebral injection at entorhinal cortex lesion site. *J. Leukoc. Biol.* **92**, 31-39 (2012).
164. Strupp, M.e.a. S1-Leitlinie Schwindel- Diagnose. (2012).
165. Sinnecker, T., *et al.* Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* **69**, 739-745 (2012).
166. Ali, M.Y. PATHOGENESIS OF CYSTS AND CRYPTS IN THE NASOPHARYNX. *J. Laryngol. Otol.* **79**, 391-402 (1965).
167. Bahrami, S. & Yim, C.M. Quality initiatives: blind spots at brain imaging. *Radiographics* **29**, 1877-1896 (2009).
168. Hatterer, E., Touret, M., Belin, M.F., Honnorat, J. & Nataf, S. Cerebrospinal fluid dendritic cells infiltrate the brain parenchyma and target the cervical lymph nodes under neuroinflammatory conditions. *PLoS One* **3**, e3321 (2008).
169. Fabriek, B.O., *et al.* In vivo detection of myelin proteins in cervical lymph nodes of MS patients using ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *J. Neuroimmunol.* **161**, 190-194 (2005).
170. Galea, I., Bechmann, I. & Perry, V.H. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol.* **28**, 12-18 (2007).
171. van Zwam, M., *et al.* Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes in MS and EAE. *J. Mol. Med. (Berl.)* **87**, 273-286 (2009).
172. Harling-Berg, C., Knopf, P.M., Merriam, J. & Cserr, H.F. Role of cervical lymph nodes in the systemic humoral immune response to human serum albumin microinfused into rat cerebrospinal fluid. *J. Neuroimmunol.* **25**, 185-193 (1989).
173. Di Giuliano, F., *et al.* Abnormal cervical lymph nodes in multiple sclerosis: a preliminary ultrasound study. *Radiol. Med.* **123**, 202-208 (2018).
174. Phillips, M.J., Needham, M. & Weller, R.O. Role of cervical lymph nodes in autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J. Pathol.* **182**, 457-464 (1997).
175. van Zwam, M., *et al.* Surgical excision of CNS-draining lymph nodes reduces relapse severity in chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Pathol.* **217**, 543-551 (2009).
176. Podkowa, A., Miller, R.J., Motl, R.W., Fish, R. & Oelze, M.L. Focused Ultrasound Treatment of Cervical Lymph Nodes in Rats with EAE: A Pilot Study. *Ultrasound Med. Biol.* **42**, 2957-2964 (2016).
177. Zeidler, R., Meissner, P., Eissner, G., Lazis, S. & Hammerschmidt, W. Rapid proliferation of B cells from adenoids in response to Epstein-Barr virus infection. *Cancer Res.* **56**, 5610-5614 (1996).

178. Stern, J.N., *et al.* B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Sci. Transl. Med.* **6**, 248ra107 (2014).
179. Panitch, H.S. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **36 Suppl**, S25-28 (1994).
180. Orenstein, J.M. Hyperplastic lymphoid tissue in HIV/AIDS: an electron microscopic study. *Ultrastruct. Pathol.* **32**, 161-169 (2008).
181. Sujatha, D., Babitha, K., Prasad, R.S. & Pai, A. Parotid lymphoepithelial cysts in human immunodeficiency virus: a review. *J. Laryngol. Otol.* **127**, 1046-1049 (2013).
182. Bedat, B., *et al.* Association between lymphoepithelial cysts of the pancreas and HIV infection. *Pancreatology* **12**, 61-64 (2012).
183. De Socio, G.V., Vispi, M., Fischer, M.J. & Baldelli, F. A giant pancreatic pseudocyst in a patient with HIV infection. *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic.)* **11**, 227-229 (2012).
184. Dave, S.P., Pernas, F.G. & Roy, S. The benign lymphoepithelial cyst and a classification system for lymphocytic parotid gland enlargement in the pediatric HIV population. *Laryngoscope* **117**, 106-113 (2007).
185. Wu, L., *et al.* Lymphoepithelial cyst of the parotid gland: its possible histopathogenesis based on clinicopathologic analysis of 64 cases. *Hum. Pathol.* **40**, 683-692 (2009).
186. Rojas, R., Di Leo, J., Palacios, E., Rojas, I. & Restrepo, S. Parotid gland lymphoepithelial cysts in HIV infection. *Ear. Nose. Throat J.* **82**, 20-22 (2003).
187. Kumar, V.V. & Sharma, N. Parotid lymphoepithelial cysts as an indicator of HIV infection. *J. Can. Dent. Assoc.* **77**, b28 (2011).
188. Kordossis, T., *et al.* Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br. J. Rheumatol.* **37**, 691-695 (1998).
189. Kreisel, F.H., Frater, J.L., Hassan, A. & El-Mofty, S.K. Cystic lymphoid hyperplasia of the parotid gland in HIV-positive and HIV-negative patients: quantitative immunopathology. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **109**, 567-574 (2010).

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen der Stufentherapie der Multiplen Sklerose; in Anlehnung an: Ergänzung 2014 der S2e-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose 2012: Stufentherapie der Multiplen Sklerose ¹⁰⁶	25
Tabelle 2: Altersverteilung in der Gruppe der MS-Patienten und der Kontrollgruppe	43
Tabelle 3: Vergleich der Adenoid-Volumina der MS- und Kontrollpatienten	47
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Anzahl der Adenoidzysten	53
Tabelle 5: Testung möglicher Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, MS-Erkrankung) auf das Adenoidvolumen mittels des allgemeinen linearen Modells. Abhängige Variable: Adenoidvolumen. $R^2 = 0,220$. Korrigiertes $R^2 = 0,179$. F: F- Testung. Sig.: Signifikanz	54
Tabelle 6: Testung möglicher Einflussfaktoren auf das Adenoidvolumen von MS- Patienten (EDSS, Läsionslast, Abstand zur letzten Kortisontherapie, Verlaufsform, Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer) mittels des allgemeinen linearen Modells. Abhängige Variable: Adenoidvolumen. $R^2 = 0,740$. Korrigiertes $R^2 = -0,817$. F: F-Testung. Sig.: Signifikanz	54
Tabelle 7: Testung möglicher Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, MS-Erkrankung) auf das Adenoidvolumen mittels multipler linearer Regression. Abhängige Variable: Adenoidvolumen. T: T-Wert. Sig.: Signifikanz	55
Tabelle 8: Testung möglicher Einflussfaktoren auf das Adenoidvolumen von MS- Patienten (EDSS, Läsionslast, Abstand zur letzten Kortisontherapie, Verlaufsform, Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer) mittels multipler linearer Regression. Abhängige Variable: Adenoidvolumen der MS-Patienten. T: T- Wert. Sig.: Signifikanz	55

6.4. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anterior-posteriorer Durchmesser der Adenoide: b_1, b_2, b_3	37
Abbildung 2: Rechts-links Durchmesser der Adenoide: a_1, a_2, a_3	37
Abbildung 3: Kranio-kaudaler Durchmesser des mittleren Anteils: c_3	37
Abbildung 4: MRT-Aufnahme (T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe) eines MS-Patienten mit kontrastmittelaufnehmender Läsion (roter Pfeil) und nicht-enhancenden Läsionen (schwarze Pfeile)	38
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung im Kollektiv der Multiple Sklerose-Patienten.....	42
Abbildung 6: Altersverteilung in der Gruppe der MS-Patienten und der Kontrollgruppe .	43
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit einem bestimmten EDSS.....	44
Abbildung 8: Geschlechtsverteilung im Kontrollkollektiv.....	45
Abbildung 9: Adenoidvolumen bezogen auf das Alter der Patienten.....	46
Abbildung 10: Beispiel für einen Patienten aus der Fallgruppe mit sehr großen Adenoiden	47
Abbildung 11: Vergleich der Adenoidvolumina in der Fallgruppe (MS-Patienten) und Kontrollgruppe	48
Abbildung 12: Vergleich der Adenoidvolumina in der Fall- (MS-Patienten) und Kontrollgruppe	48
Abbildung 13: Nicht signifikante lineare Regression zwischen dem Adenoidvolumen (in mm^3) und der Krankheitsdauer in Monaten	50
Abbildung 14: MS-Patient mit mehreren Zysten (Pfeil) in der Tonsilla pharyngea.....	52
Abbildung 15: Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe bzgl. der Existenz von Zysten in den Adenoiden	52

6.5. Danksagungen

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke für die Möglichkeit danken an ihrem Institut zu promovieren. Außerdem gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, die mir in ihrer wertschätzenden, herzlichen und kompetenten Art zum Vorbild geworden ist. Danke für die Überlassung des Themas, die Anleitung und fachärztliche Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen und alle konstruktiven Anregungen. Für seine Betreuung, Ermutigung und Hilfe in fachlichen, organisatorischen und technischen Fragen danke ich Herrn Dr. med. Andreas Pomschar sehr herzlich.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Tania Kümpfel und den Mitarbeitern der neuroimmunologischen Ambulanz, Klinikum Großhadern, für die Bereitstellung der klinischen Patientendaten und alle Unterstützung bezüglich klinischer Fragen. Auch Frau Dipl.-Stat. Regina Schinner möchte ich für alle Beratung, Unterstützung und Korrektur in Bezug auf die statistische Auswertung der Daten danken. Insbesondere gilt mein Dank allen Patienten, die ihre Daten für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung gestellt und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Herzlichst danke ich meiner Familie und meinen Freunden für alle Ermutigung, Hilfe und für ihr geduldiges Zuhören. Hier gilt besonderer Dank Claudia Fottner-Top für das hervorragende Lektorat.

In erster Linie möchte ich aber meinen Eltern Barbara und Joachim Moritz danken, die mich stets in jeder erdenklichen Weise unterstützt, ermutigt und motiviert haben, und meinem Mann Felix Top für alle inhaltliche und praktische Hilfe, sein konstruktives sich Eindenken, für allen liebevollen Beistand und Rückhalt.

Soli Deo gloria.

6.6. Eidesstattliche Versicherung

Top, Katrin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Vergleich der Größe der Tonsilla pharyngea von Patienten mit Multipler Sklerose
mit einer Kontrollgruppe anhand retrospektiver Auswertung magnetresonanztomographischer Untersuchungen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 14.08.2021

Ort, Datum

Katrin Top

Unterschrift Doktorandin, bzw. Doktorand